

00524  
196



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**PRINCIPALES FACTORES DE VIRULENCIA DE  
*Staphylococcus aureus***

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE  
ACTUALIZACIÓN  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A:  
OLIVA ZÚÑIGA RANGEL**



**EXAMENES PROFESIONALES  
MÉXICO, D.F. FACULTAD DE QUÍMICA**

2003

7



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## JURADO ASIGNADO

<b>Presidente:</b>	<b>Profra. Ma. Del Carmen Cortés Decuir</b>
<b>Vocal:</b>	<b>Profra. Ma. Elsa Escudero García</b>
<b>Secretario:</b>	<b>Prof. Raúl Garza Velasco</b>
<b>1er Suplente:</b>	<b>Profra. Norma Trejo Medina</b>
<b>2do Suplente:</b>	<b>Profra. María Del Rocío López Álvarez</b>

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

**Bibliotecas de la Facultad de Química, Medicina, Bioquímicas y del Sector Salud.**



**QFB. Raúl Garza Velasco**

**Asesor**



**Oliva Zúñiga Rangel**

**Sustentante**

## **DEDICATORIAS**

### **A mis padres**

Con un infinito agradecimiento por toda una vida de esfuerzos y sacrificios, brindándome siempre su apoyo y cariño cuando más lo necesité, que gracias a su ejemplo, hoy día puedo decir que mi triunfo como mujer y profesional lo sientan como el suyo propio.

### **A mi hermana**

Que gracias a su cariño, apoyo incondicional, lealtad, amistad y confianza me ha ayudado a sostenerme cuando lo he necesitado, sin contar con los innumerables recuerdos y momentos que hemos pasado juntas.

### **A Sergio**

Mi esposo, que me ha brindado su amor, apoyo y amistad incondicional, recordando que ha compartido conmigo algunos momentos difíciles de mi vida, que ha estado presente en todo lo que representa éste trabajo y que gracias a su fortaleza interna me ha ayudado a crecer como persona.

### **A Karla Alejandra**

Mi hija, que con su infinita inocencia y su llegada a mi vida ha llenado de amor mi existencia, que ha llegado a ser el motor de mi vida y la eterna inspiración para ser lo que hoy soy.

### **A Patricia y padrinos**

Por que siempre estuvieron pendientes de mi desarrollo personal y profesional y me dieron palabras de aliento cuando más lo necesité.

### **A mis tíos, tías y primos**

Por interesarse en mi progreso profesional.

### **A mis amigas**

Ira, Eli, Sofi y Tere que más que un equipo de trabajo que alguna vez fuimos en la facultad, las considero como mis mejores amigas, ya que me brindaron su amistad y cariño en todo este tiempo que hemos compartido alegrías y tristezas, y además han estado pendientes de mi desarrollo profesional y al mismo tiempo de mi vida personal.

## **AGRADECIMIENTOS**

*Al Q.F.B. Raúl Garza Velasco, por su apoyo moral, intelectual y ser mi guía en éste proyecto.*

*A la Universidad Nacional Autónoma De México y de manera muy especial a la Facultad de Química por haber sido mi segunda casa durante 5 años.*

# INDICE

## LISTA DE ABREVIATURAS

### INTRODUCCIÓN

1

### OBJETIVOS

3

### I. IMPORTANCIA CLÍNICA

4

### II. FACTORES DE VIRULENCIA DE *S. aureus*

10

#### 1. Exotoxinas

11

##### i. Agentes antimembranales

12

Hemolisina alfa ( $\alpha$ ) o hemolisina A	12
Hemolisina beta ( $\beta$ ) o esfingomielinasa estafilocócica	15
Hemolisina delta ( $\delta$ )	18
Leucocidina, hemolisina gamma ( $\gamma$ ) y otras toxinas bicomponentes	21

##### ii. Toxinas que funcionan como superantígenos (SAGs)

25

Enterotoxinas estafilocócicas (SEs)	28
Toxina - 1 del Síndrome del shock tóxico (TSST - 1)	37
Toxinas exfoliativas o epidermolíticas (ETs)	40

#### 2. Enzimas

42

i. Coagulasa	44
ii. Estafiloquinasa	45
iii. Catalasa	47
iv. Hialuronidasa	47
v. Fosfatasa	48
vi. Proteasas	49
vii. Lipasas	51

viii. Nucleasa	53
ix. $\beta$ - lactamasa	54
<b>3. Antígenos de superficie</b>	<b>55</b>
i. <b>Proteínas</b>	<b>55</b>
Proteína A	57
MSCRAMMs que se unen a fibronectina, colágena y fibrinógeno	58
FnbpA y FnbpB	58
CNA	59
CifA y CifB	60
Proteínas Sdr	61
Map ( Proteínas análogas al MHC II )	61
Sideróforos	62
ii. <b>Otras sustancias estructurales no proteicas</b>	<b>63</b>
Cápsula	63
Acidos teicoicos	65
Peptidoglucano	66
Polisacárido A	67
Factor de agregación	68
<b>4. Regulación genética de los factores de virulencia</b>	<b>69</b>
i. <b>Influencia del medio ambiente</b>	<b>69</b>
ii. <b>Regulación génica</b>	<b>70</b>
iii. <b>Sistema agr</b>	<b>71</b>
<b>III. INMUNIDAD A <i>Staphylococcus aureus</i></b>	<b>75</b>
1. <b>Adhesión</b>	<b>77</b>
2. <b>Invasión</b>	<b>79</b>
i. <b>Supervivencia intracelular de <i>S. aureus</i></b>	<b>82</b>
3. <b>Fagocitosis</b>	<b>83</b>
i. <b>Quimiotaxis</b>	<b>83</b>
ii. <b>Opsonización</b>	<b>84</b>

iii. Acción fagocitaria de los PMNs	85
PLA2	87
Defensinas	88
4. Papel de las plaquetas en la destrucción de las células de <i>S. aureus</i>	89
IV. CONCLUSIONES	93
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Agr</b>	<b>Locus polimórfico funcional de <i>Staphylococcus aureus</i></b>
<b>AIP</b>	<b>Péptido de autoinducción</b>
<b>ATP</b>	<b>Adenosín trifosfato</b>
<b>CAMPs</b>	<b>Péptidos antimicrobianos catiónicos</b>
<b>CGD</b>	<b>Enfermedad granulomatosa crónica</b>
<b>CID</b>	<b>Coagulación Intravascular diseminada</b>
<b>CiFA</b>	<b>Proteína A de <i>S. aureus</i> que se une a fibrinógeno</b>
<b>CiFB</b>	<b>Proteína B de <i>S. aureus</i> que se une a fibrinógeno</b>
<b>CNA</b>	<b>Proteína de <i>S. aureus</i> que se une a colágena</b>
<b>Componente F</b>	<b>Componente de movimiento rápido en las pruebas cromatográficas de intercambio iónico</b>
<b>Componente S</b>	<b>Componente de movimiento lento en las pruebas cromatográficas de intercambio iónico</b>
<b>CPA</b>	<b>Célula presentadora de antígeno</b>
<b>Cys</b>	<b>Cisteína</b>
<b>DNH</b>	<b>Defensinas de los neutrófilos humanos</b>
<b>DL<sub>50</sub></b>	<b>Dosis letal media</b>
<b>DNA</b>	<b>Acido desoxirribonucleico</b>
<b>Eap</b>	<b>Proteína de adherencia extracelular</b>
<b>ECN</b>	<b>Estafilococos coagulasa negativa</b>
<b>EMAG</b>	<b>Enzima modificante de ácidos grasos</b>
<b>ETA</b>	<b>Forma antigénica A de la toxina epidermolítica de <i>S. aureus</i></b>
<b>ETB</b>	<b>Forma antigénica B de la toxina epidermolítica de <i>S. aureus</i></b>
<b>ETs</b>	<b>Toxinas exfoliativas</b>
<b>FDA</b>	<b>Food and Drug Association</b>
<b>FnbpA</b>	<b>Proteína A de <i>S. aureus</i> que se une a fibronectina</b>
<b>FnbpB</b>	<b>Proteína B de <i>S. aureus</i> que se une a fibronectina</b>
<b>FRC</b>	<b>Factor reactivo de la coagulasa</b>
<b>GM – CSF</b>	<b>Factor estimulador de colonias de granulocitos - macrófagos</b>
<b>GML</b>	<b>Monolaurato de glicerol</b>
<b>Hia</b>	<b>Gen que codifica para la toxina alfa de <i>S. aureus</i></b>
<b>Hib</b>	<b>Gen que codifica para la toxina beta</b>
<b>Hid</b>	<b>Gen que codifica para la toxina delta</b>
<b>Hig</b>	<b>Gen que codifica para la toxina gamma</b>
<b>HigA</b>	<b>Componente lento de la hemolisina gamma</b>
<b>HigB</b>	<b>Componente rápido de la hemolisina gamma</b>
<b>HigC</b>	<b>Componente lento de la hemolisina gamma</b>
<b>HSPs</b>	<b>Proteínas asociadas al shock por calor</b>
<b>ICAM-1</b>	<b>Molécula de adhesión intercelular -1</b>

ICAM - 2	Molécula de adhesión intercelular - 2
IFN- $\gamma$	Interferón gamma
IL-1	Interleucina - 1
IL-1 $\beta$	Interleucina - 1 $\beta$
IL-2	Interleucina - 2
IL-6	Interleucina - 6
IL-6	Interleucina - 6
IL-8	Interleucina - 8
IL-10	Interleucina - 10
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LPXTG	Motif de reconocimiento para la enzima sortasa
LukF-PV	Componente rápido de la leucocidina Valentina Panton
Luk-PV	Gen que codifica para la leucocidina
LukS-PV	Componente lento de la leucocidina
Lys	Lisina
MAC	Componente de ataque a la membrana
Map	Proteínas análogas al MHC II
MHC I	Complejo principal de histocompatibilidad de clase I
MHC II	Complejo principal de histocompatibilidad de clase II
MPO	Mieloperoxidasa
MRSA	Cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina
MSCRAMMs	Microbial surface components recognizing adhesin matrix molecules
P2	Unidad de transcripción divergente del locus agr
P3	Unidad de transcripción divergente del locus agr
PBP <sub>s</sub>	Proteínas de unión a penicilina
PECAM	Molécula de adhesión celular plaquetas - endotelio
PI-PLC	Fosfolipasa C fosfatidilinositol específica
PLA2	Fosfolipasa A2
PMNs	Neutrófilos polimorfonucleares
PMP <sub>s</sub>	Proteínas microbicidas plaquetarias
PtpA	Fosfatasa A de <i>Staphylococcus aureus</i>
PtpB	Fosfatasa B de <i>Staphylococcus aureus</i>
PT <sub>s</sub>	Toxinas pirogénicas
PVL	Leucocidina Valentina Panton
ROIs	Intermediarios reactivos del oxígeno
SAg <sub>s</sub>	Superantígenos
Sak	Estafiloquinasa
Sdr	Proteína Sdr que se une a fibrinógeno
SEA	Enterotoxina estafilocócica tipo A
SEB	Enterotoxina estafilocócica tipo B
SEC	Enterotoxina estafilocócica tipo C
SED	Enterotoxina estafilocócica tipo D
SEE	Enterotoxina estafilocócica tipo E
SEG	Enterotoxina estafilocócica tipo G

<b>SEH</b>	<b>Enterotoxina estafilocócica tipo H</b>
<b>SEI</b>	<b>Enterotoxina estafilocócica tipo I</b>
<b>SEJ</b>	<b>Enterotoxina estafilocócica tipo J</b>
<b>SEK</b>	<b>Enterotoxina estafilocócica tipo K</b>
<b>SEPE</b>	<b>Síndrome estafilocócico de la piel escaldada</b>
<b>SEs</b>	<b>Enterotoxinas estafilocócicas</b>
<b>SODs</b>	<b>Superoxido dismutasa</b>
<b>SpA</b>	<b>Proteína A</b>
<b>Spe</b>	<b>Exotoxina pirogénica estreptocócica</b>
<b>SST</b>	<b>Síndrome del shock tóxico</b>
<b>TCR</b>	<b>Receptor de la célula T</b>
<b>TNasa</b>	<b>Nucleasa termoestable</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>Factor de necrosis tumoral alfa</b>
<b>TNF-<math>\beta</math></b>	<b>Factor de necrosis tumoral beta</b>
<b>tPMP-1</b>	<b>Trombocidina -1</b>
<b>tPMP-2</b>	<b>Trombocidina -2</b>
<b>TSST-1</b>	<b>Toxina - 1 del síndrome del shock tóxico</b>
<b>UFC</b>	<b>Unidad formadora de colonia</b>
<b>VCAM-1</b>	<b>Molécula de adhesión celular vascular - 1</b>

## INTRODUCCIÓN

En los años más recientes, el estudio de los padecimientos de origen bacteriano se ha concentrado en la determinación de las moléculas que confieren patogenicidad a los agentes causales y, simultánea o secuencialmente, en la detección de los genes involucrados en la síntesis de tales factores de virulencia.

Sin embargo, aunque los mecanismos de patogenicidad resultan por sí mismos muy interesantes, las investigaciones implicadas tienen una meta aún más trascendental: establecer mejores estrategias para prevenir o tratar las principales enfermedades infecciosas, habida cuenta que, en los últimos lustros, la competencia entre la resistencia bacteriana a los antibióticos y el descubrimiento o desarrollo de nuevos antimicrobianos, se ha venido resolviendo categóricamente a favor de los agentes patógenos<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> De hecho, cada vez es más frecuente que la literatura especializada haga alusión a la franca posibilidad de que, en el corto plazo, la humanidad regrese a la situación que prevalecía en la era preantibiótica (antes de los 50), cuando numerosos padecimientos infecciosos que actualmente se curan con relativa facilidad, se asociaban a muy elevadas tasas de mortalidad.

A tal respecto, en este momento ya se presentan cuantiosos fracasos terapéuticos y altas tasas de mortalidad dentro de los hospitales, en donde diversas clonas de *Staphylococcus aureus* sólo resultan susceptibles a uno de los antibióticos comunes (vancomicina).

Consecuentemente, el presente trabajo aborda la temática asociada a los numerosos factores de virulencia de esta especie, ya que los avances .logrados en este campo explican muchos de los fenómenos relacionados con el origen y la evolución de diversas estafilococias pero, sobre todo, fungirán como las bases de las vacunas que habrán de desarrollarse para contrarrestar la creciente peligrosidad de este microorganismo, tanto dentro de los hospitales como fuera de ellos.

## **OBJETIVOS**

- **Describir los factores de virulencia que promueven la invasividad y toxigenicidad de *S. aureus*, subrayando el papel de cada uno en el origen, evolución y permanencia de las principales enfermedades que este microorganismo causa al ser humano.**
- **Señalar los procesos asociados a las interacciones de los factores que confieren patogenicidad a *S. aureus* con las células y moléculas en las que reside la inmunidad innata y adaptativa del hospedero.**

## **I. IMPORTANCIA CLÍNICA DE *S. aureus***

*Staphylococcus aureus* constituye la especie más virulenta de su género y la que mayor número de padecimientos ocasiona al humano, ya que prácticamente no existen tejidos humanos exentos de poder ser afectados por ella y/o por sus diversas exotoxinas. Sin embargo, entre las enfermedades con las que se le relaciona más estrechamente, incluyen las piodermitis tales como la furunculosis, el impétigo y el síndrome estafilocócico de la piel escaldada (SEPE), intoxicaciones alimentarias, osteomielitis, síndrome del shock tóxico (SST), septicemia, neumonía e infecciones intrahospitalarias (27,47).

Evidentemente, lo antes mencionado implica que la bacteria penetra al organismo humano por numerosas vías, entre las que destacan la cutánea y la inhalatoria pero, posteriormente, se puede diseminar y alcanzar otros órganos y tejidos, a través del sistema linfático y el torrente circulatorio (10,60,121).

En cuanto a las afecciones dérmicas, la furunculosis y el impétigo suelen ser las de mayor frecuencia y la aparición de una o la otra depende de la cantidad de coagulasa elaborada por la cepa infectante; cuando dicha enzima

abunda conduce a abscesos mejor delimitados (furúnculos), mientras que su menor proporción da lugar a la formación de pústulas confluentes con aspecto mieliforme (impétigo). Al margen de ello, las cepas productoras de exotoxina exfoliativa —también denominada toxina epidermolítica—, agravan dichos cuadros cutáneos, generando una patología más seria conocida como SEPE, la cual se caracteriza por una progresiva descamación gruesa de las distintas capas de la piel, acompañada por el severo enrojecimiento del tejido involucrado (60,70,94,121).

Por su parte, la osteomielitis se adquiere comúnmente al sufrirse de fracturas expuestas —los agentes infecciosos pueden provenir del aire o del objeto traumatizante— aunque en algunos casos ocurre previa septicemia. *S. aureus* es el principal causante de este padecimiento, cuyo tratamiento resulta muy complicado, ya que la mayoría de los antibióticos no alcanza la médula ósea para ejercer su acción antimicrobiana y, por lo tanto, es frecuente que periódicamente se deba abrir la zona implicada para drenarla, limpiarla y tratarla *in situ*, lo que no siempre impide el progreso de la patología ni la pérdida de los miembros afectados (50,60).

Con respecto a las intoxicaciones alimentarias, éstas son muy frecuentes y aparecen al ingerirse productos alimenticios contaminados con el microorganismo, el cual se reproduce en ellos liberando potentes enterotoxinas, de las cuales se conocen 8 serotipos: A, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, D y E. En



tal sentido, los alimentos que favorecen el proceso son los que contienen elevadas concentraciones de carbohidratos, como las pastas, pasteles, ensaladas y sandwiches, entre muchos otros, y las enterotoxinas más frecuentes son la A y la D (29,40,94,116).

El período de incubación de este tipo de intoxicaciones fluctúa entre 1 y 6 h, las que anteceden a la aparición de síntomas tales como náuseas, vómitos en proyectil y diarrea acuosa; la duración del cuadro patológico varía entre 24 y 48 h, y la curación del paciente ocurre espontáneamente al eliminarse las toxinas junto con el vómito y las voluminosas evacuaciones (29,40,94,116).

Tocante al SST, éste aparece durante la menstruación o dentro de los cuatro días posteriores a ella; se relaciona con el uso de tampones superabsorbentes, ya sea que estén contaminados con *S. aureus* o que el microorganismo sea translocado hacia la vagina cuando aquéllos son colocados por la usuaria (10,47,50,53,60,94).

En cualquiera de ambos casos, la oclusión del canal vaginal —durante varias horas— favorece el desarrollo del estafilococo en la sangre menstrual atrapada y la consecuente liberación de la toxina TSST-1 (10,47,50,53,60,94).

Los síntomas iniciales incluyen fiebre de 39°C o mayor, dolor en las mucosas de boca y garganta, cefalalgia, vómitos, diarrea e hipotensión; dos días después ocurren la pérdida de la conciencia, coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia renal, así como trastornos cardíacos y pulmonares, pudiendo fallecer la paciente. Es muy posible que el microorganismo sólo desarrolle en la sangre menstrual y no se disemine hacia otras regiones, ya que los cultivos de faringe, mucosa bucal, LCR, sangre periférica, materia fecal, etc., resultan negativos; en otras palabras, sólo la toxina TSST-1 se absorbe hacia la circulación y se disemina hacia otros órganos y tejidos (53,84,91,105a).

Cabe agregar que, actualmente, los casos más frecuentes de SST se presentan después de las cirugías nasales, debido a que el microorganismo suele formar parte de la flora nasofaríngea y a que el taponamiento de ambas narinas —destinado a detener la hemorragia—, crea un ambiente comparable al que se genera en el canal vaginal cuando se insertan los tampones superabsorbentes (53,84,91,105a).

Finalmente, la septicemia, la neumonía y otros padecimientos representan un gran desafío para el equipo de salud de numerosos nosocomios, dentro de los cuales los internos y los neonatos pueden verse colonizados por cepas multirresistentes (53a).

Es decir que, durante la convalecencia, después de las intervenciones quirúrgicas, del parto, o de haberse sufrido de quemaduras graves, existe el riesgo de que se infecten los tejidos en recuperación, por alguno de los microorganismos que se encuentran en el ambiente intrahospitalario, cuyas más destacadas características residen en su patogenicidad pero, sobre todo, en su multirresistencia a los antimicrobianos; las especies bacterianas más frecuentes en este rubro son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter sp* y, desde luego, *S. aureus* (60).

Una vez que el agente infectante ha colonizado los tejidos dañados, puede penetrar al torrente circulatorio, ocasionando septicemias y, consecuentemente, neumonía, endocarditis, artritis, meningitis, etc (60).

En ese contexto, de acuerdo con diversos estudios, los brotes epidémicos asociados a *S. aureus* tienen lugar con mayor frecuencia entre los pacientes hospitalizados que entre la población común (60).

A pesar de los numerosos esfuerzos realizados para contener su diseminación dentro de los hospitales, este microorganismo es la causa más común de bacteriemia intranosocomial: en EUA, de los 2 millones anuales de pacientes que padecen alguna infección intrahospitalaria por *S. aureus*, aproximadamente 260,000 continúan experimentando recaídas durante periodos prolongados (33).

Un trabajo realizado por Weinstein y cols. reveló que el 18.9 % de las bacteremias de los adultos internos en algunos hospitales son ocasionadas por *S. aureus* y que entre el 10 y 40 % de ellas progresa hasta endocarditis (33).

Así mismo, el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales estableció que, en el lapso 1990-1996, *S. aureus* y *E. coli* fueron los patógenos nosocomiales aislados más frecuentemente en EUA (33).

Respecto a la neumonía, este microorganismo no suele considerarse entre sus principales agentes etiológicos; sin embargo, en México se ha comprobado que ocasiona la enfermedad al grupo conformado por niños menores de 5 años, a quienes puede llegar a provocarles la muerte: evidentemente, los decesos predominan entre los no derechohabientes a algún sistema de salud, y los estados más afectados son los que se localizan en el sur del país (53a).

No obstante, llama la atención el hecho de que las neumonías nosocomiales en el Hospital Infantil de México y en el Hospital de Pediatría oscilan entre el 8 y 11% de todos los casos de infección intrahospitalaria, y que su mortalidad alcanza cifras cercanas al 10 % (53a).

## **II. FACTORES DE VIRULENCIA DE *S. aureus***

El estafilococo dorado manifiesta una capacidad excepcional para adaptarse a las condiciones que imperan en los diversos nichos que coloniza; de hecho, se une fácilmente a una gran variedad de proteínas que conforman las matrices extracelulares de los mamíferos y, de esta forma, rompe las barreras asociadas a numerosos tejidos del hospedero (50).

Este microorganismo produce toda una gama de exotoxinas, hemolisinas, enzimas y componentes celulares, todos los cuales han sido considerados como factores de patogenicidad en algún momento. Sin embargo, la purificación de muchas de esas sustancias ha resultado complicada, debido principalmente a su inestabilidad, por lo que sus respectivos efectos específicos aún forman parte de interminables polémicas (60,96,121).

Entre los más destacados factores de virulencia de *S. aureus*, destacan los señalados en la tabla 1.

**Tabla 1. Principales factores de virulencia de *S. aureus* (33,50,60,96,121).**

<b>1. Exotoxinas</b>	<b>Agentes antimembranales</b>	Hemolisinas $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ y $\delta$ , leucocidina y otras toxinas bicomponentes.
	<b>Superantígenos</b>	Enterotoxinas (SEs), toxina del Síndrome del Shock Tóxico (TSST-1), toxinas exfolitivas (ETs).
<b>2. Enzimas</b>	Coagulasa, estafiloquinasa, catalasa, hialuronidasa, fosfatasa, proteasas, lipasas, nucleasa, $\beta$ -lactamasas.	
<b>3. Antígenos superficiales</b>	Proteínas superficiales (Proteína A, MSCRAMMs, sideróforos) y otras sustancias estructurales (cápsula, ácidos teicoicos, peptidoglicano, polisacáridos, factor de agregación).	

### **1. Exotoxinas**

Las exotoxinas elaboradas por *Staphylococcus aureus* se pueden clasificar en dos grandes grupos: agentes antimembranales y toxinas con actividad superantigénica. Estas últimas incluyen a las familias de toxinas pirogénicas (PTs) y exfoliativas (ETs), las cuales comparten algún evento de los implicados en las actividades inmunomodulatorias del hospedero. Dentro de la trascendencia de los superantígenos (SAGs) relacionados con la especie, figura la inducción del síndrome del shock tóxico (SST), la intoxicación alimentaria estafilocócica y el Síndrome estafilocócico de la piel escaldada (SEPE).

## **I. Agentes antimembranales**

### **hemolisina alfa ( $\alpha$ ) o hemolisina A**

La hemolisina  $\alpha$  representa una de las toxinas bacterianas más potentes, es especialmente tóxica para conejos ( $DL_{50}=1.3 \mu\text{g}$ ), su función citolítica se basa en la formación de poros en la membrana eucarionte y lisa los eritrocitos de conejo; en cambio, los hematíes humanos resultan aproximadamente 1,000 veces menos sensibles, hallazgo que ha permitido deducir dos mecanismos de unión a la célula "blanco" (33).

En este sentido, se ha postulado que la membrana de los eritrocitos de conejo presenta receptores de alta afinidad, mientras que la de origen humano los contiene de baja afinidad (43).

La hemolisina alfa es secretada como monómeros de 293 residuos sobre la membrana eucarionte, los cuales se oligomerizan para formar poros en forma de anillo, tanto hexaméricos como heptaméricos, antes de que parte de la molécula tóxica penetre la bicapa (mientras la restante permanece ligada a la superficie); este modelo de ensamble se infirió con base en experimentos de mutagénesis y de modificación química (33).

Cabe mencionar que la citada hexamerización no depende de alguna molécula receptora específica, aunque los sitios de alta afinidad provocan una mayor sensibilidad de la célula "blanco", tanto a la unión de la toxina como a los fenómenos fisiopatológicos posteriores (1,18).

Durante la década pasada se publicaron cerca de 300 trabajos asociados a la hemolisina  $\alpha$ , enfocados a los aspectos estructurales y los mecanismos de formación de poros. Evidentemente, cuando éstos se producen dan lugar a relevantes procesos ulteriores, dependiendo de las especies celulares analizadas y de la dosis de la hemolisina; por ejemplo, la exposición de células epiteliales o monocitos a 40-160 ng/mL del tóxico puede conducir a grandes alteraciones a nivel de ATP y a la secreción de IL-8, acompañadas por lisis celular, respuestas secretorias, producción de mediadores de lípidos, mutaciones de la IL-1 $\beta$  y apoptosis. Adicionalmente, se ha reportado que los eventos transcripcionales son activados como respuesta a bajas dosis de la hemolisina (30).

Ya sea *in vivo* e *in vitro*, la hemolisina alfa es hemolítica, citotóxica, dermonecrótica y letal para numerosos tipos celulares, los cuales incluyen eritrocitos, plaquetas y células mononucleares, epiteliales y endoteliales. Así mismo, provoca daños a nivel del sistema circulatorio, del tejido muscular y en la corteza renal.



Aunque el mecanismo preciso de los trastornos membranales aún no se ha podido determinar con exactitud, en la actualidad se postula que la secuencia de los fenómenos implicados es la siguiente: a) unión de los monómeros de la hemolisina a la superficie celular; b) formación de los hexámeros que conforman los canales transmembranales de 2 a 3 nm de diámetro; c) daño directo a la membrana asociado a la osmorregulación, ocurriendo la entrada y salida de moléculas pequeñas a través de los canales; y finalmente, d) lisis coloidosmótica de la célula. Es oportuno señalar que si bien es claro que las células afectadas experimentan la aparición de poros membranales, aquéllas no se paralizan instantáneamente, puesto que retienen su capacidad de responder activamente para neutralizar dicha alteración (1,18,30,51).

Al parecer, cantidades subletales de hemolisina  $\alpha$  promueven la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a la célula y activan el metabolismo de las fosfolipasas y del ácido araquidónico; sin embargo, se ha comprobado que la muerte de queratinocitos humanos también se relaciona con el aumento de la permeabilidad hacia los iones monovalentes (30,33).

Adicionalmente, se ha observado que dicha molécula tóxica provoca la liberación de prostaglandinas y leucotrienos, los cuales provocan efectos vasoactivos que, a su vez, aumentan la letalidad de la alfa toxina para las células endoteliales. Análogamente, su acción implica la secreción de

citocinas proinflamatorias y compuestos procoagulatorios por parte de los monocitos activados y de las plaquetas —respectivamente—, lo que retroalimenta su potencialidad lesiva hacia el sistema cardiovascular y los pulmones.

Las cepas de *S. aureus* productoras de esta hemolisina contienen al gen estructural *hla*, mismo que regula positiva y negativamente la elaboración de la primera, tanto *in vivo* como *in vitro*. Aparentemente, dicho gen no se asocia a cepas que originan el SST, las que por lo regular no son hemolíticas (33,49).

#### **Hemolisina beta ( $\beta$ ) o esfingomielinasa estafilocócica**

En 1935, Glenn y Stevens diferenciaron a la hemolisina beta de la alfa mediante reacciones de neutralización efectuadas con eritrocitos de oveja (33,98). Aquélla corresponde a una proteína de aproximadamente 34 kDa, en la cual dos residuos de cisteína se encuentran unidos por un puente disulfuro, indispensable para la actividad y estabilización de la molécula (33).

Los estudios sobre estructura y función de la hemolisina beta estafilocócica son relativamente escasos, aunque se acepta que, en cuanto a su fisiología, ésta es muy similar a la de la exotoxina de *Bacillus cereus*, de la que se han obtenido más datos (33).

Su actividad varía dependiendo de la especie con cuyos eritrocitos se trabaja: los hematíes de oveja, vaca y cabra resultan muy sensibles a su acción, en tanto que los de origen humano son medianamente susceptibles, y los de ratón y perro son resistentes.

El gen *h1b*, implicado en la síntesis de esta exotoxina, presenta diversos receptores para los bacteriófagos lisogénicos del grupo F, cuya inserción en el fragmento nucleotídico implicado reprime la expresión correspondiente (33,60).

Probablemente, la actividad de la beta hemolisina que más sorprende consiste en que ésta casi no lisa eritrocitos a 37°C, pero si lo hace a temperaturas menores de los 10°C. En tal sentido, el uso de antiseros reviste una gran importancia para detectarla, aún cuando las pruebas de hemólisis resulten negativas a 37°C (33).

Esta exotoxina equivale a una esfingomielinasa neutra específica para la esfingomielina y los lisofosfátidos, por lo que el grado de sensibilidad eritrocitaria a su acción depende del contenido de esfingomielina membranal (33).

Evidentemente, la degradación de la esfingomielina de la membrana de los hematíes sólo se traduce en hemólisis cuando aquéllos son enfriados, lo que sugiere que el proceso lítico consta de dos etapas: la hidrólisis del sustrato a 37°C y la destrucción de la membrana eritrocitaria a temperaturas bajas. A diferencia de las lesiones inducidas por toxinas formadoras de poros, la beta toxina provoca la formación de invaginaciones en ciertas regiones de la membrana (33).

La degradación de la esfingomielina requiere fosforilcolina y ceramida, lo cual requiere de cationes divalentes tales como el  $Mg^{2+}$  (el más efectivo) y el  $Mn^{2+}$ , ya que el  $Ca^{2+}$  y el  $Zn^{2+}$  inhiben la reacción; dicha actividad enzimática es máxima a 37°C e insignificante a 4°C. Cabe subrayar que la ceramida libre representa un potente segundo mensajero que desencadena reacciones en cascada, entre las que destaca la activación de ciertas cinasas y fosfatasa implicadas en la apoptosis (33).

Si bien la hemolisina beta es 10 a 160 veces menos tóxica que la alfa toxina para la mayor parte de los modelos animales, su administración por vía subcutánea provoca la aparición de eritemas, tanto en conejos como en muchas otras especies. De hecho, contribuye a la patogénesis de la mastitis murina y desempeña algún papel menor en la generación de queratitis ocular (36,75).

Por lo que se refiere a otros de sus efectos:

- ✓ Es leucotóxica: en concentraciones sublétales -altera la función de cualquier leucocito- y, particularmente respecto a los neutrófilos, neutraliza su quimiotaxis y la adsorción de la región Fc de los anticuerpos. Además, inhibe la migración de los monocitos.
  
- ✓ Estimula la liberación de interleucina 1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), de IL-6 así como de su receptor y del CD14 soluble de los monocitos humanos(112).
  
- ✓ Induce apoptosis en las líneas celulares leucémicas humanas y en líneas celulares de fibrosarcoma murino (33,112).

### **Hemolisina delta (5)**

En 1947, Williams y Harper (117) propusieron la existencia de la cuarta hemolisina de *S. aureus*, denominándola hemolisina delta; ésta posee fuertes propiedades surfactantes, es electroforéticamente heterogénea (se disocia en subunidades detergentes no iónicas, lo que explica su amplio rango de pesos moleculares: 68-200kDa), es termoestable y puede provocar la lisis de diferentes membranas, incluidas la eritrocitaria, macrofágica,

linfocitaria, neutrofilica o plaquetaria, pertenecientes a numerosas especies animales (33).

De hecho, se ha demostrado que la fuga del material citoplásmico y la lisis de las células expuestas a ella ocurren de manera similar a la que tiene lugar cuando éstas se tratan con Triton X-100 u otros detergentes (33,38,50,85).

La hemolisina delta corresponde a un péptido de 26 residuos codificado por el gen *hld*; además, es producida por casi todas las cepas de *S. aureus* y varias otras especies estafilocócicas, mostrando al menos dos variantes: la expresada por cepas de *S. aureus* de origen humano y las elaboradas por aislamientos provenientes de caninos; ambas son 62% idénticas aunque inmunológicamente distintas.

Estudios realizados en modelos moleculares sugieren que esta toxina posee un alto contenido en aminoácidos hidrofóbicos, los cuales al acumularse en un área determinada transforman a la molécula en anfipática, confiriéndole características de poderoso agente tensoactivo. Al parecer, su receptor en la membrana de las células "blanco" consiste en un ácido graso de cadena lineal con 13 a 19 átomos de carbono (1,33).

La hemolisina se inserta de tal manera que, una parte de ella, permanece dentro de la bicapa lipídica, desordenando las cadenas formadas por lípidos.

**Ella sugiere que la lisis celular se debe a la producción de canales membranales que constan de agregados de seis moléculas de toxina (33).**

**Por otra parte, en muy bajas concentraciones induce numerosas respuestas, tales como la absorción de agua por el ileon, la acumulación de adenosín monofosfato y la alteración de la permeabilidad del ileon hacia los iones, al margen de que influye negativamente en las funciones de los neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) humanos y en el metabolismo asociado al factor activador de plaquetas (1,3,4,21,85).**

**Estos últimos efectos proinflamatorios pueden ser el resultado de su capacidad para incrementar el flujo de  $Ca^{2+}$ , generar radicales de oxígeno y activar a las acetiltransferasas, las que funcionan como potentes mediadores lipídicos y del factor activador de plaquetas (1,3,4,21,85).**

**Finalmente, la hemolisina delta provoca dermonecrosis cuando se administra intradérmicamente a conejos (a concentraciones extremadamente elevadas), con frecuencia se le emplea para estudiar letalidad en animales de laboratorio y se trata de un inmunógeno muy pobre, debido a su ávida unión a las proteínas, el colesterol y los fosfolípidos presentes en el suero (33).**

## **Leucocidina, hemolisina gamma ( $\gamma$ ) y otras toxinas bicomponentes**

La hemolisina gamma, la leucocidina y otras toxinas bicomponentes constituyen una importante familia de proteínas codificadas por los *loci hlg* y *luk-PV*. Dichas moléculas proteicas se constituyen por dos unidades que actúan sinérgicamente: los componentes S y F, cuyas respectivas denominaciones obedecen a la intensidad con la que se mueven (S de *slow* y F de *fast*) en las pruebas cromatográficas de intercambio iónico.

Los prototipos de esta clase de toxinas son la leucocidina Valentina Pantón (PVL) y la hemolisina gamma<sup>2</sup>. Los componentes S y F de la PVL son, respectivamente, el LukS-PV y el LukF-PV (56), en tanto que, los de la hemolisina gamma, son el HlgA y el HlgB. En ciertas cepas de *S. aureus*, el *locus hlg* codifica para tres polipéptidos: 2 que corresponden al componente S (HlgA y HlgC) y, el tercero, al componente F (HlgB) (23).

Cabe señalar que cualquier componente S se une a alguna de las proteínas F, dando lugar a diferentes combinaciones estructurales; por ejemplo, en las clonas estafilocócicas que sólo cuentan con el *locus hlg*, la gamma toxina

---

<sup>2</sup> Entre las toxinas bicomponentes, únicamente la PVL y la hemolisina gamma han recibido nombres específicos; a las restantes se las designa según la conformación de sus dos componentes.



puede estar constituida por los fragmentos HlgB y HlgA o por el HlgB y el HlgC (33).

Por lo que se refiere a la hemolisina gamma, ésta se encuentra en algunas cepas de *S. aureus*, produce la lisis de diferentes tipos celulares y se puede diferenciar de las otras tres hemolisinas (alfa, beta y delta) mediante distinciones antigénicas y por el tipo de eritrocitos que lisa. Las cuatro hemolisinas poseen propiedades que dan por resultado diversos grados de toxicidad para los leucocitos y diversas células tisulares (33).

En la actualidad, la producción de hemolisina gamma ha sido confirmada mediante su purificación a partir de cultivos de la cepa 5R, de la cual representa su principal citolisina, aunque sus mecanismos de acción permanecen sin establecerse claramente (33,85).

Sin embargo, se ha propuesto que una de las posibilidades consiste en la unión inicial del HlgA, seguida por la del HlgB, hasta generar un poro de manera similar a la PVL; de hecho, se han logrado purificar ciertas estructuras en forma de anillo a partir de los eritrocitos, mismos que presentan un diámetro de 2.1 a 2.4  $\mu\text{m}$  y un peso molecular de 150 a 250 kDa (33,78).

Además, al parecer sus dos componentes proteicos actúan de forma sinérgica en cuanto a la hemólisis y toxicidad: el hallazgo de niveles elevados de anticuerpos neutralizantes en pacientes con enfermedades óseas causadas por estafilococos, sugiere su posible papel etiológico en esta clase de afecciones (1,33).

Cabe mencionar que, a pesar de ser fuertemente hemolítica, su espectro de acción resulta estrecho y es inhibida en presencia de agar y colesterol; por último, la gamma toxina también se ha asociado a la estimulación de secreción intestinal, lo que es de importancia menor pero contribuye al origen de las lesiones.(1,3,4,21)

Por su parte, la PVL es una exotoxina que ejerce un efecto tóxico y exclusivo sobre la membrana de PMNs y macrófagos humanos y de conejo, lo que provoca la degranulación del citoplasma, edema celular y lisis ( 1,33,60,85).

Una sola dosis de la toxina es capaz de producir una granulocitopenia profunda pero reversible en los conejos; su forma de acción involucra la formación de poros que alteran la permeabilidad celular al potasio y otros cationes (1,33,60,85).

Es decir, el diámetro del poro formado se ve afectado por el número de moléculas de toxina unidas a la célula y por cationes divalentes,

especialmente por  $\text{Ca}^{2+}$  ya que, a niveles fisiológicos de éste catión, los poros son permeables a iones divalentes pequeños y se secretan grandes cantidades de proteínas derivadas de los gránulos citoplasmáticos. Dicha degranulación puede ser observada al microscopio durante 60 minutos, y los poros formados en ausencia de  $\text{Ca}^{2+}$  son mayores (de por lo menos 0.78 nm de diámetro), lo que permite el paso de moléculas más grandes tales como el bromuro de etidio (1,3,60,85).

De cualquier manera, ambos componentes de la leucocidina PVL funcionan como buenos inmunógenos, lo que ha permitido obtener los toxoides correspondientes. Además, los componentes LukF-PV de la PVL y HlgC-HlgA de la hemolisina gamma figuran entre los principales promotores de la actividad leucotóxica y se ha logrado comprobar *in vitro* que dichos componentes (que funcionan como F y S) son fijados de manera preferencial por los gangliósidos  $\text{G}_M2$  y la fosfatidilcolina, permitiendo que el primer paso de su acción resida en la activación de las metiltransferasas, después de la adherencia del componente S. Esto conduce a la activación de la fosfolipasa y a un incremento de los sitios de unión fosfatidilcolina para el componente F. Ello promueve la exclusiva respuesta de los leucocitos a la leucocidina: la alteración de la permeabilidad hacia los cationes. El resto de los cambios que se producen resultan secundarios a este proceso inicial (1,3,20,33,60).

## **ii. Toxinas que funcionan como superantígenos (SAG)**

La toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1), las enterotoxinas (SEs) y las toxinas exfoliativas (ETs) pertenecen a la familia de productos polipéptidicos considerados como "superantigénicos" y, junto con las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas (Spe), forman parte de las toxinas pirogénicas clásicas (PTs). Todas ellas, en concentraciones  $10^{-13}$  a  $10^{-14}$  M, son capaces de activar a muy numerosos linfocitos T, lo cual se traduce en una notable sobreproducción de citocinas, lo que provoca severos efectos sistémicos que se manifiestan con fiebre, hipotensión, lesiones en la piel, shock, fallas multiorgánicas y la muerte (33,60).

Los SAGs son moléculas que estimulan a 1 de cada 5 células T, ya que funcionan como puentes de unión entre el TCR de estas últimas y las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC II) de las células presentadoras de antígeno (CPA), independientemente del péptido que éstas exponen<sup>3</sup> (60).

Una vez formado el complejo superantígeno-MHC II, éste interactúa de manera indiscriminada con el TCR de numerosas células T; es decir que la reacción es no convencional e inespecífica: ocurre en una localización variable en la cadena  $\beta$  del TCR (la región V $\beta$ ), provocando la activación y

---

<sup>3</sup> Un antígeno convencional unido al MHC II de una CPA sólo estimula a 1/10,000 células T.

**proliferación del linfocito implicado, el cual libera IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  y  $\beta$  e IFN- $\gamma$ ; por lo que toca a la célula monocítica, ésta secreta IL-1 $\beta$  e IFN- $\gamma$  (69,77,100).**

**Debido a que los SAgS se unen justo fuera del área de reconocimiento del TCR, el antígeno convencional unido al MHC II resulta intrascendente: no participa en una selección específica de la clona homóloga de linfocitos T. En otras palabras, los SAgS son considerados como mitógenos inespecíficos de las células T y, si bien no inactivan a cualquier clona, sí activan a las que contienen ciertas secuencias V $\beta$ , independientemente de que sean ajenas al antígeno convencional presentado sobre el MHC II de las CPA involucradas (33).**

**Las SEs poseen la característica de inducir una respuesta emética al administrarse por vía oral (tal es el caso de la intoxicación alimentaria estafilocócica) y, a diferencia de las otras PTs, se pueden unir a los mastocitos y provocar su activación; además, recientemente se han reportado otros efectos sobre la función de los neutrófilos (33,69).**

**Muchas de las toxinas superantigénicas, incluidas las SEs, surgen de un gen común capaz de cruzar la barrera genómica e insertarse en el DNA de los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Esta evidencia es sustentada por la observación de los genes estructurales de algunas de las SEs y**

relacionadas comparativamente con las PTs estreptocóccicas que son acarreadas por discretos elementos genéticos (29).

Se ha propuesto que las propias células de *S. aureus* se ven beneficiadas con la inmunosupresión inducida por las SAGs: dicha inmunosupresión puede ser demostrada *in vitro* y en los pacientes con SST recurrente, atribuyéndose principalmente a una falla de la neutralización toxina-anticuerpo; es decir, la exposición sistémica a TSST-1 o SEs disminuye los niveles y la función de los linfocitos, generando una clara ventaja para el desarrollo del patógeno (100).

De hecho, la apoptosis mediada por la proteína Fas y su "ligando" representa un mecanismo mediante el cual los SAGs eliminan poblaciones de células CD8<sup>+</sup> y células de respuesta CD4<sup>+</sup>. Además, en dosis altas de SAGs, también se promueve la apoptosis de células B, lo que disminuye la secreción de inmunoglobulinas (34,59,100).

Diversos autores han reportado que, al administrarse oral e intraperitonealmente SEs o TSST-1 en ratones, la temperatura del animal se eleva abruptamente, representando este cambio un indicador rápido de intoxicación; así mismo, al inocularse previamente los antisueros correspondientes, se previenen dichos aumentos de temperatura.

Con base en estos fenómenos y en la letalidad del ensayo, se ha encontrado que otras moléculas que confieren una mayor protección al animal, son el receptor del TNF, el IFN- $\gamma$ , el ICAM-1 y la IL-10. Éstas lo protegen del shock inducido por la SEB, debido a que regulan la liberación de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (100).

### **Enterotoxinas estafilocócicas (SEs)**

Las SEs son las moléculas causantes de la intoxicación alimentaria estafilocócica, padecimiento resultante de la ingestión de alimentos contaminados con dichas moléculas. Si bien su mecanismo de acción no se ha logrado definir plenamente, se sabe que las SEs son estables en las condiciones que predominan dentro del tracto gastrointestinal y que estimulan indirectamente el centro del reflejo emético (29).

El mayor obstáculo para comprender la patogenia y modo de acción de las SEs reside en la carencia de un sistema de ensayo práctico y sensible, en virtud de que el único animal de experimentación confiable para probar su actividad es el mono. El receptor emético para las SEs está constituido por las vísceras abdominales, desde donde el estímulo sensorial llega al centro del vómito a través del nervio vago y los simpáticos; por su parte, la diarrea que acompaña al proceso patológico se atribuye a que ocurren la inhibición

de la absorción del agua desde el intestino y el incremento del flujo de líquidos transmucosos hacia la luz intestinal (29,50,121).

El estudio de la émesis se ha podido efectuar en ratones, ya que dicho modelo proporciona diversas alternativas para analizar los efectos *in vivo* de las SEs y la TSST-1, la inmunoneutralización de estas últimas y las medidas terapéuticas correspondientes; de hecho, esta clase de trabajos ha originado la preparación de toxinas recombinantes atenuadas, las cuales aún se encuentran bajo investigación para su eventual empleo como vacunas (33,99).

Las SEs se clasifican con base en sus diferencias antigénicas, reconociéndose 10 tipos principales; la tabla 2 muestra las propiedades generales de las principales SEs.

Uno de los principales avances en la caracterización de las SEs se logró aproximadamente en 1930, después de que Dack y cols. relacionaron a la intoxicación alimentaria estafilocócica con la acción de una exotoxina. Bergdoll y cols, en el Instituto de Investigación Alimentaria estadounidense, fueron los primeros en producir preparaciones de SEs purificadas y desarrollar antisueros específicos; ellos y algunos otros investigadores utilizaron toxinas purificadas total o parcialmente, y demostraron que los



anticuerpos protectores podían ser preparados en numerosas especies animales, aunque su eficacia sólo incidía en ciertas cepas específicas (29).

Inicialmente, la diferenciación entre las múltiples formas antigénicas de las SEs se fundamentó en la observación de diversos aislamientos provenientes de alimentos que producían un tipo antigénico común de toxina, a la que empíricamente se le designó toxina "F", esto debido a que otras cepas enterotoxigénicas producían toxina "E" (29).

**Tabla 2. Propiedades generales de las principales SEs (29,33).**

<b>Toxina</b>	<b>Masa molecular (Da)</b>	<b>PI</b>
SEA	27,100	6.8 -7.3
SEB	28,336	8.6
SEC1	27,496	8.6
SEC2	27,531	7.0
SEC3 <small>FR1906</small>	27,588	8.0
SEC3 <small>FR1913</small>	27,583	8.1
SEC <small>bovino</small>	27,618	7.6
SEC <small>ovino</small>	27,517	7.6
SEC <small>caprino</small>	27,600	7.0
SEE	26,425	8.5
SEG	27,042	ND
SEH	25,145	5.7
SEI	24,928	ND
SEJ	31,210 *	ND

**CLAVES:**

\* = Dato obtenido por secuenciación de nucleótidos. ND = No determinado. PI = punto isoeléctrico

En 1962, un comité estableció la nomenclatura alfabética vigente y, a las toxinas "F" y "E", se les reasignó la denominación de SEA y SEB, respectivamente. Entre ese año y 1972 se descubrieron 3 tipos adicionales de SEs (SEC, SED y SEE) y, en épocas recientes, los métodos de secuenciación proteica y del DNA recombinante permitieron conocer las secuencias primarias de todas las SEs clasificadas.

Más tarde, se detectaron los serotipos SEG, SEH, SEI y SEJ, aunque un grupo de investigadores estableció que éstos no eran capaces de inducir el vómito. Así mismo, el serotipo SEF fue eliminado de la clasificación, al comprobarse que sólo se asociaba al SST; por tal razón y debido también a que tal denominación podía crear confusiones —ya que a la SEA antes se le llamaba "F"—, a dicha toxina se le conoce actualmente como TSST-1 (29).

Sin lugar a dudas, la SEA es la toxina predominante en los casos de intoxicación alimentaria estafilocócica que afecta al humano; los serotipos que le siguen en frecuencia son el SED y SEC. Ocasionalmente, la SEA también es detectada junto con la SEC o la SED y, por lo que respecta a la SEB, aunque ésta rara vez se relaciona con la enfermedad, es capaz de estimular directamente a las células CD56 y NK; por último, la SEE es la que con menor frecuencia se asocia al padecimiento (29,33).

Cabe señalar que, recientemente, se ha descrito un serotipo más, denominado SEK (26 kDa), el cual se relaciona con la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la dermatitis atópica. Los estudios implicados en la caracterización de este serotipo parecen haber establecido su superantigenicidad, pirogenicidad y capacidad para potenciar el efecto letal de las endotoxinas en conejos; en este sentido, se ha reportado que ciertas recombinantes estimulan específicamente a las células T CD4+ y CD8+ (77).

Por su parte, las vacunas preparadas con la SEA, SEB y TSST-1 han resultado exitosas en modelos murinos (100).

Por ejemplo, un mapeo realizado con 20 anticuerpos monoclonales anti-SEA manifestó la neutralización correspondiente, misma que pudo revertirse al impedirse su reactividad. Así mismo, se logró determinar que todos los sitios de interacción asociados a la SEA dependen de la estructura tridimensional de la molécula y no de la secuencia de los péptidos constitutivos (111).

Los análisis de secuencias y diversos estudios inmunológicos han aportado otros datos sobre estas proteínas; por ejemplo, en el caso de la SEC, existen variantes serológicas que pueden ser divididas en al menos tres subtipos denominados SEC1, SEC2 y SEC3, mismos que muestran una escasa diferencia en cuanto a su reactividad inmunológica. Sin embargo, dentro de cada subtipo puede ocurrir una significativa variabilidad de secuencias: si

bien las SECs producidas por las cepas FRI-909 y FRI-913 fueron designadas como SEC3 de acuerdo con su reactividad inmunológica, más tarde se demostró que difieren entre sí en nueve residuos de aminoácidos (29,33).

En ese mismo orden de ideas, con base en su secuencia de aminoácidos las SEs se pueden dividir en tres grupos; el grupo 1 contiene a los subtipos SEB y SEC y sus variantes moleculares; el grupo 2 contiene a la SEA, SED y SEE y, finalmente, la SEH es la única que se ubica en el grupo 3 (29).

De acuerdo con la FDA, la dosis de SE que puede desencadenar los efectos más graves de la enfermedad, es alcanzada hasta que la población de *S. aureus* es mayor de  $10^5$  UFC/g de alimento contaminado. Sin embargo, basta 1 ng de SE/g de alimento para ocasionar los síntomas asociados con la enfermedad (29,33).

Como ya se mencionó, las SEs corresponden a polipéptidos que resisten la inactivación por las proteasas del tracto gastrointestinal, tales como la pepsina; no obstante, es importante considerar que la SEB es susceptible a bajos niveles de pH (29).

Cabe mencionar que, en cuanto al mecanismo de acción de las SEs, existen grandes controversias, con muy interesantes argumentos en las 2 principales corrientes (29).

Por una parte, algunos trabajos subrayan que la estructura y función de las SEs pueden afectarse cuando el MHC II se une al zinc, debido a que la reacción SE-MHC II requiere de tres residuos de la toxina. Incuestionablemente, esta clase de reportes se sitúa en el extremo que fundamenta la siguiente posición: el hallazgo de que algunos de los síntomas del SST se basan en la estimulación masiva de las células T, indica que la intoxicación alimentaria estafilocócica tiene este mismo origen<sup>4</sup> (29).

En otras palabras, ciertos infectólogos afirman que la superantigenicidad es responsable de la intoxicación alimentaria y que, por lo tanto, las SEs actúan directamente sobre las células T y las CPA del estómago o intestino (29).

Sin embargo, la corriente opositora a la anterior establece que las SEs corresponden a neurotoxinas, fundamentándose en los siguientes argumentos (29):

- ✓ Al ingresar a la circulación, las SEs son rápidamente eliminadas por el riñón, antes de alcanzar concentraciones sistémicas significativas; por

---

<sup>4</sup> Es conveniente recordar que los pacientes con SST frecuentemente presentan vómito y diarrea.

**tal motivo, los síntomas sistémicos asociados al SST, tales como la fiebre y el shock, no se presentan en la intoxicación alimentaria.**

✓ **A pesar de que existe un traslape parcial entre los síntomas del SST y la intoxicación alimentaria estafilocócica, la superantigenicidad no es la responsable directa de la intoxicación alimentaria, ya que:**

a) **La estimulación celular de los mastocitos, ligada a la liberación de mediadores inflamatorios, es el resultado de interacciones nerviosas y no inmunológicas.**

b) **Ciertos estudios han demostrado que la estimulación de las células T y la inducción de la émesis representan fenómenos separados, determinados por regiones distintas de las moléculas de las SEs. Ello se ha demostrado construyendo mutantes de SEA, SEB y SEC1 que muestran cierta deficiencia en la actividad estimuladora de las células T pero conservan la capacidad de inducir los efectos eméticos y viceversa.**

**Además, aunque se ha publicado que todas las PTs presentan actividad superantigénica, únicamente las SEs resultan eméticas al ser ingeridas. En este sentido, la falta de inducción emética de las PTs no enterotoxigénicas se atribuye a su inestabilidad en el tracto gastrointestinal.**

Al analizar ambas posturas, parecería que la segunda muestra mayor sustento; no obstante, surge el siguiente cuestionamiento: ¿si la superantigenicidad no explica el origen de la intoxicación alimentaria estafilocócica, cómo es que las PTs causan vómito y diarrea en el SST?

En este contexto, han surgido las siguientes explicaciones de cómo las SEs y otras PTs pueden actuar sobre el tracto gastrointestinal, aún cuando no ingresan por vía oral al organismo de los individuos afectados:

Para la corriente que apoya la teoría de la neurotoxicidad de las SEs, una parte de éstas pasaría desde la circulación sanguínea hacia el estómago, en donde ejercería su acción patológica (29).

En contraposición, para quienes aducen la superantigenicidad, las SEs y las PTs llegarían hasta el intestino por vía hematógena y actuarían como superantígenos en dicha región (29).

Como suele ocurrir cuando dos posiciones adversas se encuentran suficientemente argumentadas, surge una tercera de mayor consenso que postula la combinación de ambas y, en este sentido, hoy en día parece aceptarse globalmente que las SEs influyen tanto a nivel gástrico como al

intestinal, en el primer caso fungiendo como neurotoxinas y, en el segundo, como superantígenos, sin una importante participación sistémica (29).

### **Toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1)**

El SST es considerado como una enfermedad relativamente reciente: fue descrita en 1978 para mujeres predominantemente adolescentes y jóvenes que, en su gran mayoría, la experimentaban durante el período menstrual (53).

Posteriores estudios microbiológicos y epidemiológicos han confirmado que el origen de la enfermedad se debe a la colonización vaginal por *S. aureus*, sumada al uso de tampones superabsorbentes; probablemente, la secuencia de los acontecimientos que caracterizan a este síndrome inicie con la contaminación del tampón vía los dedos de quien los inserta (96,116).

Sin embargo, también se han detectado casos no asociados al período menstrual, destacando algunos abortos terapéuticos, incidencias postparto, cirugía nasal y heridas infectadas, incluyendo quemaduras, abrasiones, laceraciones, forúnculos y hasta picaduras de insecto (116).

Poco después de que se descubriera la enfermedad, se comprobó que ésta se debía a la acción de una toxina y, en 1981, dos equipos de investigación



publicaron el aislamiento y caracterización de dos proteínas estafilocócicas, obtenidas a partir de mujeres jóvenes usuarias de tampones durante su período menstrual.

Dichas moléculas fueron denominadas como exotoxina pirógena tipo C y enterotoxina estafilocócica F, respectivamente, pero análisis posteriores determinaron que ambas eran idénticas y a dicha molécula se le reasignó el nombre de TSST-1, previendo que más tarde pudiera detectarse alguna otra, lo cual hasta ahora no ha sucedido (53).

La naturaleza de esta toxina aún se encuentra sujeta a investigación; no obstante, se ha logrado encontrar que se trata de un polipéptido de 22 kDa, muy estable al calor y capaz de ejercer diversos efectos inmunológicos, entre los que destacan la inducción de la expresión de GM-CSF, liberación de IL-2, sobre-proliferación de linfocitos T, síntesis y secreción de IL-1 por parte de los monocitos humanos, liberación de TNF y afinidad de unión al MHC II de las CPA (50,60,116).

Adicionalmente, la TSST-1 promueve en 30 minutos la expresión de proteínas asociadas al shock por calor (HSPs), la liberación de leucotrienos y el incremento de neutrófilos, en este último caso, retrasando la apoptosis celular (lo que aumenta notablemente la vida media de los neutrófilos) (69).

Es importante señalar que dicho superantígeno no ejerce un efecto directo sobre la apoptosis de los neutrófilos, por lo que el retraso del fenómeno parece implicar la producción de citocinas provenientes de monocitos y células T (69).

Aunque la actividad biológica de la TSST-1 aún no se ha establecido plenamente, se ha observado que potencia la respuesta letal hacia cantidades minúsculas de endotoxinas elaboradas por bacterias Gram negativas en los modelos animales, además de resultar pirógena, mitotóxica, cardiotóxica, hepatotóxica, nefrotóxica y de provocar exantemas e hipotensión mortal (47,53,69,96).

Como ya se mencionó anteriormente, junto con las ETs y las SEs, la TSST-1 son consideradas "superantígenos" que alteran los eventos implicados en el procesamiento y la presentación de antígenos, magnificando la producción y liberación de diversas citocinas. Ello explica el pronto compromiso multisistémico observado en el SST y la aparición aguda de síntomas tales como congestión vascular (que aparece en 1 ó 2 días), aumento de la destrucción capilar, disminución de la resistencia vascular y pérdida de líquidos intravasculares (los cuales migran hacia el espacio intersticial), situación que se agrava con la severa diarrea y conduce a la hipovolemia responsable de la hipotensión y la hipoxia tisular (53,96).

Cabe agregar que las bajas concentraciones de  $Mg^{2+}$  originan un menor crecimiento estafilocócico pero incrementan la liberación de toxina, la cual se absorbe hacia la sangre e involucra a tejidos y órganos distantes sin que ocurra una respuesta considerable de anticuerpos anti-TSST-1; por esta razón, algunos pacientes llegan a experimentar ataques repetidos de SST (53,96).

Por otro lado, sorprende la afirmación de que algunas cepas de estafilococos coagulasa negativa (ECN) también producen la TSST-1 (existen reportes de SST ocasionados por este grupo de microorganismos) y de que una toxina similar a ésta es elaborada por ciertas clonas de *S.aureus* que afectan a ovejas, cabras y vacas.

Finalmente, se ha encontrado que el suero de personas sanas llega a contener TSST-1 en una proporción media menor a 30 pg/mL y que las concentraciones promedio y máxima detectadas en los enfermos son de 440pg/mL y 5450pg/mL respectivamente<sup>5</sup> (53,65).

### **Toxinas exfoliativas o epidermolíticas (ETs)**

El síndrome estafilocócico de la piel escaldada (SEPE) se debe a la acción de toxinas elaboradas por cepas de *S. aureus* sensibles a los bacteriófagos

---

<sup>5</sup> Dichas cifras se obtuvieron mediante ensayos inmunoenzimáticos.

del grupo II; dichos microorganismos sintetizan dos formas antigénicas de ETs, designadas como ETA y ETB: la primera es codificada por un gen cromosómico (*eta*) y consta de un péptido de 242 residuos, en tanto que, la segunda, está constituida por 246 aminoácidos y es codificada por un gen plasmídico (*etb*) (33,50).

Además, la ETA es más resistente al calor (tolera temperaturas de 100°C durante 20 minutos) y se inactiva con EDTA, mientras la ETB es sensible a los 60°C por 20 minutos y permanece estable después de ponerse en contacto con el anticoagulante mencionado (33).

Si bien las ETs pertenecen a la familia de las esfingomielinasas, difieren significativamente de la hemolisina  $\beta$  estafilocócica; sin embargo, ambas clases de toxinas son 25% idénticas a la serín-proteasa (V8) y presentan su tríada catalítica H72, D120 y S195, en la que reside la actividad epidermolítica (33,50,85).

En este sentido, se ha demostrado que cuando la ETA sufre de alguna mutación en el S195, pierde su capacidad para originar la descamación de la piel, aunque la molécula continúa estimulando la proliferación de las células T, tal como lo hacía la toxina original (108).

En cuanto a los rasgos clínicos del padecimiento, las lesiones de los humanos enfermos son muy similares a las que se provocan experimentalmente en los ratones recién nacidos (33,50).

En tal contexto, el citado modelo animal ofrece una excelente alternativa para analizar al SEPE ya que, inclusive, en poco menos de 10 minutos se puede reproducir la separación física del estrato granuloso, manifestándose la formación de planos intradérmicos de clivaje, sin que aparezcan respuestas inflamatorias ni la muerte celular (33).

Las ETs no son citotóxicas a nivel de la epidermis, pero representan potentes agentes mitogénicos que inducen la proliferación de las células T en presencia de CPA; sin embargo, comparadas con la TSST-1 o las SEs, son 100 veces menos potentes en cuanto a la promoción de la proliferación linfocitaria y menos tóxicas para el conejo (67).

## 2. Enzimas

*Staphylococcus aureus* produce un gran número de proteínas extracelulares con actividad enzimática o estimulantes de las enzimas del hospedero.<sup>6</sup> La tabla 3 resume la información correspondiente.

---

<sup>6</sup> En 1983, fueron descritas 15 enzimas y activadores de enzimas. Desde entonces muy pocas enzimas han aumentado en la lista (tabla 3); así como nueva información sobre la estructura y función de muchas existentes, y esto principalmente como resultado de la clonación y secuenciación de sus genes respectivos.

**Tabla 3. Principales exoenzimas y exoproteínas funcionales de *S. aureus*.**

<b>Enzima</b>	<b>Actividad</b>	<b>Gen regulador</b>
<b>Coagulasa</b>	Activador de protrombina	<i>coa</i> (ATCC 8325), <i>coa</i> (BB)
<b>Enzima modificante de ácidos grasos (EMAG)</b>	Esterificación de ácidos grasos a colesterol	-----
<b>Hialuronato liasa</b>	Despolimerización de hialuronato	<i>hys A</i>
<b>Lipasa</b>	Anclaje de cadenas largas de ésteres de glicerol	<i>geh</i> (PS54)
<b>Estearasa</b>	Anclaje de cadenas cortas de ésteres de glicerol	<i>lip, geh</i> (NCTC8530)
<b>Nucleasa, termonucleasa</b>	Degrada cadenas doble y simples de DNA y RNA	<i>Nuc</i>
<b>V8 proteasa, Serín proteasa</b>	Proteasa específica para ácido glutámico	<i>sasp</i> (V8), <i>sasp</i> (ATCC12600)
<b>Metaloproteasa, proteasa III, aureolisina</b>	Anclaje antes de grandes cantidades de aa	-----
<b>Thiol proteasa, proteasa II</b>	Anclaje de muchas uniones peptídicas	-----
<b>Estafopaina</b>	Proteasa con especificidad desconocida	-----
<b>Fosfolipasa C-PI</b>	Específica para fosfatidilinositol	<i>Plc</i>
<b>Estafiloquinasa</b>	Activador de plasminógeno	<i>sak</i> (ATCC 29213), <i>sak</i> (phi24D), <i>sak</i> (phiC)
<b><math>\beta</math>-lactamasa</b>	Inactiva ciertos antibióticos $\beta$ -lactámicos	<i>BlaZ</i>
<b>Endo- <math>\beta</math>-N-acetilglucosamidasa</b>	Mureín hidrolasa autolítica	<i>Atl</i>
<b>N-acetilmuramil-L-alaninamidasa</b>	Mureín hidrolasa autolítica	<i>Atl</i>

## I. Coagulasa

Esta exoenzima de *S. aureus* origina la coagulación del plasma en presencia de factores tales como la protrombina y un derivado de ella, conocido como factor reactivo de la coagulasa (FRC), para formar un complejo llamado estafilotrombina (50).

Esta última activa al fibrinógeno, produciendo coágulos o trombos de fibrina, de forma análoga a como ocurre con la protrombina en condiciones fisiológicas (2,50).

En general, se acepta que la coagulasa es elaborada en 2 formas: "ligada" y "libre", representando el principal criterio utilizado en el laboratorio de microbiología clínica para diferenciar a la especie *S. aureus* (107).

Durante el crecimiento exponencial de los estafilococos, la producción de coagulasa es regulada negativamente por el gen *agr*, por su parte, el gen *coa* codifica específicamente para la síntesis de la coagulasa extracelular, pero dicha transcripción se ve afectada por el *loci sae* (39,54).

El papel de la coagulasa en la patogénesis estafilocócica parece relacionarse con la formación de redes de fibrina que protegen a la bacteria de los diferentes mecanismos de defensa del hospedero (33).

Sin embargo, los hallazgos experimentales sugieren que la coagulasa puede resultar más importante en ciertos tipos de infección; por ejemplo, la inactivación del gen *coa* no afecta la virulencia de los estafilococos para provocar infecciones subcutáneas, mamarias o endocarditis (101).

Finalmente, también se ha observado que las mutantes coagulasa negativa son menos virulentas que la cepa original, cuando son utilizados en modelos murinos de neumonía estafilocócica (92).

## **ii. Estafiloquinasa**

La estafiloquinasa (Sak) corresponde a un potente activador del plasminógeno, el precursor de la proteasa llamada plasmina, la cual actúa como agente trombolítico (47).

La Sak, como tal, no es una enzima, pero forma un complejo estequiométrico 1:1 con la plasmina que sí presenta una gran actividad plasminógena. Además, se une al plasminógeno, pero el complejo resultante es inactivo, aunque puede ser convertido a Sak-plasmina para adquirir actividad.



Durante el proceso de formación del complejo activo, los 10 residuos de aminoácidos N-terminales de la Sak son eliminados hasta exponer a la Lys 11; así mismo, la delección de este último y su secuencial sustitución por Cys suprime la actividad de la molécula (33).

La Sak es capaz de inducir la trombólisis sin provocar la activación sistémica del plasminógeno, lo cual disminuye el riesgo de que se generen sangrados severos. Ello se debe a que, al entrar a la circulación el complejo Sak-plasmina, es inhibido rápidamente por la  $\alpha_2$ -antiplasmina; por otra parte, el complejo que aún se encuentra unido a fibrina es menos susceptible de ser identificado por dicho inhibidor (33).

La Sak puede generar la recanalización de las arterias ocluidas en más del 80% de los pacientes con infarto al miocardio. Sin embargo muchos de estos desarrollan altos títulos de IgG neutralizante (IgG) 2 semanas después de que aquélla es administrada (22).

La estafiloquinasa es producida por cepas lisogénicas de *S. aureus* que contienen tres grupos diferentes de fagos y, por lo tanto, cuentan con el gen correspondiente. Por ejemplo, algunos serotipos de fagos B provocan dicha conversión lisogénica (33).

La Sak pertenece a un grupo de proteínas extracelulares reguladas positivamente por el gen *agr*, el cual —por cierto— controla negativamente a la coagulasa. En tal sentido, es posible que uno de los papeles de la Sak en las infecciones estafilocócicas consista en facilitar la liberación y diseminación de la bacteria atrapada en los coágulos de fibrina o en abscesos rodeados por esta proteína (50).

### iii. Catalasa

El peróxido de hidrógeno, producido por todas las cepas de estafilococos es convertido en agua y oxígeno, merced a la acción de la catalasa; además, dentro de las células fagocitarias, esta enzima inactiva a los radicales libres tóxicos formados por el sistema de la mieloperoxidasa (53).

En tal sentido, se acepta que la catalasa contribuye a contrarrestar los mecanismos de defensa del hospedero (60).

### iv. Hialuronidasa

Esta enzima hidroliza al ácido hialurónico del tejido conectivo del hospedero, facilitando la diseminación de *S. aureus*. El ácido hialurónico es un polisacárido lineal compuesto por unidades repetidas de ácido D-glucurónico (1- $\beta$ -3)N-acetil-D-glucosamina ( $\beta$  1-4), el cual forma parte de la matriz

extracelular de los vertebrados; por tal razón, las enzimas bacterianas capaces de hidrolizarlo figuran como factores implicados en la patogénesis (33).

Las hialuronidasas de origen bacteriano, incluida la de *S. aureus*, son conocidas como hialuronato liasas, ya que degradan al ácido hialurónico por medio de un mecanismo de  $\beta$ -eliminación que reditúa disacáridos con residuos de glucuronil que presentan enlaces dobles (50).

La actividad de la hialuronato liasa es inhibida por agentes reactivos hacia el grupo tiol; por ello, resulta fundamental la presencia de dos residuos de cisteína en la enzima estafilocócica (33).

Contrario a lo que sucede con otras enzimas extracelulares de *S. aureus*, la hialuronato liasa sólo es producida durante la fase exponencial del crecimiento y, por lo tanto, no es regulada por el gen *agr* (33).

#### v. Fosfatasa

La fosfatasa actúa desfosforilando a la tirosina, impactando en toda una serie de funciones biológicas: la transducción de señales, el control del crecimiento y el metabolismo, etc. En *Streptomyces coelicolor*, la desfosforilación está involucrada en la producción de pigmento; en *Escherichia coli*,

*Streptococcus pneumoniae* y *Sinorhizobium meliloti*, influye en el transporte y la biosíntesis de exopolisacáridos (98).

En el caso de *S. aureus*, la desfosforilación de tirosina aún no ha sido bien definida; sin embargo; recientemente se caracterizaron dos fosfotirosín fosfatasas, denominadas PtpA y PtpB, que aparentemente interactúan con los exopolisacáridos, participando en los procesos de adherencia y en la resistencia a la defensa del hospedero, procesos que aún se encuentran en estudio (98).

#### vi. Proteasas

La mayor parte de las cepas de *S. aureus* presentan actividad proteolítica en el medio extracelular, habiéndose detectado tres tipos de enzimas con dicha característica: las serín-, metalo- y tiol (cisteín)-proteasas, respectivamente (9)<sup>7</sup>.

En general, las proteasas extracelulares bacterianas son consideradas enzimas digestivas que le proveen de nutrientes de bajo peso molecular al microorganismo que las produce (33).

---

<sup>7</sup> Como la proteólisis ha sido generalmente demostrada por métodos que no discriminan entre los diferentes tipos de enzimas, su distribución entre las cepas de *S. aureus* aún no es conocida.

Sin embargo, la serin-proteasa de *S. aureus*, también llamada proteasa V8, puede anclarse a las cadenas pesadas de todas las clases de inmunoglobulinas humanas, afectando a las defensas del hospedero; además, inactiva a la proteasa  $\alpha_1$ , principal inhibidor humano de la elastasa y liberada por los neutrófilos durante la fagocitosis. Las 2 cepas en las que se ha detectado a la enzima son la V8 y la ATCC 12600 (33).

La actividad no controlada de la elastasa puede contribuir al daño tisular, así como a la degradación de proteínas involucradas en la defensa del hospedero. Por su parte, la proteasa V8 es inhibida por la  $\alpha_2$  - macroglobulina, otra proteasa inhibitoria localizada en el plasma humano (33).

Por último, la proteasa V8 juega un papel importante en la transición bacteriana, desde el fenotipo adherente hacia uno no adherente, debido a la rápida degradación de las proteínas estafilocócicas que se unen a la fibronectina y a la de otras proteínas superficiales (33,63).

Por lo que se refiere al papel patogénico de las tiol y metalo-proteasas, aquí no se ha logrado definir y aún se encuentra bajo investigación (31,33).

## **vii. Lipasas**

Los estafilococos producen varias enzimas que hidrolizan compuestos lipídicos, a las que colectivamente se les conoce como lipasas. Éstas son activas sobre varios sustratos, incluyendo al plasma, las grasas y los aceites que se acumulan en el organismo del hospedero, lo que contribuye a la supervivencia del microorganismo, sobre todo cuando éste coloniza áreas sebáceas; de hecho, la producción de lipasas resulta esencial cuando la especie invade los tejidos cutáneo y subcutáneo del humano.

Entre las funciones de las lipasas destaca su incuestionable participación en la nutrición del microorganismo, aunque también se les reconoce un importante papel antileucocitario.

Evidentemente, la liberación de los ácidos grasos es uno de los resultados de la actividad de las lipasas; en este sentido, los ácidos grasos de cadena larga son bactericidas e interfieren en la patogenicidad. Sin embargo, estas moléculas son detoxificadas secuencialmente por otra enzima estafilocócica: EMAG (enzima modificadora de ácidos grasos); esta clase de observaciones ha tenido lugar en modelos murinos y ha permitido comprobar la correlación existente entre la patogenicidad de las cepas y la producción de EMAG (68).

La EMAG esterifica eficazmente a los ácidos grasos saturados de 15 a 19 átomos de carbono, su pH óptimo es de 5.5 a 6.0, su temperatura óptima se acerca a los 40°C y su actividad puede ser inhibida por diglicéridos y triglicéridos insaturados (33).

Cabe señalar que los abscesos estafilocócicos contienen ácidos grasos libres de cadena larga y algunos otros lípidos neutros, por lo que la participación de la EMAG resulta indispensable en la patogenia de las piodermis, ya que esterifica a ambos compuestos formando colesterol (33, 57).

En otro orden de ideas, *S. aureus* produce dos diferentes fosfolipasas C: una actúa como esfingomielinasa hemolítica (la  $\beta$ -hemolisina) y, la otra, corresponde a una fosfolipasa C-fosfatidilinositol específica (PI-PLC) (33).

La PI-PLC fue identificada desde hace 35 años en *S. aureus*, pero no se le había demostrado citotoxicidad alguna, por lo que había permanecido inadvertida como factor de virulencia (33).

Sin embargo, actualmente no existen dudas acerca de su capacidad para degradar fosfolípidos de inositol asociados a la membrana de la célula hospedera, lo que impide que ésta concrete algunas de sus funciones dependientes de la transducción de señales (33).

La producción de PI-PLC está en función inversa a la edad de las cepas; por ejemplo, la prolongada congelación de los cultivos clínicos frescos se traduce en disminución de la síntesis de esta fosfolipasa (26).

#### **viii. Nucleasa**

La nucleasa es una fosfodiesterasa detectable sobre la superficie celular de *S. aureus* o en el medio que circunda al microorganismo; se trata de una proteína globular compacta que posee propiedades endo y exonucleolíticas, por lo que hidroliza eficazmente a las moléculas de DNA y RNA (33).

La nucleasa termoestable TNasa, también denominada nucleasa estafilocócica (Snasa) o nucleasa A, es producida por todas las cepas de *S. aureus* en la fase temprana del crecimiento; por ello, representa otro criterio de diagnóstico para esta especie, siempre que la prueba correspondiente incluya el calentamiento de la cepa a 65°C, ya que si bien se desnaturaliza bajo tales condiciones, los cambios implicados se revierten rápidamente (33,50).

La Tnasa hidroliza al DNA y al RNA, actuando sobre la posición 5' de los enlaces fosfodiéster, mediante un mecanismo dependiente de calcio (33).



El gen de la nucleasa (*nuc*) codifica para una proteína de 228 aminoácidos, pro péptido que funge como un activador específico de la secreción de nucleasa (33).

#### **ix. $\beta$ -lactamasas**

Estas enzimas inactivan a los antibióticos tales como la penicilina y la cefalosporina escindiendo a su anillo  $\beta$ -lactámico. La interacción  $\beta$ -lactamasa-antibiótico es dependiente del tiempo, lo que implica la destrucción de una parte de la población bacteriana (13).

Al parecer, existen tres tipos de  $\beta$ -lactamasas en *S. aureus*, diferenciables por caracterización inmunológica (4,16). Todas ellas suelen ser inducibles y, ocasionalmente, constitutivas, residentes en plásmidos que acarrean otros genes que proporcionan resistencia a metales pesados, a eritromicina y otros antibióticos; su papel fisiológico en ausencia de antibióticos  $\beta$ -lactámicos aún es desconocido (13,60,121).

Dependiendo del antibiótico sobre el que actúan, estas enzimas reciben alguna otra denominación; por ejemplo, la penicilinasas ejerce su acción contra la penicilina. Por otra parte, las cepas resistentes suelen aparecer después de la terapéutica correspondiente, lo que refuerza las afirmaciones sobre su carácter inducible; sin embargo, es posible encontrar cepas

productoras de penicilinas en ausencia de penicilina, lo cual sugiere que recientemente dichas clonas estuvieron en contacto con *Penicillium notatum* en la naturaleza (13,60,121).

Un problema muy importante a nivel clínico y epidemiológico, lo constituyen las cepas resistentes a la meticilina (MRSA), cuya tolerancia no se debe a la producción de  $\beta$ -lactamasas (27).

Entre los antibióticos  $\beta$ -lactámicos resistentes a la acción de las  $\beta$ -lactamasas, destacan la meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina; las cefalosporinas muestran estabilidades variables, dependiendo de sus respectivas estructuras (60).

### **3. Antígenos de superficie**

#### **i. Proteínas**

En su medio ambiente, *Staphylococcus aureus* utiliza proteínas de superficie indispensables en su adherencia, en la estabilidad estructural, en la importación de nutrientes y en la salida de los diferentes productos celulares de desecho; además, ese tipo de moléculas son capaces de detectar algunos de los cambios ambientales que generan la transducción de señales asociadas a la adaptación microbiana. De hecho, diversas proteínas

destinadas a ser secretadas por la bacteria podrían actuar temporalmente como "sensores del medio ambiente" (33).

No obstante, los estudios realizados sobre las proteínas de superficie de *S. aureus* se han enfocado principalmente al análisis de aquéllas que median la adherencia bacteriana a varios componentes de las matrices extracelulares del hospedero (33).

Los miembros de la subfamilia de adhesinas que reconocen matrices extracelulares se han denominado MSCRAMMs (por *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*) y se encuentran ancladas a la pared celular bacteriana (81).

Dichas proteínas incluyen a la proteína A y a otras diversas adhesinas que se caracterizan por su capacidad de unión al colágeno, fibronectina y fibrinógeno; por tal motivo, sus nombres individuales son CNA, FnbpA, FnbpB, CifA, CifB y Sdr (52,71,82).

Los mecanismos involucrados en la secreción y anclaje de las proteínas asociadas a la pared celular aún no están completamente definidos; sin embargo, muchas de ellas exhiben al motif LPXTG, reconocido por una enzima denominada sortasa, la cual cataliza el anclaje de aquéllas al peptidoglucano. (33,79,106)

## **Proteína A**

La proteína A (SpA) es considerada como un antígeno específico de *S. aureus*; de hecho, fue la primera proteína estafilocócica unida a peptidoglucano que se logró caracterizar y su principal función es la de adsorber a la región Fc de las IgGs producidas por mamíferos.

Durante la proliferación bacteriana se libera al medio la tercera parte de la proteína A sintetizada por el microorganismo (33,50).

Dicha proteína manifiesta tres mecanismos asociados a su papel como factor de virulencia: primero, la forma "libre" reacciona con el Fc de las IgG del suero humano, produciendo agregados que consumen el complemento; segundo, ambas formas (la "libre" y la "ligada" se unen a la porción Fc de los anticuerpos antiestafilocócicos, impidiendo la interacción de los Fab con la superficie bacteriana y, por ende, la opsonización; y tercero, la forma "ligada" se une al fragmento Fc de cualquier molécula de IgG en su vecindad, recubriendo a la célula bacteriana con proteínas del hospedero (33).

La proteína A consta de una sola cadena polipeptídica de 42kDa, con 4 dominios extracelulares y uno anclado a la pared celular. Además de interferir la opsonización de la bacteria, es anticomplementaria, quimiotáctica y es

capaz de generar reacciones de hipersensibilidad y de lesionar las plaquetas (33,50).

Recientemente, se ha observado que la SpA también puede mediar la adherencia de la bacteria al factor von Willebrand —otra importante proteína que funge como matriz extracelular—, aún en condiciones hemostáticas, lo que sugiere un papel adicional en el proceso de infección.

**MSCRAMMs que se unen a fibronectina, colágena y fibrinógeno**

**FnbpA y FnbpB**

La fibronectina se asocia a la matriz extracelular de numerosos tejidos y, más específicamente, de las células epiteliales, endoteliales, fibroblastos, leucocitos y numerosos fluidos corporales; de hecho, al ser implantado algún objeto extraño en el organismo humano (catéteres u otros biomateriales), aquél suele recubrirse por fibronectina y fibrinógeno, lo que origina la posterior incorporación de la bacteria al material envolvente (33,95).

El primer reporte sobre la unión de *S. aureus* a la fibronectina apareció en 1978 y hacía referencia al hecho de que dos proteínas estafilocócicas similares: FnbpA y FnbpB, fungían como los "ligandos" correspondientes; en

otras palabras, las Fnbps median la adherencia bacteriana a los sustratos del hospedero que contienen fibronectina (33).

Sin embargo, posteriormente se comprobó que dichas Fnbps también son capaces de unirse a otras matrices tales como la laminina, vitronectina, colágeno, elastina y fibrinógeno, lo que promueve intensamente el tropismo, la colonización y la invasión bacterianas, e inclusive, la propia ingestión del microorganismo por parte de las células del hospedero. Esta clase de mecanismos fue demostrado inicialmente entre la fibronectina y los estreptococos, pero después se reprodujo en *S. aureus*, cuya FnbPA se adhiere a la integrina  $\alpha 5 \beta 1$  (33,66,95).

## CNA

Algunas cepas de *S. aureus* expresan un MSCRAMM, llamado CNA, que se une a la colágena, por lo que resulta suficiente y necesario para que la bacteria se una a los cartílagos y a otros diversos tejidos que presentan dicho receptor (103).

Recientemente, un ensayo basado en la utilización de ratones con infecciones músculo-esqueléticas provocadas por la cepa RN6390 de *S. aureus*, se demostró que los genes estafilocócicos *sarA* y *agr* regulan negativamente al gen *cna* que codifica para la adhesina y que, además, las

mutaciones en los 2 primeros son frecuentes en las clonas bacterianas asociadas a enfermedades humanas tales como la artritis séptica, osteomielitis y endocarditis (11,80).

Por otra parte, una CNA recombinante parece ser eficaz para elaborar sueros que protegen a los ratones contra la septicemia estafilocócica; dicho efecto mediado por inmunoglobulinas preparadas en ratas, se basa en la previa inmunización pasiva del organismo "blanco" y podría representar una opción preventiva contra las infecciones ocasionadas por *S. aureus* (74).

### **C1fA y C1fB**

Las células de *S. aureus* se aglutinan en presencia de plasma sanguíneo, debido a que aquéllas se adsorben al fibrinógeno contenido en el segundo; a tal respecto, dos MSCRAMMs estafilocócicos: C1fA y C1fB, fungen como "ligandos" que interactúan con dicha proteína plasmática (33).

El C1fA y C1fB promueven la adherencia bacteriana a los biomateriales implantados en el organismo del hospedero, en tiempos relativamente cortos de 4 a 6 h (71,109).

La interacción del C1fA con el fibrinógeno o las integrinas  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  de las plaquetas exhibe características similares, ya que ambas proteínas

receptoras presentan el mismo sitio de unión y la adherencia es dependiente de  $Ca^{2+}$ . De hecho, un C1fA recombinante genera la inhibición del fibrinógeno plaquetario y puede ser utilizado como agente antitrombótico (62,76).

### **Proteínas Sdr**

En épocas recientes, diversos experimentos con Southern blot demostraron que *S. aureus* contiene tres genes adicionales que codifican para las proteínas SdrC, SdrD y SdrE, cuya denominación es secuencial a la del C1fA y C1fB (conocidas anteriormente como SdrA y SdrB, respectivamente) (33).

La organización estructural de las proteínas Sdr es similar a la del C1fA y C1fB, e inclusive, las primeras también reconocen al fibrinógeno, actuando de manera parecida al C1fA y C1fB (72).

### **Map (proteínas análogas al MHC-II)**

La adición de LiCl 1M a las células estafilocócicas provoca la extracción de proteínas superficiales capaces de interactuar con una gran variedad de proteínas y péptidos del hospedero, incluidas numerosas matrices extracelulares; dichas proteínas bacterianas reciben el nombre de Map y su adhesión a las moléculas "blanco" implican enlaces no-covalentes (33).



Dicho mecanismo representa otra alternativa para la adherencia estafilocócica a las células del hospedero, a través de proteínas bacterianas de superficie que establecen enlaces no covalentes con diversas moléculas receptoras (33).

### **Sideróforos**

Ineludiblemente, la gran capacidad de *S. aureus* para colonizar los tejidos y proliferar *in vivo*, se ve limitada por la disponibilidad de hierro, un elemento esencial para la supervivencia y virulencia bacterianas; de hecho, cuando el individuo infectado padece de hipoferremia, los estafilococos detienen su reproducción y son erradicados rápidamente por el sistema inmune (42,93).

En los tejidos humanos se estima que este metal se encuentra en concentraciones aproximadas de  $10^{-12}$   $\mu\text{M}$ , en su gran mayoría ligado a proteínas hospederas tales como lactoferrina, transferrina y ferritina. Bajo tales condiciones, es obvio que *S. aureus* y otras numerosas bacterias han debido desarrollar los mecanismos necesarios para procurarse el hierro que requieren (42,46).

Una de las estrategias implicadas consiste en la elaboración de agentes quelantes de bajo peso molecular, libres y/o ligados a la superficie del microorganismo, a los que colectivamente se les denomina sideróforos.

Inicialmente, fueron detectados dos de ellos en *S. hyicus*, las estafiloferrinas A y B; posteriormente se les sumó a ellas la aureoquelina de *S. aureus* (42).

La procuración bacteriana de hierro incluye a uno o más de los siguientes mecanismos (46):

- ✓ La expresión de receptores superficiales para lactoferrina, transferrina o ferritina; una vez que éstas se adsorben a la superficie bacteriana, los sideróforos situados en la pared celular compiten con aquéllas por el metal, arrebatándoselo con base en su mayor afinidad.
  
- ✓ La importación directa de Fe II libre, vía proteínas receptoras de membrana, entre las que destaca la FeoB.
  
- ✓ La secreción de sideróforos libres de alta afinidad por el Fe III (sideróforos), los cuales se unen ávidamente al metal y son recuperados por la bacteria mediante receptores específicos de superficie.

## **ii. Otras sustancias estructurales no proteicas**

**Cápsula.** La cápsula de *S. aureus* corresponde a un importante factor de virulencia que enmascara el C3b depositado en la pared celular de la

bacteria, evitando el reconocimiento de esta molécula, tanto por parte de los receptores presentes en las células fagocitarias, como por la proteína B que forma parte del sistema del complemento; de hecho, las cepas que contienen al *loci cap1* (que codifica para la cápsula tipo 1) son más resistentes a la fagocitosis (55,58,83,102).

Estudios realizados en ratones inmunizados con cápsulas de los tipos 5 y 8 (acopladas a proteínas para incrementar su inmunogenicidad) han mostrado que el inmunógeno proporciona cierta protección a las dosis letales de *S. aureus* administradas intraperitonealmente. En tal contexto, también se ha observado que los humanos clínicamente sanos suelen presentar anticuerpos séricos dirigidos contra las cápsulas estafilocócicas 5 y 8, en niveles menores a 10µg/mL (25).

Por tal motivo, se ha elaborado una vacuna conjugada constituida por ambos elementos polisacáridicos, la cual se está evaluando como posible herramienta para prevenir la bacteremia humana causada por los estafilococos (25,56) .

Una evidencia directa de que la cápsula de *S. aureus* representa un importante factor de patogenicidad, alude al hecho de que las cepas productoras del tipo 5 resultan más frecuentes y virulentas en relación con la artritis humana; además, en los animales inoculados con mutantes

**estafilocóccicas no capsuladas de *S. aureus*, los macrófagos evidencian una gran eficacia para ingerir y destruir al agente invasor en presencia de las proteínas del complemento (73).**

**Ácidos teicoicos.** El ácido ribitol-teicoico está considerado como uno de los principales determinantes antigénicos de *S. aureus*; dicho componente de la pared celular se asocia al peptidoglucano y a los lípidos de la membrana celular, y puede eliminarse de la superficie bacteriana mediante la acción de enzimas líticas tales como la muramilamidasas (50,60).

En el humano, dicho polisacárido puede provocar reacciones de hipersensibilidad cutánea de tipo inmediato y, durante las enfermedades estafilocóccicas tales como endocarditis o bacteremia, los anticuerpos séricos homólogos suelen encontrarse elevados (50).

Además, adsorbe a varios componentes del sistema del complemento, pero no a su totalidad, por lo que protege a la bacteria previniendo la formación del MAC y de los elementos que participan en la opsonización (50,60).

Finalmente, los ácidos teicoicos también desempeñan un papel importante en la adherencia de las bacterias Gram positivas, incluida *S. aureus*, a las superficies mucosas (33).

**Peptidoglicano.** El peptidoglicano desempeña un papel biológico importante a través de las siguientes acciones: induce la producción de IL-1 y de anticuerpos opsonizantes, atrae químicamente a los PMNs, presenta una actividad parecida a las endotoxinas, puede generar el fenómeno de Shwartzman y activa el complemento (27,47).

Sin embargo, las pruebas tendientes a la detección de anticuerpos dirigidos contra él han arrojado resultados confusos, debido a una considerable superposición entre los títulos observados en los individuos afectados por *S. aureus* infectados y los que no lo están; dicho fenómeno quizá tenga su origen en el amplio espectro de infecciones y enfermedades producidas por el microorganismo, en la gran variación de la susceptibilidad de los distintos individuos hacia un mismo agente causal, en la posibilidad de que concurren otras infecciones y en la inmunocompetencia de cada hospedero (53).

El peptidoglicano genera respuestas humorales y celulares en casi todos los portadores sanos y, al igual que con los ácidos teicoicos, los niveles séricos de IgG se elevan relativamente al ocurrir septicemias estafilocócicas. Debido a su gran capacidad para adsorber opsoninas, las altas concentraciones de anticuerpos homólogos pueden provocar trastornos por inmunocomplejos en algunos pacientes (50).

Las PBPs (proteínas de unión a la penicilina), una serie de enzimas que catalizan las reacciones terminales en la biosíntesis y el ensamblaje del peptidoglucano, se encuentran asociadas a este último y también funcionan como receptores de numerosos antibióticos que impiden la síntesis de la pared celular de diversas bacterias Gram positivas (41,86).

Recientemente se determinó el número absoluto de PBPs en dos cepas de *S. aureus*: la RN4220 (sensible a metilina) y la RN450M (resistente a metilina), encontrándose que la cantidad de dichas proteínas fluctúa entre 150 y 825 PBPs/célula estafilocócica; dicho hallazgo representa la primera determinación directa del número absoluto de PBPs en esta especie bacteriana (86).

**Polisacárido A.** La producción de exopolisacáridos en algunas cepas de estafilococos se puede considerar como un factor crítico en la colonización estafilocócica de catéteres intravasculares y de prótesis valvulares implantadas (27, 47).

La elaboración de glicocálices bacterianos se traduce en la formación de colonias adherentes rodeadas por una biopelícula que envuelve a los microorganismos, lo que estabiliza la adherencia de éstos a la superficie de las prótesis y los protege de los antibióticos y de las defensas naturales del hospedero (47).

En ese sentido, todas las cepas clínicas de *S. aureus* presentan al polisacárido A que, como es sabido, es específico de especie, se localiza en la pared celular y funge como responsable de la adherencia estafilocócica a los biomateriales (70).

**Factor de agregación.** El factor de agregación, también conocido como coagulasa ligada o unida, puede provocar el recubrimiento de la bacteria con fibrina<sup>5</sup> -mediante una reacción no enzimática-, haciéndola resistente a la opsonización y a la fagocitosis (53).

A través de dicho componente, la mayor parte de las cepas no capsuladas de *S. aureus* convierte al fibrinógeno en fibrina sobre la superficie microbiana, reacción que origina la aglutinación estafilocócica cuando las bacterias se suspenden en plasma (70).

El factor aglutinante se encuentra casi exclusivamente en las clonas productoras de coagulasa extracelular; pero las cepas capsuladas no se aglutinan en plasma, debido posiblemente a que aquél está recubierto por el material capsular (50).

---

<sup>5</sup> El factor de agregación se encuentra ligado a la superficie de *S. aureus* y fija al fibrinógeno.

#### **4. Regulación genética de los factores de virulencia**

##### **i. Influencia del medio ambiente**

Durante la patogénesis, los estímulos ambientales desempeñan un papel importante en la expresión de los genes de virulencia. Por ejemplo, las concentraciones subletales de antibiótico, la presencia de surfactantes tales como el monolaurato de glicerol (GML), la disminución del pH o de la tensión de O<sub>2</sub> e inclusive, la ausencia de aminoácidos esenciales, pueden llegar a producir un definitivo efecto inhibitorio de la expresión de los genes asociados a las exoproteínas de *S. aureus* (33,37,88).

En el caso específico del GML, éste influye bloqueando la síntesis de proteína A, hemolisina  $\alpha$ ,  $\beta$  -lactamasas y TSST-1, ya que bloquea la transducción de las señales implicadas; evidentemente, a concentraciones mayores de 200 $\mu$ g/mL, el mencionado agente químico impide el crecimiento bacteriano (88).

Otro factor ambiental que afecta de manera directa la síntesis de factores estafilocócicos de patogenicidad consiste en la modificación de los requerimientos nutricionales del microorganismo; en tal sentido, es claro que la carencia de varios aminoácidos en los tejidos colonizados se traduce en la imposibilidad bacteriana de elaborar sus exotoxinas (33).



Así mismo, cuando un aislamiento clínico se subcultiva en forma serial durante varias semanas, es frecuente que aquél disminuya su capacidad original para producir hemolisina  $\alpha$ , SEC y proteína A (97).

## ii. Regulación génica

Los estafilococos son capaces de adaptarse al menos a diferentes tipos de medio ambiente; al menos, pueden vivir fuera de su hospedero (en forma saprofita), como colonizadores externos o comensales e invadiendo órganos internos de animales y humanos. Todo ello se debe a que el microorganismo realiza una abrupta activación e inactivación de numerosos genes, en respuesta a diversos estímulos ambientales (33).

Entre los genes necesarios para el establecimiento y la persistencia de un proceso infeccioso *in vivo*, destacan el *agr*, *sar* y *sae*, considerados como "de reserva estándar" (33,120).

De hecho, hasta se ha postulado que existe una especificidad significativa entre las diferentes cepas y las diversas patologías estafilocócicas, la cual podría determinar la afinidad por cierto tejido, dependiendo de los genes presentes (33).

Por ejemplo, el gen *agr* es un gen accesorio que controla negativamente la expresión de las proteínas de superficie durante la fase exponencial y, más tarde, estimula la elaboración de moléculas que aparecen en la etapa de mortalidad (33,120).

La figura 1 muestra el programa de expresión *in vitro* de los principales factores de virulencia, relacionándolo con la curva de crecimiento bacteriano; en dicha figura se puede observar que, al inicio de la fase exponencial, se activan dos o más señales para la síntesis de proteína A, de proteínas de unión al fibrinógeno, de proteínas afines a fibronectina (FnBPA y FnBPB), de coagulasa y de otras proteínas de superficie. Ya durante la fase exponencial, ocurre la acumulación del péptido de autoinducción que estimula la síntesis de RNAIII y regula negativamente la síntesis de las proteínas de superficie; en tal contexto, el RNAIII induce la producción de  $\delta$ -hemolisina (que es secretada hasta después de que ha transcurrido 1 h). Finalmente, al entrar en la fase postexponencial, la propia RNA III combina la regulación positiva de la transcripción de hemolisinas, exotoxinas, superantígenos y otras proteínas (29,33).

### iii. Sistema *agr*

El *Agr* es un *locus* complejo, polimórfico y funcional, que consiste de dos unidades de transcripción divergentes, conocidas como P2 y P3. La P2 suele

ser silenciosa *in vitro* aunque, en las endocarditis experimentales, puede ser activado selectivamente; además, incluye cuatro genes conocidos como *agr* A, B, C y D, los cuales se requieren para que tenga lugar la activación transcripcional del sistema *agr* (15,17,61).

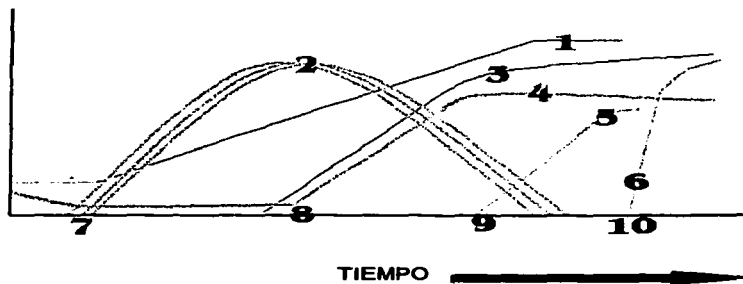


Figura 1. Expresión *in vitro* de los factores de virulencia de *S. aureus*.

#### CLAVES:

1. Curva de crecimiento bacteriano; 2. transcripción de los genes *coa*, *spa*, *fnbp* y los asociados a otras adhesinas; 3. péptido de autoinducción; 4. curva de RNA III; 5.  $\delta$ -hemolisina; 6. transcripción de genes para *hla* y otras exoproteínas; 7. inicio de la activación de *sae* y *agr A* en la fase exponencial temprana; 8. regulación positiva de RNA III; 9. transferencia de  $\delta$ -hemolisina; 10. tiempo de señalización en la fase postexponencial.

La función primaria de esta unidad con cuatro genes, asistidos por un segundo producto regulatorio conocido como SarA, es la de ejercer el control transcripcional de los genes de virulencia "blanco" (16,17,33).

La AgrA es una proteína citoplásmica que activa a los dos principales promotores de *agr* (P2 y P3) y recientemente se ha observado que también participa en la transcripción del gen *coa* y de los asociados a otras adhesinas (14,32,33,54).

La AgrB es una proteína transmembranal que determina la especificidad del proceso y, además, regula la secreción de un péptido de autoinducción (AIP); presenta una estructura en forma de anillo que es importante para su actividad biológica (32,33).

La AgrC funge como receptora de una señal de transducción y, al igual que la AgrA, es codificada por el RNA II y activada por AIP; por último, el gen *agrD* codifica para el precursor de AIP (32,33).

En general, los estudios sobre el DNA de *S. aureus* y la expresión del gen *agr* se han concretado durante el crecimiento estafilocócico en el suero de conejos inmunes y no inmunes, a los cuales adicionalmente se les inocula SEB por vía subcutánea. De esta manera, se ha logrado encontrar que la activación del loci *agr* no necesariamente está relacionada con el desarrollo de alguna enfermedad como el SST , en cambio, el medio ambiente sí

puede anular su actividad e incrementar al mismo tiempo la expresión de otros genes de virulencia secretados por *S. aureus* como el gen SarU<sup>9</sup> que regula la expresión del RNAIII que como ya se mencionó es importante para la expresión de diversos factores de virulencia (16,33,45,61,97,120).

---

<sup>9</sup> Cabe señalar que, además, este gen controla a *hid* y a otros genes asociados a ciertas proteínas de secreción.

### **III. INMUNIDAD A *Staphylococcus aureus***

Si bien los estafilococos son miembros asiduos de la flora habitual en el humano, también provocan una amplia variedad de infecciones invasivas en huesos, sangre, endocardio, heridas diversas y prótesis (119).

Es decir que, cuando se rompe la continuidad de piel y mucosas, aumenta enormemente la posibilidad de que estos microorganismos se manifiesten como patógenos, lo que confirma la importancia de esas barreras periféricas en el mantenimiento de una relación asintomática hospedero-bacteria (33).

La patogénesis asociada a las infecciones estafilocócicas clásicas es muy compleja e implica numerosos fenómenos asociados a la colonización microbiana de los compartimientos tisulares, destacando la adherencia a las matrices extracelulares (mediada por los MSCRAMMs), la atracción de PMNs por medio de factores quimiotácticos, la destrucción de estos y otros elementos celulares por toxinas que actúan localmente, la activación de la coagulación, la degradación de la matriz intercelular por proteasas y otras exoenzimas, la hidrólisis del complemento y de las inmunoglobulinas, e

**inclusive, en algunas situaciones, la invasión de células endoteliales, seguida por la inducción del proceso apoptótico en ellas (33).**

**Todo lo anterior da lugar a una severa respuesta inflamatoria que incluye la producción de citocinas y otros diversos mediadores proinflamatorios (33).**

**Cabe recordar que este tipo de respuestas inflamatorias locales originan la formación de abscesos, consistentes de un saco de tejido necrótico semilíquido, con componentes tisulares, bacterias y PMNs destruidos, rodeados por fibrina.**

**Sin embargo, cuando la respuesta inmune innata es deficiente, la bacteria suele escapar de la lesión primaria y se disemina por vía hematógena, generando una sepsis incontrolable que conduce al shock (110).**

**La invasión tisular por *S. aureus* implica una serie de interacciones del microorganismo con una variedad de estructuras y mecanismos del hospedero; dichas interacciones dan lugar a los eventos conocidos como adhesión, invasión, quimiotaxis, atracción de PMNs y fagocitosis (33,60).**

## **1. Adhesión**

Sin lugar a dudas, uno de los pasos críticos de la infección asociada a *S. aureus* consiste en la adhesión del microorganismo a las células eucariontes. Si bien se ha observado que, en el caso de las mucosas nasales, el proceso es estimulado por el ácido teicoico microbiano y se potencia por acarreadores crónicos, vacunaciones recientes o patologías debidas al virus A de la influenza, en realidad, los trabajos más fructíferos sobre adherencia estafilocócica se han realizado in vitro, infectando cultivos de células endoteliales (33,60,104).

En tal contexto, se ha logrado determinar que la adhesión de *S. aureus* a las células endoteliales depende de una interacción específica adhesina-receptor, en la que ambas moléculas participantes suelen ser de origen proteico. Evidentemente, la expresión de diversos receptores puede verse estimulada o modificada por diversos cambios microambientales, derivados de la isquemia o de alguna herida; sin embargo, otros "blancos" de las adhesinas estafilocócicas corresponden a proteínas del hospedero que funcionan como matrices extracelulares (fibrinógeno, fibronectina, laminina, trombospondina, colágena, etc.), en cuyo caso éstas terminan funcionando como receptores indirectos en numerosos tejidos (33,60,110,119).



Por su parte, los "ligandos" bacterianos que reconocen a dichas matrices extracelulares del hospedero son predominantemente las proteínas MSCRAMMs, aunque recién se detectó a la Efb (15.6 kDa), que forma complejos con el fibrinógeno, así como a la Eap (proteína de adherencia extracelular, 60 kDa), la cual es capaz de unirse a 7 o más proteínas del plasma, incluidas la fibronectina, la cadena  $\alpha$  del fibrinógeno y la protrombina (33,79).

La adherencia de *S. aureus* a las células endoteliales humanas resulta mayor durante la fase exponencial que en la estacionaria y se incrementa en presencia de fibrinógeno, fibronectina, factor de necrosis tumoral alfa y otros constituyentes sanguíneos; en contraparte, la adición de endotoxina e interleucina 1 (IL-1) no tiene efecto alguno sobre el proceso, el cual inclusive no ocurre en presencia de altas concentraciones de proteínas del complemento (8,24,53).

Por otra parte, las células endoteliales infectadas por *S. aureus* llegan a ser más adhesivas para monocitos y granulocitos: en la fijación de estos últimos participan las integrinas endoteliales CD11/CD18, mientras que en la de los monocitos lo hacen la CD11a/CD18 y la CD49d/CD29 (VLA-4) (33).

Sin embargo, es claro que los receptores antes mencionados se suman a muchos otros que también se expresan en la superficie de las células

endoteliales, tales como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1, CD54), la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1, CD106), la proteína del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC-I), la selectina-P (CD62P), la selectina-E (CD62E), la PECAM-1 (CD31) y la ICAM-2 (CD102), todas las cuales resultan importantes para anclar a los leucocitos circulantes y permitir que éstos efectúen su diapédesis (8).

Aunque en la expresión de estas últimas moléculas son determinantes las aminas vasoactivas y otros marcadores proinflamatorios, al parecer también influye la previa activación del complemento; por ejemplo, al unirse C1q a los complejos Ag-Ac aumenta la exposición de selectina-E, ICAM-1 y VCAM-1; por su parte, C5a incrementa la de Selectina-P (8,24,104).

## 2. Invasión

Los estudios sobre adherencia estafilocócica llevados a cabo en células endoteliales han abierto otros diversos campos de gran interés en el campo de la investigación científica. En este sentido, es incuestionable que uno de ellos incide en las observaciones de que *S. aureus*, una bacteria considerada como patógeno extracelular clásico, en realidad posee la capacidad para ingresar a dichas células eucariontes y reproducirse, aunque muy lentamente, para sobrevivir intracelularmente durante tiempos prolongados (29,33,64).

Es decir que, después de concretar su adherencia, los estafilococos son endocitados, permaneciendo en un fagosoma o vacuola. De hecho, dicho evento puede ser neutralizado por la citocalasina B, un típico agente inhibidor de la fagocitosis (60).

Ciertamente, lo anterior constituye un hecho sorprendente, pero cada vez surgen más reportes acerca de la penetración de esta especie en las células endoteliales, las que sin duda destacan por sus singulares, versátiles y determinantes respuestas a las infecciones (33,60).

Así, bajo condiciones de invasión, se ha comprobado que las células endoteliales expresan superficialmente receptores Fc, moléculas de adhesión y otros factores tisulares, además de liberar ciertas citocinas y de experimentar una gran variedad de cambios estructurales (8,33,105,119).

En cuanto a los receptores Fc, éstos son expresados desde los primeros 5 minutos que suceden a la incorporación de los estafilococos, sin que las células endoteliales requieran efectuar una nueva síntesis de proteínas, ya que aquellas moléculas existen pre-ensambladas en el citosol y se descubren al ocurrir la infección (119).

Por el contrario, la liberación de citocinas tiene lugar varias horas después, hasta que las células infectadas elaboran esas proteínas. Ese mismo fenómeno se reproduce como respuesta a la ingestión endotelial de bacterias muertas por radiaciones UV, pero no al internalizar partículas de látex (119).

En concreto, la liberación de IL-6 mensajera ocurre 3 h después de la infección, la de IL-1 se observa hasta las 24 h (37) y la de IL-8 mensajera en 1 h (está última atrae PMNs); en todo caso, la expresión de todas las citocinas persiste durante un lapso de 72 h (119).

Cabe señalar que, una vez que algunas de las células estafilocócicas son ingeridas, las cepas productoras de hemolisina alfa sí escapan del fagosoma correspondiente, induciendo la apoptosis de la célula hospedera (64).

Además, el proceso de internalización se ha logrado reproducir en otras líneas celulares y en osteoblastos, obteniéndose resultados similares: la ingestión estafilocócica en los osteoblastos ocurre merced a la participación de algunos componentes citoesqueléticos, entre los que destaca la actina, la cual funge como receptor y su unión a la bacteria termina por proporcionarle cierta protección contra las defensas del hospedero y algunos antibióticos (33,48,113).

Con respecto a los mecanismos responsables de la osteólisis, es posible que aquélla se deba a la exportación de proteínas superficiales, las cuales podrían fungir como potentes estimuladores de la apoptosis. Si bien este tipo de hallazgos obedecen exclusivamente a trabajos realizados *in vitro*, las interesantes observaciones resultantes permiten plantear su factibilidad *in vivo* (5,48,113,114).

#### **i. Supervivencia intracelular de *S. aureus*.**

Puesto que el estafilococo dorado crece (aunque lentamente) dentro de las células endoteliales, es claro que esta característica le proporciona un medio selecto de reproducción que le protege de los mecanismos de defensa del hospedero y de los efectos bactericidas de diversos antibióticos (110).

Evidentemente, esta clase de supervivencia intracelular es más viable para las cepas mutantes incapaces de producir hemolisina alfa (ya que las clonas hemolíticas escapan del fagosoma y provocan la apoptosis de la célula hospedera), las cuales hasta adaptan la vida intracelular como su reservorio temporal, mientras se administran los antibióticos. Este tipo de estrategia bacteriana podría explicar las recurrencias clínicas, e inclusive, la reactivación de algunos de los factores de virulencia (6,110).

### **3. Fagocitosis**

#### **I. Quimiotaxis**

Una vez que *S. aureus* se adhiere e inicia su reproducción extracelularmente, parte de las células microbianas son ingeridas y destruidas por los PMNs y la serie monocito-macrófago. En tal contexto, el desplazamiento de dichos fagocitos profesionales hacia el sitio de crecimiento bacteriano obedece a la elaboración de señales quimioatrayentes de origen microbiano y tisular (60,89).

En cuanto a la bacteria, los principales productos implicados son el peptidoglucano, los ácidos teicoicos y la proteína A; por su parte, los del hospedero incluyen al quimioatrayente C5a derivado del complemento y a diversas citocinas (60).

De acuerdo con lo anterior, uno de los rasgos más frecuentes de la invasión estafilocócica consiste en los grandes infiltrados de PMNs que acuden a la zona afectada (12,44,60).

Las deficiencias respecto a la movilización y función de los PMNs dan lugar al incremento de infecciones ocasionadas por diversas bacterias extracelulares, incluidos los estafilococos; otros factores predisponentes son la artritis reumatoide y la diabetes mellitus (60,115).

## **ii. Opeonización**

La eficacia de la destrucción intrafagocitaria de los estafilococos se debe en gran parte a la presencia de opsoninas tales como los anticuerpos IgG y los fragmentos C3b derivados de la activación del complemento; ambas moléculas se adhieren estrechamente a la pared celular y a proteínas de membrana externa (33,83).

El peptidoglucano es uno de los componentes estafilocóccicos que desencadena la opsonización por C3b. Por su lado, los ácidos teicoicos inducen la producción de anticuerpos IgG, los cuales pueden opsonizar o activar la cascada del complemento.

Cabe señalar que la proteína A estafilocóccica desempeña un doble papel antifagocitario: a) reacciona con el Fc de las IgG, mismas que recubren a la célula bacteriana; b) se une a la porción Fc de los anticuerpos antiestafilocóccicos, impidiendo la reacción de los Fab y, por tanto, la opsonización.

Así mismo, la cápsula reduce la eficiencia de los anticuerpos y la interacción del complemento con la pared celular, e inclusive, puede impedir la fagocitosis, probablemente mediante un mecanismo de impedimento estérico. Por el contrario, la libre adsorción de C3b a la pared celular de las bacterias

no capsuladas, promueve la activación del complemento por medio de la vía alterna y facilita la opsonización, la cual también se basa en la existencia de los receptores CR3 y CR4 sobre la superficie de los fagocitos (60,104).

### **iii. Acción fagocitaria de los PMNs**

La acción de los PMNs en los tejidos extravasculares depende de su migración transendotelial hacia la región en la que son requeridos, evento que depende de concentraciones considerables de extractos bacterianos solubles, quimiotoxinas del hospedero y otros diversos mediadores: dichos productos provocan la activación del endotelio, lo que origina que los leucocitos disminuyan su velocidad de circulación en la sangre y se adsorban a la superficie de las células endoteliales, antes de abandonar los vasos sanguíneos y dirigirse hacia el sitio en el que se encuentra el invasor; finalmente, engullen a este último y lo destruyen en su interior (60).

Por otra parte, cuando el estafilococo invade el canal hematógeno, rápidamente es reconocido, ingerido y erradicado por los PMNs y monocitos, a menos de que las monocapas endoteliales se encuentren incompletas y poco irrigadas (8).

Los neutrófilos son los primeros PMNs que aparecen en los sitios de infección; durante su respiración oxidativa producen péptidos antimicrobianos catiónicos denominados CAMPs y enzimas bacteriolíticas que atacan la



superficie bacteriana, provocando la fuga citoplasmática y fallas en el potencial de membrana (90).

En padecimientos tales como la enfermedad granulomatosa crónica (CGD), en la que los fagocitos del hospedero muestran alteraciones de la respiración oxidativa, el paciente suele experimentar infecciones recurrentes, de las cuales el principal agente causal es *S. aureus*, secundado por *S. epidermidis* (60).

Previo englobamiento del estafilococo, en los fagocitos profesionales "saludables" se producen los llamados ROIs (intermediarios reactivos del oxígeno), entre los que destacan los iones superóxido ( $O_2^-$ ) y peróxido ( $O_2^2$ ); éstos poseen una potente actividad bactericida (citotóxica) que se suma a la de los radicales hidroxilo ( $OH\cdot$ ) y óxido nítrico ( $NO\cdot$ ) y a la del ácido hipocloroso ( $HClO$ ), las N-cloraminas y los peroxinitritos, degradando al DNA, las proteínas y los lípidos de los estafilococos (19,60).

En respuesta a dichos efectos tóxicos de los fagocitos, los microorganismos han desarrollado la capacidad de elaborar superóxido dismutasas (SODs) y catalasas; las primeras pueden detoxificar al  $O_2^-$ , transformándolo en  $H_2O_2$  y, las segundas, convierten a este último en  $H_2O$  y  $O_2$ .

Las SODs se subdividen según el ión metálico que funciona como su cofactor, en SOD-Cu/Zn, SOD-Mn, SOD-Fe y SOD-Ni. Además, *S. aureus* cuenta con dos enzimas: SODM y SODA, responsables de su viabilidad cuando crecen bajo condiciones de estrés oxidativo (18,118).

Cabe mencionar que los gránulos de los PMNs también incluyen péptidos y proteínas que destruyen directamente a los estafilococos: la fosfolipasa A2 [PLA2], las defensinas, las catelicidinas, la catepsina G y la mieloperoxidasa (MPO), la última de las cuales es la única dependiente de oxígeno. Sin embargo, todas las anteriores disminuyen su eficacia letal cuando el proceso de fagocitosis no es acompañado por una efectiva respiración oxidativa (33,115).

**PLA2.** Ésta corresponde a la isoforma predominante en los gránulos de los fagocitos y plaquetas humanos; es movilizada hacia los sitios de inflamación y, en concentraciones de 100 a 1000 ng/mL, ejerce una potente actividad bactericida contra las bacterias Gram positivas, con base en la hidrólisis de la unión acil de los fosfolípidos, la cual reditúa ácidos grasos libres y lisofosfolípidos (28,33).

La muerte bacteriana por la PLA2 implica la inserción de esta molécula en la pared celular, previa a la degradación de fosfolípidos membranales y a la activación de autolisinas (35).

Los niveles más elevados de la PLA2 se localizan en los fluidos inflamatorios y, en menor grado, dentro de los fagocitos. Ello sugiere que su principal actividad antibacteriana puede ocurrir en el ambiente extracelular; sin embargo, una vez que se liga a las bacteria, continúa ejerciendo su acción aún cuando posteriormente éstas sean englobadas por algún fagocito (33).

Dentro del fagolisosoma, los efectos bacteriolíticos de la PLA2 se potencian en presencia de ciertas proteasas antimicrobiana; además, ello induce la pronta liberación de aquélla hacia el medio extracelular, incrementando su actividad sobre el invasor (28,33).

**Defensinas.** Éstas constituyen una abundante familia de péptidos catiónicos cuya concentración dentro de los gránulos primarios de los PMNs y en numerosas secreciones mucosas es extraordinariamente elevada. Son muy citotóxicas, especialmente para las bacterias Gram positivas, hongos y parásitos (33).

Dos subfamilias de péptidos catiónicos estrechamente relacionadas se han denominado defensinas  $\alpha$  y  $\beta$  y también se han detectado en los lisosomas de los neutrófilos, e inclusive, las  $\alpha$ -defensinas se encuentran en las células mieloides y las  $\beta$ -defensinas en los epitelios (33).

Los humanos presentan cuatro  $\alpha$ -defensinas, conocidas como DNH (defensinas de los neutrófilos humanos) 1, 2, 3 y 4 en los neutrófilos y dos más (DHN-5 y DHN-6) en las células intestinales de Paneth; por su parte, las  $\beta$ -defensinas predominan en el hígado, páncreas y, en menor proporción, en las células epiteliales. Adicionalmente, todas las antes citadas se encuentran desempeñando su importante actividad bactericida en los fluidos pulmonares (33).

Las defensinas almacenadas en los gránulos de los PMNs son vertidas hacia los fagolisosomas para actuar sobre el microorganismo englobado, estableciendo interacciones electrostáticas con los lípidos aniónicos microbianos, para proceder a formar poros multiméricos en la membrana celular; por supuesto, sus efectos se suman a los de la PLA<sub>2</sub>, concretando rápidamente la lisis del invasor ( 33).

#### **4. Papel de las plaquetas en la destrucción de las células de *S. aureus***

En algunos hospitales, los patógenos Gram positivos tales como *S. aureus* son, por mucho, la causa más frecuente de endocarditis, septicemia, infecciones intravasculares e infecciones asociadas a la hemodiálisis. En dichas patologías, la colonización estafilocócica se ubica frecuentemente en endotelios dañados, a los que las plaquetas arriban en cantidades abundantes (33).

De acuerdo con lo anterior, inicialmente se pensaba que las plaquetas promovían el desarrollo de infecciones endovasculares, proveyendo una superficie adhesiva que inducía el anclaje de los agentes causales; sin embargo, recientemente se ha logrado determinar que, en realidad, su participación en los procesos señalados es plenamente antimicrobiana (33).

De hecho, las plaquetas pueden internalizar bacterias, expresar en la superficie moléculas similares a las que rodean a los neutrófilos (receptores del complemento, receptores Fc y selectinas) y liberar algunos polipéptidos antimicrobianos en los sitios con daño endovascular (proteínas microbicidas plaquetarias [PMPs] y PLA2), a fin de destruir microorganismos y de estimular la atracción de las defensas del hospedero hacia los sitios con daño endovascular (33,115).

Estudios *in vitro* sobre los mecanismos estafilocócicos que pueden desencadenar la agregación plaquetaria en conejos, han revelado la ocurrencia de dos tipos de procesos: la fase 1 se caracteriza por una agregación plaqueta-estafilococos que no requiere de la activación plaquetaria ni de la viabilidad del microorganismo. Por su parte, en la fase 2 sí existe la necesidad de que la bacteria se encuentre viable y con las proteínas de la pared celular intactas; además, la activación plaquetaria y la secreción de ATP son muy evidentes y el desarrollo de la agregación

plaquetaria se puede retrasar cuando las plaquetas son tratadas con prostaglandina  $I_2$  (7).

En todo caso, actualmente suele aceptarse que buena parte de la actividad bactericida del suero humano reside en numerosas moléculas liberadas por las plaquetas durante la coagulación, en tanto que, en las ratas y conejos, dicha característica sérica reside específicamente en la PLA2 plaquetaria (33,115).

Cabe agregar que los niveles de PLA2 también suelen ser elevados en las lágrimas, y que la baja cantidad de microorganismos de la flora habitual en la conjuntiva podría deberse a la acción bactericida de aquella proteína (87).

Por lo que se refiere a las PMPs, de estas proteínas plaquetarias ya se han clasificado siete: cinco de ellas se pueden obtener mediante extracción ácida a partir de los lavados de plaquetas (las PMPs 1 a la 5) y son activas a pH ácido, mientras que las restantes dos (tPMP-1 y tPMP-2) son conocidas como tromboquinas, se liberan al estimularse la trombina y su mayor actividad se manifiesta a pH neutro (6,33).

Las siete PMPs son microbicidas para *S. aureus* en concentraciones nanomolares: una corta interacción de 5 a 15 minutos entre esta especie y la tPMP-1, reditúa la destrucción progresiva de la membrana celular microbiana,

principal "blanco" de acción de la proteína, la cual también es capaz de originar la lisis de *S. epidermidis*, *S. viridans* y *Candida sp* (6,33).

Por último, se ha comprobado que en presencia de hemolisina alfa estafilocócica, las plaquetas de conejo se lisan liberando PMP-1 y PMP-2 (6).

## **CONCLUSIONES**

1. *S. aureus* forma parte de la flora habitual del humano y al parecer, su patogenicidad sólo se manifiesta cuando se interrumpe la continuidad de la piel y las mucosas o se abate la inmunidad de los individuos.
2. Este microorganismo sigue representando uno de los principales agentes de enfermedades infecciosas a nivel hospitalario debido a su elevada virulencia, a su marcada resistencia hacia la mayoría de los antibióticos y a que se disemina mas frecuentemente entre el personal médico que entre la población común.
3. *S. aureus* representa la causa más común de bacteremia en numerosos nosocomios.
4. En nuestro país y entre los países del mundo, la neumonía estafilocócica continúa siendo un problema grave de salud pública, ya que se asocia a elevadas tasas de mortalidad en la población infantil, principalmente entre los estados del sur.



5. Sus numerosos factores de virulencia incluyen exotoxinas, enzimas y antígenos de superficie.
6. Las exotoxinas se dividen en 2 categorías: 1) agentes antimembranales, que abarcan 4 hemolisinas y diversas toxinas bicomponentes, las cuales son leucotóxicas y hemolíticas; y 2) toxinas que fungen como superantígenos, destacando las SEs, la TSST-1 y las ETs.
7. Al parecer, las SEs actúan como neurotoxinas a nivel gástrico pero, en el intestino, lo hacen como superantígenos sin una importante participación sistémica.
8. Algunas enzimas estafilocócicas contribuyen a que el microorganismo pueda evadir los mecanismos de defensa del hospedero (la coagulasa, estafiloquinasa, catalasa, nucleasa, etc.), otras favorecen su adherencia, diseminación y supervivencia (la fosfatasa, la hialuronidasa y las lipasas, respectivamente) y, finalmente, las  $\beta$ -lactamasas, las VanA-H y algunas otras neutralizan la acción de numerosos antibióticos.
9. Entre los antígenos de superficie de *S. aureus*, destacan la cápsula, la proteína A, el polisacárido A, el peptidoglicano, los ácidos teicoicos, el factor de agregación y la familia de adhesinas constituida por diversas MSCRAMMs; éstas promueven la adherencia estafilocócica a varias

matrices extracelulares del hospedero (fibronectina, fibrinógeno, colágena y el factor von Willebrand) y, los anteriores, neutralizan la acción de los mecanismos de defensa.

10. Los estafilococos se adaptan fácilmente a diferentes nichos ecológicos, con base en la participación de genes tales como el *agr*, el *sar* y el *sae*; el primero de ellos también funge como el principal regulador de los factores de patogenicidad de *S. aureus*.
11. Sorprende el hecho de que *S. aureus*, un clásico parásito extracelular, pueda internalizarse, crecer y sobrevivir intracelularmente, tanto en células endoteliales como en los osteoblastos. Ello se ha demostrado *in vitro*, pero podría ocurrir *in vivo* durante las patologías que genera al humano.
12. Si bien originalmente se pensaba que las plaquetas sólo presentaban una superficie adhesiva que favorecía el anclaje de los estafilococos a ellas, recientemente se ha logrado demostrar su clara participación antimicrobiana frente a dichas bacterias, a través de la elaboración de los polipéptidos conocidos como PMPs y PLA2.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alber G., Hammer D.K. and Fleischer B.: Relationship between enterotoxic and T lymphocyte stimulating activity of staphylococcal enterotoxin B. *J Immunol*, 1990; 144: 4501-4506.
2. Alcamo I.E.  
FUNDAMENTALS OF MICROBIOLOGY.  
5ª edición. USA.: Addison Wesley, 1997: Cap.23.
3. Al Daccak R., Mehindate K., Damdoumi F., Etongue- Mayer P., Nilsson H., Antonsson P., Sundstrom M., Dohlsten M., Sekaly R.P. and Mourad W.: Staphylococcal enterotoxin D is a promiscuous superantigen offering multiple modes of interactions with the MHC class II receptors. *J Immunol*, 1998; 160: 225-232.
4. Bailey C.J. and Redpath M.B.: The esterolytic activity of epidermolytic toxins. *Biochem J*, 1992; 284: 177-180.
5. Baran J., Weglarczyk K., Mysiak M., Guzik K., Ernst M., Flad H.D. and Pryjma J.: Fas(CD95)-Fas ligand interactions are responsible for monocyte apoptosis occurring as a result of phagocytosis and killing of *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*, 2001; 69(3): 1287-1297.
6. Bayer S.A., Ramos M.D., Menzies B.E., Yeaman M.R., Shen A., and Cheung A.L.: Hyperproduction of alpha toxin by *Staphylococcus aureus* results in paradoxically reduced virulence in experimental endocarditis- host defense role for platelet microbiocidal proteins. *Infect Immun*, 1997; 65: 4652-4660.
7. Bayer S.A., Sullam M.P., Ramos M., Li C., Cheung L.A. and Yeaman R.M.: *Staphylococcus aureus* induces platelet aggregation via a fibrinogen - dependent mechanism which is independent of principal platelet glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen - binding domains. *Infect Immun*, 1995; 63(9): 3634-3641.
8. Beekhuizen H., Van de Gevel J.S., Olsson B., Van Bentem I.J., and Van Furth R.: Infection of human vascular endothelial cells with *Staphylococcus aureus* induces hyperadhesiveness, for human monocytes and granulocytes. *J Immunol*, 1997; 158: 774-782.

9. Belkum V.A., Leeuwen V.W., Tassios T.P., Legakis J.N., Zee V.A., Bergmans A., Blanc S.D., Tenover C.F., Cookson C.B., O'Neil G., Struelens J.M. and the European study group on epidemiological markers of the escmid.: Multicenter evaluation of epidemiological typing of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* strains by repetitive element PCR analysis. *J Clin Microbiol*, 2000; 38(10): 3527-3533.
10. Bendlin A., Linares H. y Benaim F.  
TRATADO DE QUEMADURAS.  
México: Interamericana Mc Graw - Hill, 1993: Cap.26.
11. Blevins S.J., Elashi O.M., Allmendinger D.S., Beenken E.K., Skinner A.R., Roby J.T. and Smetzer S.M.: Role of *sarA* in the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infection. *Infect Immun*, 2003; 71(1): 516-523.
12. Booth C.M., Pence M.L., Mahasreshti P., Callegan C.M. and Gilmore S.M.: Clonal Associations among *Staphylococcus aureus* Isolates from Various Sites of Infection. *Infect Immun*, 2001; 69(1): 345-352.
13. Brooks K.A. and Zervos J.M.: New antimicrobial agents for Gram-positive infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 1998; 11:667-671.
14. Cheung L.A., and Projan S.J.: Cloning and sequencing of *sar A* of *Staphylococcus aureus*, a gene required for the expression of *agr*. *J Bacteriol*, 1994; 176: 4168-4172.
15. Cheung L.A., Nast C.N., and Bayer A.S.: Selective activation of *sar* promoters with the use of green fluorescent protein transcriptional fusions as the detection system in the rabbit endocarditis model. *Infect Immun*, 1998; 66: 5988-5993.
16. Cheung L.A., Schmidt K., Bateman B. and Manna C.A.: *Sar S*, a *Sar A* homolog repressible by *agr*, is an activator of protein A synthesis in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*, 2001; 69(4): 2448-2455.
17. Cheung L.A., Wolz C., Yeaman M.R., and Bayer A.S.: Insertional inactivation of a chromosomal locus that modulates expression of potential virulence determinants in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, 1995; 177: 3220-3226.
18. Chintagumpala M.M., Mollick J.A. and Rich R.R.: Staphylococcal toxins bind to different sites on HLA-DR. *J Immunol*, 1991; 147: 3876-3881.

19. Clements O.M., Watson P.S. and Foster J.S.: Characterization of the major superoxide dismutase of *Staphylococcus aureus* and its role in starvation survival, stress resistance, and pathogenicity. *J Bacteriol*, 1999; 181(13): 3898-3903.
20. Colin D.A., Mazurier I., Sire S. and Finck-Barbançon V.: Interaction of the two components of leukocidin from *Staphylococcus aureus* with human polymorphonuclear leukocyte membranes: sequential binding and subsequent activation. *Infect Immun*, 1994; 62: 3184-3188.
21. Colin D.A., Meunier O., Staali L., Monteil H. And Prevost G.: Action mode of the two components pore-forming leucotoxins from *Staphylococcus aureus*. *Med Microbiol Immunol*, 1996; 185:107-114.
22. Collen D.: Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin- selective thrombolytic agent. *Nat Med*, 1998; 4: 279-284.
23. Cooney J., Kienle Z., Foster T.J. and O'Toole P.W.: The gamma-hemolysin locus of *Staphylococcus aureus* comprises three linked genes, two of which are identical to the genes for the F and S components of leukocidin. *Infect Immun*, 1993; 61: 678-771.
24. Cunnion K.M. and Frank M.M.: Complement activation influences *Staphylococcus aureus* adherence to endothelial cells. *Infect Immun*, 2003; 71(3): 1321-1327.
25. Cunnion K.M., Zhang H.M. and Frank M.M.: Availability of complement bound to *Staphylococcus aureus* to interact with membrane complement receptors influences efficiency of phagocytosis. *Infect Immun*, 2003; 71(2): 656-662.
26. Daugherty S., and Low M.G.: Cloning, expression, and mutagenesis of phosphatidylinositol-specific phospholipase C from *Staphylococcus aureus*: a potential staphylococcal virulence factor. *Infect Immun*, 1993; 61: 5078-5089.
27. Delgado I.A. y Prieto M.S.  
LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA.  
España: Interamericana Mc.Graw Hill, 1994: 175-199.
28. Dominiacki E.M. and Weiss J.: Antibacterial action of extracellular mammalian group IIA phospholipase A2 against grossly clumped *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*, 1999; 67(5): 2299-2305.

29. Doyle P.M., Beuchat R.L. and Montville J.T. **FOOD MICROBIOLOGY. FUNDAMENTALS AND FRONTIERS.** Washington D.C. ASM Press, 1997: Cap.19.
30. Dragneva Y., Anuradha C.D., Valeva A., Hoffmann A., Bhakdi S. and Husmann M.: Subcytotoxic attack by staphylococcal alpha-toxin activates NF-kB and induces interleukin-8 production. *Infect Immun*, 2001; 69(4): 2630-2635.
31. Drapeau G.P.: Role of metalloprotease in activation of the precursor of staphylococcal protease. *J Bacteriol*, 1978; 136: 607-613.
32. Dufour Ph., Jarraud S., Vandenesch F., Greenland T., Novick P.R., Bes M., Etienne J. and Lina G.: High gene variability of the *agr* locus in *Staphylococcus* species. *J Bacteriol*, 2002; 184(4): 1180-1186.
33. Fischetti A.V., Novick P.R., Fenelti J.J., Portnoy A.D. and Rood J.J. **GRAM POSITIVE PATHOGENS.** Part III USA : American Society for Microbiology Press, 2000.
34. Florquin S. and Aaldering L.: Superantigens: a tool to gain new insight into cellular immunity. *Infect Immun*, 1997; 148: 373-386.
35. Foreman Wykert A.K., Wienrauch Y., Elsbach P., and Weiss J.: Cell wall determinants of the bactericidal action of group IIA phospholipase A2 against Gram positive bacteria. *J Clin Invest*. 1999; 103: 715-721.
36. Foster T.J., O'Reilly M., Phonimdaeng P., Cooney J., Patel A.H. and Bramley A.J.: Genetic studies of virulence factors of *Staphylococcus aureus*. Properties of coagulase and gamma toxin and the role of alpha-toxin, beta-toxin and protein A in the pathogenesis of *S.aureus* infections. *Mol Biol of the Staphylococci*, 1990; 403-417.
37. Fournier B. and Hooper C.D.: A new two-component regulatory system involved in adhesion, autolysis, and extracellular proteolytic activity of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, 2000; 182(14): 3955-3964.
38. Fujimoto F.D. and Bayles W.K.: Opposing roles of the *Staphylococcus aureus* virulence regulators, Agr and Sar, in triton X-100 and penicillin-induced autolysis. *J Bacteriol*, 1998; 180(14): 3724-3726.
39. Giraud A.T., Cheung A.L., and Nagel R.: The *sae* locus of *Staphylococcus aureus* controls exoprotein synthesis at the transcriptional level. *J Clin Microbiol*, 1997; 168: 53-58.

40. Gladwin M. and Trattler B. **CLINICAL MICROBIOLOGY MADE RIDICULOUSLY SIMPLE. USA:** Mc.Graw Hill, 2000: Cap.5.
41. Groicher H.K., Firek A.B., Fujimoto F.D. and Bayles W.K.: The *Staphylococcus aureus* *lgrAB* Operon Modulates Murein Hydrolase Activity and Penicillin Tolerance. *J Bacteriol*, 2000; 182 (7): 1794-1801.
42. Heinrichs H.J., Gattin E.L., Kunsch Ch., Choi H.G. and Hanson S.M.: Identification and characterization of SirA, an iron-regulated protein from *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, 1999; 181(5): 1436-1443.
43. Hildebrand, A., and Betley M.J.: *Staphylococcus aureus* alpha toxin: dual mechanisms of binding to target cells. *J Biol Chem*, 1991; 266: 17195-17200.
44. Hill S.T.Ch., Stacey K., Moghaddami N., Murray W.A. and Ferrante A.: Role of the extracellular signal – regulated protein kinase cascade in human neutrophil killing of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* and in migration. *Infect Immun*, 1999; 67(3): 1297-1302.
45. Horsburgh J.M., Aish L.J., White J.I., Shaw L., Lithgow K.J. and Foster J.S.:  $\sigma^B$  Modulates virulence determinant expression and stress resistance: characterization of a functional *rsbU* strain derived from *Staphylococcus aureus* 8325-4. *J Bacteriol*, 2002; 184(19): 5457-5467.
46. Horsburgh J.M., Ingham E. and Foster J.S.: In *Staphylococcus aureus* , Fur is an interactive regulator with PerR, contributes to virulence, and is necessary for oxidative stress resistance through positive regulation of catalase and iron homeostasis. *J Bacteriol*, 2001; 183(1): 468-475.
47. Jawetz E., Melnick J. y Adelberg E. **MICROBIOLOGÍA MÉDICA.** 16ª edición. México: El Manual Moderno, 1999: Cap.14.
48. Jevon M., Guo Ch., Ma B., Mordan N., Nair P.S., Harris M., Henderson B., Bentley G. and Meghji S. Mechanisms of internalization of *Staphylococcus aureus* by cultured human osteoblasts. *Infect Immun*, 1999; 67(5): 2677-2681.
49. Ji Y., Marra A., Rosenberg M. and Woodnutt G.: Regulated antisense RNA eliminates alpha – toxin virulence in *Staphylococcus aureus* infection. *J Bacteriol*, 1999; 181(21): 6585-6590.

50. Joklik W., Willet H., Amos B. y Wilfert C.  
ZINSSER MICROBIOLOGÍA.  
20ª edición. Argentina: Médica Panamericana, 1996: Cap.23.
51. Jonas D., Walev I., Berger T., Liebetrau M., Palmer M. and Bhakdi S.: Novel path to apoptosis: small transmembrane pores created by staphylococcal alpha toxin in T lymphocytes evoke internucleosomal DNA degradation. *Infect Immun*, 1994; 62: 1304-1312.
52. Jonsson K., Signas C., Muller H.P., and Lindberg M.: Two different genes encode fibronectin binding proteins in *Staphylococcus aureus* – the complete nucleotide sequence and characterization of the 2nd gene. *Eur J Biochem*, 1991; 202: 1041-1048.
53. Koneman W.E. y Allen D.S.  
DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO. Texto Atlas.  
5ª edición. Buenos Aires: Médica panamericana.1999: 529-561
- 53ª Kumate J., Muñoz O., Gutierrez G. y Santos I.S.  
MANUAL DE INFECTOLOGÍA CLÍNICA.  
15ª edición. México: Editores Méndez, 1998: Caps. 2,3,4,5,14.
54. Lebeau C., Vandenesch F., Greenland T., Novick R.P., and Etienne J.: Coagulase expression in *Staphylococcus aureus* is positively and negatively modulated by an *agr* dependent mechanism. *J Bacteriol*, 1994; 176: 5534-5538.
55. Lee J.C., Betley M.J., Hopkins C.A., Perez N.E., and Pier G.B.: Virulence studies, in mice, of transposon induced mutants of *Staphylococcus aureus* differing in capsule size. *J Infect Dis*, 1987; 156: 741-750.
56. Lee J.C., Park J.S., Shepherd S.E., Carey V., and Fattom A.: Protective efficacy of antibodies to the *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides in a modified rat model of endocarditis. *Infect Immun*, 1997; 65: 4146-4151.
57. Long J.P., Hart J., Albers W., and Kapral F.A.: The production of fatty acid modifying enzyme (FAME) and lipase by various staphylococcal species. *J Med Microbiol*, 1992; 37: 232-234.



58. Luong T.T., Ouyang S., Bush K. and Lee Y.Ch.: Type 1 capsule genes of *Staphylococcus aureus* are carried in a staphylococcal cassette chromosome genetic element. *J Bacteriol*, 2002; 184(13): 3623-3629.
59. Mahiknecht U, Herter M., Hoffmann M.K., Niethammer D. and Dannecker G.E.: The toxic shock syndrome toxin-1 induces anergy in human T cells in vivo. *Hum Immunol*, 1996; 45: 42-45.
60. Mandell, Douglas and Bennett's.  
PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES.  
4<sup>a</sup> edición Vol.2. USA: Churchill Livingstone, 1995: Cap.173.
61. Manna C.A. and Cheung L.A.: *SarU*, *sarA* homolog, is repressed by *sarT* and regulates virulence genes in *Staphylococcus aureus*, *Infect Immun*, 2003; 71(1): 343-353.
62. McDevitt D., Nanavaty T., House-Pompeo K., Bell E., Turner N., McIntire L., Foster T.J., and Hook M.: Characterization of the interaction between the *Staphylococcus aureus* clumping factor (ClfA) and fibrinogen. *Eur J Biochem*, 1997; 247: 416-424.
63. McGavin M.J., Zahradka C., Rice K., and Scott J.E.: Modification of the *Staphylococcus aureus* fibronectin binding phenotype by V8 protease. *Infect Immun*, 65: 2621-2628.
64. Menzies B.E., and Kourteva I.: Internalization of *Staphylococcus aureus* by endothelial cells induces apoptosis. *Infect Immun*, 1998; 66: 5994-5998.
65. Miwa K., Fuyukawa M. and Kunimoto T.: Rapid assay for detection of toxic shock syndrome toxin 1 from human sera. *J Clin Microbiol*, 1994; 32: 539-542.
66. Molinari G., Talay S.R., Valentin Weigand P., Rohde M., and Chhatwal G.S.: The fibronectin binding protein of *Streptococcus pyogenes* Sfb7 is involved in the internalization of group A streptococci by epithelial cells. *Infect Immun*, 1997; 65:1357-1363.
67. Monday S.R., Vath G.M., Ferens W.A., Deobald C., Rago J.V., Garh P.J., Monie D., Iandolo J.J., Chapes S.K., Davis W.C., Ohlendorf D.H., Schlievert P.M. and Bohach G.A.: Unique superantigen activity of staphylococcal exfoliative toxins. *J Immunol*; 181: 4550-4559.

68. Mortesen, J.E., Shryock T.R., and Kapral F.A.: Modification of bactericidal fatty acids by an enzyme of *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol*, 1992; 36: 293-298.
69. Moulding A.D., Walter C., Hart C.A. and Edwards W.S.: Effects of Staphylococcal enterotoxins on human neutrophil functions and apoptosis. *Infect Immun*, 1999; 67(5): 2312-2318.
70. Myrvik N.Q. and Weisser S.R.  
**BACTERIOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICAS.**  
2ª edición. México: Interamericana Mc.Graw Hill, 1991: Cap.9.
71. Ni Eidhin D., Perkins S., Francois P., Vaudaux P., Hook M., and Foster T.J.: Cumpling factor B (ClfB) a new surface located fibrinogen binding adhesin of *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol*, 1998; 32: 245-257.
72. Nilsson I.M., Feykberg L., Flock J.I., Pei L., Lindberg M., and Guss B.: A fibrinogen binding protein of *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun*, 1998; 66:2666-2673.
73. Nilsson I.M., Lee J.C., Bremell T., Ryden C., and Tarkowsky A.: The role of staphylococcal polysaccharide microcapsule expression in septicemia and septic arthritis. *Infect Immun*, 1997; 65: 4216-4221.
74. Nilsson I.M., Patti J.M., Bremell T., Hook M., and Tarkowski A.: Vaccination with a recombinant fragment of the collagen adhesin provides protection against *Staphylococcus aureus* mediated septic death. *J Clin Invest*, 1998; 101:2640-2649.
75. O'Callaghan R.J., Callegan M.C., Moreau J.M., Green L.C., Foster T.J., Hartford O.M., Engel L.S. and Hill J.M.: Specific roles of alpha-toxin and toxins during *Staphylococcus aureus* corneal infection. *Infect Immun*, 1997; 65: 1571-1578.
76. O'Connell D., Nanavaty T., McDevitt D., Gurusiddappa S., Hook M., and Foster T.J.: The fibronectin binding MSCRAMM (cumpling factor) of *Staphylococcus aureus* has an integrin like Ca<sup>2+</sup> dependent inhibitory site. *J Biol Chem*, 1998; 273: 6821-6829.
77. Orwin M.P., Leung M.D.Y., Donahue L.H., Novick P.R. and Schlievert M.P.: Biochemical and biological properties of staphylococcal enterotoxin K. *Infect Immun*, 2001; 69(1): 360-366.

78. Ozawa T., Kaneko J. and Kamio Y.: Essential binding of Luk F of staphylococcal gamma hemolysin followed by the binding of HglI for the hemolysis of human erythrocytes. *Biochem*, 1994; 59:1181-1183.
79. Palma M., Haggar A. and Flock J.I.: Adherence of *Staphylococcus aureus* is enhanced by an endogenous secreted protein with broad binding activity. *J Bacteriol*, 1999; 181(9): 2840-2845.
80. Patti J.M., Bremell T., Krajewska D., Abdelnour A., Tarkowski A., Ryden C., and Hook M.: The *Staphylococcus aureus* collagen adhesin is a virulence determinant in experimental septic arthritis. *Infect Immun*, 1994; 62:152-161.
81. Patti J.M., and Hook M.: Microbial adhesins recognizing extracellular matrix macromolecules. *Curr Opin Cell Biol*, 1994; 6:752-758.
82. Patti J.M., Jonsson K., Guss B., Switalaki L.W., Wiberg K., Lindberg M., and Hook M.: Molecular characterization and expression of a gene encoding a *Staphylococcus aureus* collagen adhesin. *J Biol Chem*, 1992; 267: 4766-4772.
83. Peterson P.K., Wilkinson B.J., Kim Y., Schmeling D., and Quie P.G.: Influence of encapsulation on staphylococcal opsonization and phagocytosis by human polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun*, 1998; 19: 943-949.
84. Pomarola A. y Rodríguez T.A.  
MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA MÉDICA.  
2ª edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas S.A.Masson, 1994: Cap.27.
85. Prevost G., Coupie P., Prevost P., Gayet S., Petiau P., Cribier B., Montiel H., and Piemont Y.: Panton-Valentine leukocidin and gamma-hemolysin from *Staphylococcus aureus* ATCC 49775 are encoded by distinct genetic loci and have difference biological activities. *Infect Immun*, 1995; 63: 4121-4129.
86. Pucci J.M. and Dougherty J.T.: Direct quantitation of the numbers of individual penicillin - binding proteins per cell in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, 2002; 184(2): 588-591.
87. Qu X.D., and Lehrer R.I.: Secretory phospholipase A2 is the principal bactericide for staphylococci and other gram positive bacteria in human tears. *Infect Immun*, 1998; 66: 2791-2797.

88. Ruzin A. and Novick P.R.: Equivalence of lauric acid and glycerol monolaurate as inhibitors of signal transduction in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, 2000; 182(12):2668-2671.
89. Salyers A. A. and Whitt P. D.  
**BACTERIAL PATHOGENESIS. A MOLECULAR APPROACH.**  
Washington D.C. ASM Press, 2<sup>nd</sup>. Edition, 1994: Cap.11.
90. Sascha A.K., Durr M., Van Strijp A.G.J., Neumeister B. and Peschel A.: MprF – mediated lysinylation of Phospholipids in *Staphylococcus aureus* leads to protection against oxygen – independent neutrophil killing. *Infect Immun*, 2003; 71(1): 546-549.
91. Saunders E.Ch.  
**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE URGENCIAS.**  
3<sup>a</sup> edición. México: El manual moderno, 1994: Cap.34.
92. Sawai T., Tomono K., Yanagihara K., Yamamoto Y., Kaku M., Hirakata Y., Koga H., Tashiro T., and Kohno S.: Role of coagulase in a murine model of hematogenous pulmonary infection induced by intravenous injection of *Staphylococcus aureus* enmeshed in agar beads. *Infect Immun*, 1997; 65: 466-471.
93. Sebulsky M.T., Hohnstein D., Hunter D.M. and Heinrichs E.D.: Identification and characterization of a membrane permease involved in iron-hydroxamate transport in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, 2000; 182(16): 4394-4400.
94. Sherris C.J.  
**MICROBIOLOGÍA MÉDICA. Introducción a las enfermedades infecciosas.**  
España: Ediciones Dorma, 1996: Caps. 2,3,8,15.
95. Shinji H., Seki K., Tajima A., Uchida A. and Masuda S.: Fibronectin bound to the surface of *Staphylococcus aureus* induces association of very late antigen 5 and intracellular signaling factors with macrophage cytoskeleton. *Infect Immun*, 2003; 71(1): 140-146.
96. Shulman S.T., Phair P. J. and Sommers H.M.  
**THE BIOLOGIC AND CLINICAL BASIS OF INFECTIOUS DISEASES.**  
4<sup>a</sup> edición. USA: W.B.Saunders Company, 1992: Cap.36.

97. Somerville A.G., Beres B.S., Fitzgerald R.J., De Leo R.F., Cole R.L., Hoff S.J. and Musser M.J.: In vitro serial passage of *Staphylococcus aureus*: changes in physiology, virulence factor production, and *agr* nucleotide sequence. *J Bacteriol*, 2002; 184(5): 1430-1437.
98. Soulat D., Vaganay E., Duclos B., Genestier A.L., Etienne J. and Cozzone J.A.: *Staphylococcus aureus* contains two low – molecular-mass phosphotyrosine protein phosphatases. *J Bacteriol*, 2002; 184(18): 5194-5199.
99. Stiles G.B., Campbell G.Y., Castle M.R. and Grove A.S.: Correlation of temperature and toxicity in murine studies of staphylococcal enterotoxins and toxic shock syndrome toxin –1. *Infect Immun*, 1999; 67(3): 1521-1525.
100. Stohl W., Elliott J.E., Lynch D.H. and Kiener P.A.: CD95 (Fas)-based, superantigen-dependent, CD4+ T cell-mediated down regulation of human in vitro immunoglobulin responses. *J Immunol*, 1998; 160: 5231-5238.
101. Stutzmann M.P., Entenza J.M., Vaudaux P., Francioli P., Glauser M.P. and Moreillon P.: Study of *Staphylococcus aureus* pathogenic genes by transfer and expression in the less virulent organism *Streptococcus gordonii*. *Infect Immun*, 2001; 69(2): 657-664.
102. Sutra L., Mendolia C., Rainard P., and Poutrel B.: Phagocytosis of mastitis isolates of *Staphylococcus aureus* and expression of type 5 capsular polysaccharide are influenced by growth in the presence of milk. *J Clin Microbiol*, 1990; 28: 2253-2258.
103. Switalski L.M., Patti J.M., Butcher W., Gristina A.G., Speziale P., and Hooch M.: A collagen receptor on *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with septic arthritis mediates adhesion to cartilage. *Mol Microbiol*, 1993; 7: 99-107.
104. Thakker M.C., Ganz T., Seisted M.E., and Lehrer R.I.: *Staphylococcus aureus* serotype 5 capsular polysaccharide is antiphagocytic and enhances bacterial virulence in a murine bacteremia model. *Infect Immun*, 1998; 66: 5183-5189.
105. Tierney M.L. y Papadakis A.M.  
**DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y TRATAMIENTO.**  
 30ª edición. México: El manual moderno, 1995: 1205-1207.

105a Tintinalli E.J.

**MEDICINA DE URGENCIAS.**

4ª edición. Vol.1. México: Interamericana Mc Graw-Hill, 1999: Cap. 27.

106. Ton- That H., Tabischinski H., Berger- Bachi B., and Schneewind O.: Anchor structure of staphylococcal surface proteins III role of the femA, fem B and femX factors in anchoring surface proteins to the bacterial cell wall. *J Biol Chem*, 1998; 273: 29143-29149.
107. Vandenesch F., Lebeau C., Bes M., McDevitt D., Greenland T., Novick R.P., and Etienne J.: Coagulase deficiency in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* involves both transcriptional and post-transcriptional defects. *J Med Microbiol*, 1994; 40: 344-349.
108. Vath, G.M., Earhart C.A., Rago J.V., Kim M.H., Bohach G.A., Schlievert P.M., and Ohlendford D.H.: The structure of the superantigen exfoliative toxin A suggests a novel regulation as a serine protease. *Biochemistry*, 1997; 36: 1559-1566.
109. Vaudaux, P.E., Francois P., Proctor A., McDevitt D., Foster T.J., Albrecht, R.M., Lew D.P., Wabers H., and Cooper S.L.: Use of adhesion defective mutants of *Staphylococcus aureus* to define the role of specific plasma proteins in promoting bacterial adhesion to canine arteriovenous shunts. *Infect Immun*, 1995; 63: 585-590.
110. Vesga O., Groeschel M.C., Otten M.F., Brar D.W., Vann J.V., and Proctor J.W.: *Staphylococcus aureus* small colony variants are induced by the endothelial cell intracellular milieu. *J Infect Dis*, 1996; 173: 739-742.
111. Wahib M.: Mapping of staphylococcal enterotoxin A functional binding sites and presentation by monoclonal antibodies and fusion proteins. *Infect Immun*, 1999; 67(4): 1894-1900.
112. Walev I., Weller U., Strauch S., Foster T.J., and Bhakdi S.: Selective killing of human monocytes and cytokine release provoked by sphingomyelinase (beta toxin) of *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun*, 1996; 64: 2974-2979.
113. Watanabe H., Masaki H., Asoh N., Watanabe K., Oishi K., Kobayashi S., Sato A. and Nagatake T.: Molecular analysis of methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* as a causative agent of bronchopulmonary infection: relation to colonization in the upper respiratory tract. *J Clin Microbiol*, 2000; 38(10): 3867-3869.

114. Watson P.S., Clements O.M. and Foster J.S.: Characterization of the starvation- survival response of *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol, 1998; 180(7): 1750-1758.
115. Weinrauch Y., Katz S.S., Munford R.S., Eisbach P., and Weiss J.: Deacylation of purified lipopolysaccharide by cellular and extracellular components of a sterile rabbit peritoneal inflammatory exudate. Infect Immun, 1999; 67: 3376-3382.
116. Wesley A.V.  
MICROBIOLOGÍA BÁSICA.  
7ª edición. México: Harla, 1996: 535-537,642-648.
117. Williams R.E. and Harper G.H.: Staphylococcal hemolysins on sheep blood agar with evidence for a fourth hemolysin. J Pathol Bacteriol, 1947; 59: 69-78.
118. Wright V.M., Gatson W.J., Wreyford N. and Hart E.M.: The superoxide dismutase gene *sodM* is unique to *Staphylococcus aureus*: absence of *sodM* in coagulase – negative staphylococci. J Bacteriol, 2002; 184(9): 2465-2472.
119. Yao L.F., Lowy F.D., and Berman J.W.: Interleukin-8 gene expression in *staphylococcus aureus* infected endothelial cells. Infect Immun, 1996; 64: 3407-3409.
120. Yarwood M.J., McCormick K.J., Paustian L.M., Kapur V. and Schlievert M.P.: Repression of the *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator in serum and in vivo. J Bacteriol, 2002; 184(4): 1095-1101.
121. Youmans P.G., Paterson Y.P., Sommers M.H.  
INFECTOLOGÍA CLÍNICA.  
2ª edición. México: Interamericana, 1982:Cap.46.