

Virulencia de staphylococcus asociada a piel y tejidos blandos

Staphylococcus virulence associated with skin and soft tissues

BRATTA, DIEGO¹; ALARCÓN, JONATHAN¹

¹Universidad Técnica Particular de Loja Loja-Ecuador

Autor de correspondencia
dnbratta@utpl.edu.ec

Fecha de recepción
06/04/2024

Fecha de aceptación
03/06/2024

Fecha de publicación
01/11/2024

Autores

Diego Bratta Castro
Universidad Técnica Particular de Loja Loja-Ecuador
ORCID: 0000-0002-0177-1670
correo: dnbratta@utpl.edu.ec
Jonathan S. Alarcón Guamán
Universidad Técnica Particular de Loja Loja-Ecuador
ORCID: 0009-0008-8787-3539
correo: jsalarcon2@utpl.edu.ec

Citación:

Bratta, D. y Alarcón, J. (2024). Virulencia de staphylococcus asociada a piel y tejidos blandos. *GICOS*, 9(3), 262-276

DOI: <https://doi.org/10.53766/GICOS/2024.09.03.18>



RESUMEN

Esta revisión narrativa tiene como objetivo presentar una visión actualizada de la literatura sobre los mecanismos de virulencia de *Staphylococcus.sp* asociada a infecciones de piel y tejidos blandos. A través de la búsqueda en bases de datos electrónicas: PubMed, BVS y Web of Science, obteniéndose 411 artículos, 15 artículos cumplieron con el objetivo de estudio. Encontrándose, que los mecanismos de virulencia, de mayor relevancia clínica fueron PVL, EsxA, EsxB, toxinas como spa, hla, fnbB, lukF-PV, clfA. Los genes como: gen mecA, gen que codifica PVL y TSST-1, SAgS, Agr-QS y genes Ica. Las proteínas que tuvieron relación con la adherencia de *Staphylococcus*, fueron Aap, SasG, SSL, AdsA, también Bap, SasC, FnBPA y FnBPB de *S.aureus*, y Aap, SSP1 y SSP2 de *S. epidermidis*. Concluyendo que el principal medio de protección a los *Staphylococcus* en infecciones de piel y tejidos blandos, es a través de evasión inmunitaria, supervivencia intracelular, prevención de apoptosis, la inhibición de la agregación plaquetaria, la desgranulación celular y el aumento de la producción de la citosina antiinflamatoria IL- 10.

Palabras clave: exfoliatinas, proteína estafilocócica A, coagulasa.

ABSTRACT

This narrative review aims to present an updated view of the literature on the virulence mechanisms of *Staphylococcus.sp* associated with skin and soft tissue infections. Through the search in electronic databases: PubMed, BVS and Web of Science, 411 articles were obtained, 15 articles fulfilled the objective of the study. It was found that the most clinically relevant virulence mechanisms were PVL, EsxA, EsxB, toxins such as spa, hla, fnbB, lukF-PV, clfA. Genes such as: mecA gene, gene encoding PVL and TSST-1, SAgS, Agr-QS and Ica genes. The proteins that were related to *Staphylococcus* adherence were Aap, SasG, SSL, AdsA, also Bap, SasC, FnBPA and FnBPB of *S. aureus*, and Aap, SSP1 and SSP2 of *S. epidermidis*. Concluding that the main means of protection to *Staphylococcus* in skin and soft tissue infections is through immune evasion, intracellular survival, prevention of apoptosis, inhibition of platelet aggregation, cell degranulation and increased production of the anti-inflammatory cytokine IL-10.

Keywords: exfoliatins, staphylococcal protein A, coagulase.

INTRODUCCIÓN

El género *Staphylococcus* se compone de 50 especies identificadas, únicas, que se diferencian en función de los datos moleculares. Son bacterias que constituyen una importante parte de la microbiota de los tejidos humanos y animales. De las 50 especies identificadas, la mayoría son coagulasa negativas, como *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), y unas pocas, como *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), son coagulasa positivas. De tal manera que, *S. epidermidis* siendo un colonizador de la piel y las narinas humanas, desempeña un papel de importancia manteniendo una flora cutánea sana (Park et al., 2019; Speziale y Pietrocola, 2021).

Los factores que contribuyen al creciente impacto clínico de coagulasa negativos incluyen: un sistema inmunitario inmaduro o comprometido, ruptura de la barrera natural de la piel y la mucosa, y presencia de dispositivos médicos permanentes que brindan protección artificial, fácilmente colonizables (Heilmann et al., 2019).

Continúa siendo una de las bacterias más implicadas en enfermedades humanas, que causan una indeterminada cantidad de infecciones, las típicas son infecciones leves de la piel y los tejidos blandos, tales como, abscesos, forúnculos e impétigo, pudiendo llegar a enfermedades con alto riesgo de mortalidad, como bacteriemia (presencia de bacterias en el torrente sanguíneo), sepsis (se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desajustada del huésped a la infección) y síndrome de shock tóxico (es una enfermedad aguda y grave, producida por exotoxinas que actúan como superantígenos, que ponen en marcha una respuesta inflamatoria sistémica) (Ahmad-Mansour et al., 2021; Taylor y Unakal, 2022; Wójcik-Bojek et al., 2022).

Staphylococcus aureus y *epidermidis* son causantes de infecciones oportunistas, que pueden tener un potencial de producir enfermedades graves, como, por ejemplo: neumonía, infecciones óseas y articulares, endocarditis y sepsis, infecciones leves de la piel y los tejidos blandos, tales como abscesos, forúnculos e impétigo, síndrome de shock tóxico (Park et al, 2019; Prince y Wong, 2020; Speziale y Pietrocola, 2021; Wójcik-Bojek et al., 2022).

De acuerdo con datos de los Centers Disease Control (CDC, 2021), el riesgo de infecciones graves por estafilococo es mayor cuando las personas son sometidas a intervenciones quirúrgicas incluida la inserción de dispositivos médicos; cuando se inyectan sustancias psicotrópicas o, cuando entran en contacto cercano con alguien colonizado o infectado. Según el informe de los CDC en 2017, aproximadamente 323.700 infecciones en pacientes hospitalizados, fueron causadas por MRSA.

S. aureus tiene gran capacidad para desarrollar resistencia rápidamente. Los factores ambientales y la alteración de la membrana celular o el daño del ADN pueden influir en el rápido desarrollo de la resistencia a los antibióticos (Rasmi et al., 2022).

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2022), pone de manifiesto elevados niveles de resistencia en bacterias causantes de septicemias potencialmente mortales, así como una creciente resistencia a los

tratamientos en varias bacterias causantes de infecciones comunes, describiendo resistencia a *MRSA*, de un 35%.

Por tal motivo, los CDC (2019) tienen medidas para reducir la propagación de los *Staphylococcus* en la comunidad, en la cual, describe que todas las personas deberían mantener las manos limpias, cubrirse las heridas y evitar compartir artículos que entren en contacto con la piel, como toallas, rasuradoras y agujas a fin de prevenir la transmisión de estos microbios.

En el Ecuador, las bacterias que producen con mayor frecuencia infecciones cutáneas son Gram positivas, siendo *MRSA* la más frecuente. En general *MRSA* comunitario, se ha reportado en brotes de foliculitis y celulitis en grupos de pacientes jóvenes y sanos, sin factores de riesgo, pero que provienen de comunidades cerradas como prisiones, personas homosexuales, practicantes de deportes de contacto o que recibieron antibióticos de amplio espectro (Burbano et al., 2020).

Estos organismos tienen la particularidad de poder crecer de forma aeróbica o anaeróbica y a temperaturas que comprenden los 18° C y 40° C (Rungelrath y DeLeo., 2021; Taylor y Unakal., 2022).

Entre las 41 especies de coagulasa negativos, solo unas pocas se han asociado regularmente con infecciones humanas. Estas especies, que colonizan diferentes nichos de la piel y mucosas humanas y animales, a menudo portan distintos factores de virulencia y son capaces de prosperar en superficies artificiales de cuerpos extraños insertados (Heilmann et al., 2019).

Las especies más prevalentes son, *S. epidermidis*, y *Staphylococcus saprophyticus* que son la causa más común de infecciones del tracto urinario y codifican proteínas para unirse a las células epiteliales del tracto urinario humano. La capacidad de producir toxinas y biopelículas de polisacáridos extracelulares y de portar múltiples resistencias a los antimicrobianos contribuye a su patogenia. (Lindsay., 2019).

De acuerdo a la sensibilidad a los antibióticos, se puede dividir a *S. aureus*, en *Staphylococcus* sensible a meticilina (MSSA) y *Staphylococcus* resistente a meticilina (MRSA). Actualmente, debido a la evolución de las bacterias y el constante uso de antibióticos, la resistencia a los fármacos contra *S. aureus* ha incrementado gradualmente, motivo por el cual, la tasa de infección de *MRSA* ha aumentado de manera global, consecuentemente, este hecho resulta en un tratamiento clínico para *MRSA* más difícil (Guo et al., 2020).

Enfermedades de piel y tejidos blandos asociadas a *Staphylococcus*

Las infecciones por *S. aureus* son principalmente de 3 filum: lesiones superficiales, toxinosis y condiciones sistémicas y fatales. Entre las lesiones superficiales, se agrupan las infecciones de heridas. En las toxinosis se encuentran la intoxicación alimentaria, síndrome de shock toxico y el síndrome de piel escamosa. En cuanto a las condiciones sistémicas y fatales se encuentran la endocarditis, osteomielitis y la neumonía (Tasneem et al., 2022).

Al momento en el que *S. aureus* haya superado las defensas del huésped, puede propagarse en las fosas nasales

anteriores, convirtiendo al huésped en un transportador nasal. La colonización nasal puede iniciar en los primeros días de vida, posteriormente, las manos son el principal medio de transmisión de *S. aureus*, de las superficies a la nariz (Sakr et al., 2018).

Existe también la transmisión horizontal entre individuos que viven en un mismo ambiente. La transmisión aérea es una vía posible de transmisión de *S. aureus*, que puede formar parte de la aparición de brotes hospitalarios (Sakr et al., 2018). Las especies de estafilococos se encuentran en nichos húmedos de la piel, son organismos halotolerantes, que evolucionaron para usar la urea que se encuentra en el sudor como fuente de nitrógeno (Lunjani et al., 2019).

Las infecciones causadas por *S. aureus*, se originan generalmente a partir de una colonización asintomática, o más raramente, que se da en el ámbito hospitalario, donde la contaminación ocurre a partir de fómites infectados o transferencia de otros individuos. La infección sistémica por *S. aureus* dependerá del paso de la bacteria, a través de la capa protectora epitelial. Las infecciones de piel pueden desarrollarse a partir de rasguños pequeños, y posteriormente volverse invasivas (Cheung et al., 2021).

La nariz tiene una microbiota, que en el adulto difiere entre individuos. Es de importancia mencionar que el estado de salud puede influir en la microbiota nasal y esta misma en el estado de salud. De acuerdo a un estudio realizado entre adultos sanos y hospitalizados, los adultos sanos albergaban principalmente una microbiota nasal dominada por *Actinomycetota*, mientras que la de los pacientes estuvo dominada por *S. aureus* y *S. epidermidis* (Sakr et al., 2018).

La colonización persistente ocurre en un subconjunto de la población, que puede variar entre 10% y 30%. Se correlaciona esta colonización con hurgarse y tocarse la nariz con alta frecuencia (Cheung et al., 2021).

Una vez atravesada la barrera epitelial, el éxito de la infección estafilocócica depende de la evasión eficaz de las defensas del huésped. En el caso de las infecciones cutáneas, los abscesos se pueden formar inmediatamente después de la ruptura del epitelio (Cheung et al., 2021).

De acuerdo con Baroja et al. (2021) en estudios realizados a personal sanitario en 2015 donde apenas hay información sobre la prevalencia y epidemiología de MRSA en Ecuador desde ese momento. Un par de publicaciones, todas en español, demostraron que la prevalencia de MRSA probablemente está en aumento. Con respecto a la colonización, un estudio realizado en 2017 en un hospital especializado en Quito con 191 trabajadores de la salud de los departamentos de neonatología, quirófanos, cuidados intensivos, y traumatología reveló que 12,5% de los participantes portaban MRSA, con la mayor prevalencia de portación (31%) encontrada entre el personal de enfermería.

También Baroja et al. (2021) describió acerca de la infección, en un hospital rural de una región tropical de Ecuador, un estudio retrospectivo publicado en 2018 identificó 235 aislamientos bacterianos de heridas infectadas. Descubrió que noventa y dos (39,1 %) aislamientos eran *S. aureus*, de los cuales cuarenta y dos (44,7 %) eran MRSA. Otro estudio, que buscaba MRSA en 132 aislamientos clínicos de *S. aureus* de sangre,

piel o infección de tejidos blandos y muestras respiratorias de pacientes en Quito, mostró que el 47% de las cepas eran aislamientos de MRSA. Todos estos datos juntos muestran que MRSA es probablemente un problema de salud subestimado en Ecuador.

Factores de virulencia de los *Staphylococcus*

En el primer grupo, las adhesinas son componentes de la superficie microbiana que reconocen las moléculas de la matriz adhesiva y reconocen los componentes extracelulares. Para *S. aureus*, estos incluyen proteínas de unión a fibronectina, proteínas de unión a colágeno, factores de aglomeración y coagulasa (Afzal et al., 2022).

En el segundo grupo, la evasión del sistema inmunitario del huésped se ve facilitada por proteínas fijadoras de colágeno, estafiloquinasa, enterotoxinas, toxina de proteína de choque tóxico, lipasa, proteína A, proteasa v8 y leucocidina. Finalmente, las toxinas alfa, beta y gamma hemolisinas; toxinas exfoliativas A y B; enterotoxina B; estafopaina A y B; fosfolipasa; leucocidina de Panton-Valentine; y la hialuronidasa están involucradas en la invasión de células y tejidos (Afzal et al., 2022).

Vale la pena destacar que algunos de estos factores de virulencia pueden funcionar dentro de múltiples actividades biológicas, como la proteína de unión a colágeno que está involucrada tanto en la adhesión como en la invasión. La toxina alfa y la toxina gamma están involucradas en la evasión y la invasión (Afzal et al., 2022).

Las principales toxinas de *S. aureus* se pueden dividir en tres grupos principales: las toxinas formadoras de poros, toxinas exfoliativas y los superantígenos. Las toxinas formadoras de poros se pueden dividir en cuatro tipos: hemolisina alfa (Hla o toxina alfa), hemolisina Beta, leucotoxinas, y modulinas solubles en fenol (PSM) (Oliveira et al., 2018).

S. aureus tiene un regulador de virulencia, Agr (regulador de genes auxotróficos), que es un sistema de detección de población. Agr regula muchas toxinas y determinantes de virulencia cuando la densidad de células bacterianas alcanza un cierto umbral, lo que lleva a la exacerbación de la enfermedad. (Prince y Wong., 2020).

Factores de superficie celular

La unión de *S. aureus* a la superficie de la célula huésped está mediada por varias moléculas de adhesión que inician el proceso de colonización. El componente de superficie microbiana que reconoce moléculas de matriz adhesivas (MSCRAMM) es una de las principales clases de adhesinas. Estas proteínas se anclan covalentemente a través del residuo de treonina en el extremo C del peptidoglicano celular. Estas moléculas identifican componentes destacados del plasma sanguíneo, incluidos el fibrinógeno, la fibronectina y los colágenos (Tasneem et al., 2022).

Toxinas citolíticas

Estas proteínas pueden convertir el tejido local del huésped en nutrientes que posteriormente serán utilizados

por las bacterias, contribuyendo a su crecimiento. Las exotoxinas de *S. aureus* poseen actividad citolítica que provoca la fuga del contenido de la célula en el entorno circundante y la consiguiente lisis a través de la formación de poros de barril β en la membrana plasmática. Las exotoxinas importantes son α -hemolisina, β -hemolisina, γ -hemolisina, leucocidina y leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) (Tasneem et al., 2022).

Leucocidina Pantón-Valentine

La PVL es una potente exotoxina estafilocócica y su actividad está mediada por la acción de dos proteínas secretoras; Tipos F y S. Esta exotoxina, en los humanos, destruye la membrana plasmática de las células polimórficas nucleares, al formar un poro en su membrana y se asocia con dermonecrosis, infección de piel y tejidos blandos crónica, infecciones mucocutáneas recurrentes y neumonía necrosante. También estimula la liberación de metabolitos de oxígeno, la liberación de interleucina 8, la producción de lisozimas y la liberación de histamina de los basófilos humanos (Algammal et al., 2020; Vlaeminck et al., 2020).

Modulinas solubles en fenol (PSM)

Las modulinas solubles en fenol (PSM) se componen de siete péptidos helicoidales anfipáticos, PSM 1–4, PSM 1–2 y la toxina delta de *S. aureus*. Los PSM están bajo el control directo del sistema de detección de accessory gene regulator quorum (Agr) y facilitan la colonización epitelial y la formación de biopelículas debido a sus propiedades surfactantes. Estas usan un mecanismo inespecífico, independiente del receptor, y en concentraciones micromolares, que permiten el escape de *S. aureus* de los neutrófilos, células fagocíticas no especializadas, como las células epiteliales (Vlaeminck et al., 2020).

Formación de biopelículas

La bacteria forma una estructura de biopelícula polimérica extracelular, la cual, brinda un entorno seguro y funcional, para la formación de microcolonias, el sustento y la recolonización de células sésiles posterior a su dispersión. La biopelícula protege al *S. aureus* contra condiciones hostiles, tales como, cambios en la temperatura, deshidratación y escasez de nutrientes, también proporciona protección contra agentes antibacterianos (Idrees et al., 2021).

Resistencia bacteriana de *Staphylococcus*

Se describe un número creciente de cepas de *S. aureus* que son resistentes a los agentes antimicrobianos. La resistencia de este microorganismo a los antimicrobianos está ligada a: elementos genéticos móviles (MGEs) tales como plásmidos, transposones, integrones, islas genómicas, islas de patogenicidad de *S. aureus* (SaPI), elementos conjugativos integradores y casetes cromosómicos *Staphylococcus* (SCC) (Vale de Macedo et al., 2021).

Se describe un atributo de gran importancia del *S. aureus* resistente a la meticilina, es la adquisición del gen *mecA* que codifica la proteína 2a de unión a la penicilina, la cual bloquea la acción inhibidora del entrecruzamiento de los peptidoglicanos (Tasneem et al., 2022).

Se describe además la presencia de otro gen *mec* en el cromosoma bacteriano, el cual forma parte de la región más grande del casete cromosómico *Staphylococcus mec* (SCCmec), quien brinda resistencia a múltiples antibióticos, de acuerdo al tipo de SCCmec. El gen *mec* codifica la proteína PBP-2a (penicillin-binding protein 2a). PBP-2a es una proteína de unión a penicilina (PBP), o enzima esencial de la pared celular bacteriana que cataliza la producción de peptidoglicano en la pared celular bacteriana. La PBP-2A tiene una menor afinidad para unirse a los betalactámicos (y otros antibióticos derivados de la penicilina) en comparación con otras PBP, por lo que la PBP-2A sigue catalizando la síntesis de la pared celular bacteriana incluso en presencia de muchos antibióticos (Taylor y Unakal., 2022).

La causa de la resistencia se asocia con dos componentes principales; el antibiótico que destruye a los microbios susceptibles y evita la población resistente, y las características genéticas del microorganismo. La resistencia contra el antibiótico se desarrolla cuando ambos componentes juegan su papel, ya sea en un huésped bacteriano o en el ambiente general. El organismo resistente así evolucionado continúa propagándose y transfiere su rasgo de resistencia a organismos similares y relacionados con el tiempo. La mayoría de las clases de antibióticos descubiertas hasta ahora actúan interfiriendo con las funciones fisiológicas y metabólicas, provocando el desarrollo de resistencia en las bacterias diana. Los mecanismos de desarrollo de resistencia involucran la transferencia de elementos genéticos responsables de mediar la resistencia, entre diferentes bacterias, ya que la mayoría están codificados en elementos genéticos móviles o ácido desoxirribonucleico (ADN) y también por bacteriófagos. Además de la adquisición de resistencia por elementos móviles, puede ocurrir resistencia espontánea o elevación en el nivel de resistencia de baja a alta resistencia por mutaciones en el genoma bacteriano (Tasneem et al., 2022).

Objetivo de la revisión: presentar una revisión bibliográfica actualizada de la literatura sobre los mecanismos de virulencia de *Staphylococcus.sp* asociada a infecciones de piel y tejidos blandos.

METODOLOGÍA

Se realizó la investigación con los siguientes motores de búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, BVS, Web of Science. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: artículos originales: estudios observacionales o experimentales, artículos publicados en los últimos 5 años, artículos en idioma inglés y español y artículos que respondan al objetivo planteado, y de exclusión: artículos de texto incompleto, artículos repetidos en otras bases de datos y artículos que no respondan al objetivo planteado.

RESULTADOS

A través de la metodología de búsqueda, el número total de artículos encontrados fue de 411, correspondientes 168 a PUBMED, 240 a Web of Science, 4 a BVS, de estos artículos, los incluidos fueron 35, que posteriormente fueron revisados a texto completo, delimitando finalmente 17 artículos que cumplen con términos de inclusión de esta revisión, de tal manera que, se encontró poca literatura relevante con los factores de virulencia debido probablemente a efectos de la pandemia, entre estos se encontró principalmente artículos relacionados

con factores de virulencia, genes de virulencia y proteínas que confieren a los *Staphylococcus* mayor posibilidad de supervivencia en el huésped.

DISCUSIÓN

El estudio de los factores de virulencia tiene una importancia crucial en la resistencia y supervivencia de *Staphylococcus* en el huésped, además, el uso inadecuado de los antibióticos ha generado la producción de factores de virulencia, como se describirá más adelante. Por tal motivo, se analiza factores de virulencia, genes de virulencia y proteínas, que le brindan a estos microorganismos los medios necesarios para atacar al huésped.

Factores de virulencia

En su investigación Corazza et al. (2021) informó que la expresión de leucotoxina de Panton y Valentine (PVL) en cepas de *S. aureus*, la cual se encontraba relacionada con piodermiditis primaria, fundamentalmente inflamaciones foliculares y procesos infecciosos profundos, a pesar de lo encontrado, ninguna de las asociaciones alcanzó el umbral de significancia por el tamaño de la pequeña muestra.

En otra investigación Jahan et al. (2022) encontraron que el factor de virulencia EsxA codificado por ESS previene la apoptosis del huésped, lo que impide la eliminación, mientras que EsxB reduce la producción de citoquinas por parte de las DC humanas primarias, a su vez, describieron que *S. aureus* puede persistir en la infección humana y actuar como reservorio de infecciones recurrentes.

Por otro lado, Gao et al. (2022) encontraron que las concentraciones subinhibitorias de ampicilina aumentaron la expresión y la producción de factores de virulencia de *S. aureus* in vitro; aquellos relacionados con genes que guardan relación con *S. aureus*; las proteínas de superficie y las toxinas como spa, hla, fnbB, lukF-PV y clfA mostraron una mayor expresión a la concentración subinhibitoria de ampicilina. A su vez, el aumento de la expresión de alfa-toxina y adhesinas (principalmente proteína A, ClfA y FnbA) a concentraciones subinhibitorias de ampicilina llevó a la hipótesis de que este antibiótico puede inducir la supervivencia intracelular de *S. aureus* en macrófagos.

Genes

Vendrik et al. (2022) identificaron que todos los aislamientos de *S. aureus* resistente a meticilina, fueron positivos para el gen mecA con SCCmec tipo V y pertenecían al MLST ST 121 clásico y también fueron negativos para los genes que codifican la PVL y la toxina del síndrome de shock tóxico (TSST-1). Los aislados de grupos contenían el gen de resistencia al ácido fusídico localizado en los cromosomas fusC y el gen de la toxina exfoliativa A (eta).

En contraste a estos resultados, Salazar-Ospina y Jiménez (2018) tipificaron varias cepas de *S. aureus* resistente a meticilina, encontrando el gen mecA presente, siendo del tipo SCCmec: SCCmec IVc, SCCmec I, SCCmec IVa y SCCmec V. Por otro lado, Vendrik et al. (2022) identificaron que los genes PVL se asocian con mayor

frecuencia con aislamientos con SCCmec IVc; genes como *sed* y *tst* se asociaron con SCCmec IVa” y el gen *eta* se asoció con SCCmec V”.

Lawal et al. (2022) reportaron que el gen PVL estuvo presente en 26 estudios realizados en 11 países, demostrando que los principales linajes encontrados fueron CC1, CC8, CC22, CC30, CC80, CC121, CC152 y CC398, pertenecientes a *S. aureus* resistente a meticilina, a su vez, los genes SSCmec y *tst* fueron identificados en seis países africanos, siendo el de mayor relevancia ST22-MRSA, también varios tipos de spa, que contenían el elemento SCCmec.

Además, Tahmasebi et al. (2019) demostraron que los genes de superantígeno (SAGs) fueron más prevalentes en mujeres que en hombres, a su vez, las cepas multidrogo resistentes tenían mayor prevalencia de genes SAGs. Identificaron diferentes locus AGR *agrA*, *agrB*, *agrC*, *agrD*.

Por su parte, Socohou et al. (2021) en su investigación detectaron la presencia del gen *mecA* en el hospital *Abomey-Calavi/So-Ava* por servicio, que las bacterias aisladas en neonatología fueron más portadoras del gen de resistencia *mecA*, seguidas de maternidad y pediatría; una sola cepa contuvo el gen de PVL, que fue aislada en el servicio de maternidad. En contraste a estos resultados, se encontró el gen TSST-1, tres cepas de *S. aureus* poseían este gen y son de pediatría, maternidad y esterilización central.

En comparación, Iqbal et al. (2019) informaron, tras aislar 127 *S. aureus*, de los cuales 41 (32,3%), fueron MRSA y 86 (67,7%), MSSA. De esta manera, demostraron que todos los MRSA portaban el gen *mecA*, mientras que el gen *lukS/F-PV* fue encontrado en 21 cepas de MRSA y 31 de MSSA.

Por otro lado, Tamai, et al. (2023) describieron que el accessory gene regulator Quorum sensing (Agr-QS) es necesario para la colonización por *S. aureus* de la piel de pacientes con dermatitis atópica. Además, las toxinas producidas por el Agr-QS pueden exacerbar la enfermedad.

Dentro de lo investigado por Nguyen et al. (2020) reportaron que la producción de polisacárido adhesina intercelular (PIA), está mediada por el locus *ica*, que consiste en un gen regulador, *icaR*, y el operón biosintético *icaADBC*; encontrando que la presencia y expresión del operón *icaADBC* puede variar significativamente entre las muchas especies de estafilococos en las que se han detectado genes *ica*.

Proteínas

En el estudio realizado por Mills et al. (2022), se describieron las proteínas que probaron la capacidad de las cepas de *Staphylococcus* para adherirse a corneocitos sanos, demostrando que la cepa LAC de MRSA USA300 como la cepa MW2 de MRSA USA400 exhibieron una adhesión significativamente menor a los corneocitos que *S. epidermidis*; determinando que para que ocurra la adhesión, las proteínas participantes encontradas fueron Proteína asociada a la acumulación (Aap), y Proteína de superficie G (SasG), estas proteínas de superficie comparten hasta un 95 % de identidad de secuencia en el dominio A, lo que sugiere que pueden unirse al mismo ligando del huésped y competir con otros estafilococos que poseen proteínas homólogas.

A su vez, Mills et al. (2022) demostraron que la expresión de SasG promovió la adhesión de *Staphylococcus carnosus* (*S. carnosus*), a los corneocitos, por lo tanto, se presume que la expresión de solo SasG permitiría la unión de *S. carnosus* a los corneocitos humanos.

Por el contrario, Jahan et al. (2022) en su investigación informaron que las proteínas similares a superantígenos (SSL), son una de las principales moléculas de evasión inmunitaria producidas por *S. aureus* que interfieren con una variedad de defensas inmunitarias innata. En contraste, la adenosina sintasa A (AdsA), cataliza la hidrólisis del monofosfato de adenosina (AMP), a adenosina y aumenta la abundancia total de adenosina extracelular. También expresaron que la interacción de la adenosina con su receptor desencadena cascadas de señalización antiinflamatoria que provoca la inhibición de la agregación plaquetaria, la desgranulación celular, la producción de IL-1 α (IL-1), y el aumento de la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10; que contribuye a una regulación negativa general de la respuesta inmunitaria innata, al tiempo que modula directamente la activación de la inmunidad adaptativa.

En comparación Maidol et al. (2019) en nuevas investigaciones, suponen que la PVL induce un efecto citotóxico sobre los neutrófilos e hipotéticamente sobre las células epidérmicas, así como la liberación de factores proinflamatorios secundarios a lisis de granulocitos.

En la investigación realizada por Mohammad et al. (2022) describieron, que las lipoproteínas (Lpps), de *S. aureus* eran un factor de virulencia preponderante, independiente de la expresión de TLR2 del huésped; demostrando que la Lpp purificada, inducía artritis macroscópica crónica, pero no la toxina 1 del síndrome de shock tóxico (TSST-1), o peptidoglicano (PGN).

Adicionalmente en otra investigación Kranjec et al. (2021) se informaron que los ácidos teicoicos, los cuales son glicopolímeros anclados a la pared celular mediante enlaces covalentes a los componentes de la misma (ácidos teicoicos de la pared), o alternativamente a la membrana celular mediante anclajes lipídicos (ácidos lipoteicoicos), que con ayuda de las proteínas Bap, SasC, FnBPA y FnBPB expresadas en *S. aureus* y las proteínas Aap, SSP1 y SSP2 en *S. epidermidis*, desempeñan un papel importante en la colonización bacteriana de superficies abióticas.

En el mismo estudio Kranjec et al. (2021) mencionó la importancia de las hidrolasas como AtlA/E (AtlA y AtlE en *S. aureus* y *S. epidermidis*, respectivamente), y Sle1, que participan en la formación de biopelículas, demostrando que AtlA/E puede actuar como adhesina en primera instancia y también puede degradar la pared celular, permitiendo la liberación de ADN, lo que a su vez contribuye a la formación de la sustancia polimérica extracelular (EPS), adhesiva.

CONCLUSIONES

El factor de virulencia encontrado asociado a infecciones de piel y tejidos blandos que brindan resistencia dentro de las células es la PVL, la cual, se asocia principalmente a inflamaciones foliculares y procesos infecciosos profundos. Por otro lado, el factor de virulencia EsxA previene la apoptosis, impidiendo de esta

manera la eliminación; el EsxB reduce la producción de citoquinas por parte de las DC humanas primarias.

Los factores de virulencia de *S. aureus* pueden incrementar su producción y expresión, cuando están expuestos a concentraciones subinhibitorias de ampicilina, demostrando mayor expresión de las proteínas de superficie y las toxinas como spa, hla, fnbB, lukF-PV y clfA. Por consiguiente, hipotéticamente este antibiótico puede inducir la supervivencia intracelular de *S. aureus* en macrófagos.

Los genes que mayor relevancia tuvieron en este estudio fueron: gen PVL, mecA de tipo SCC mec, también los genes TST, TSST-1 y los genes Sags, los cuales fueron más prevalentes en hombres, además están asociados a cepas multidrogoresistentes.

El Agr-QS, es necesario para la colonización de la piel por *S. aureus*, en aquellos pacientes que presenten dermatitis atópica, de tal manera que, las toxinas producidas por este, pueden exacerbar la enfermedad.

Las proteínas de superficie Aap y SasG, pueden unirse al mismo ligando del huésped y competir con otros estafilococos que poseen proteínas homólogas, por otro lado, SSL son las principales moléculas de evasión inmunitaria producidas por *S. aureus* que interfieren con una variedad de defensas inmunitarias innata, a su vez, se demostró, que la AdsA, cataliza la hidrólisis del monofosfato de adenosina (AMP) a adenosina, y la interacción de la adenosina con su receptor desencadena cascadas de señalización antiinflamatoria que provocan la inhibición de la agregación plaquetaria, la desgranulación celular, la producción de IL-1 α (IL-1) y el aumento de la producción de la citosina antiinflamatoria IL-10.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de interés. No se utilizó ningún tipo de herramienta de Inteligencia Artificial para la redacción del documento.

REFERENCIAS

- Afzal, M., Vijay, A. K., Stapleton, F. & Willcox, M. (2022). Virulence Genes of *Staphylococcus aureus* Associated with Keratitis, Conjunctivitis, and Contact Lens-Associated Inflammation. *Translational vision science & technology*, 11(7), 1-10. <https://doi.org/10.1167/tvst.11.7.5>
- Ahmad-Mansour, N., Loubet, P., Pouget, C., Dunyach-Remy, C., Sotto, A., Lavigne, J. P. & Molle, V. (2021). *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins*, 13(10), 677. <https://doi.org/10.3390/toxins13100677>
- Algammal, A. M., Hetta, H. F., Elkelish, A., Alkhalifah, D. H. H., Hozzein, W. N., Batiha, G. E., El Nahhas, N. & Mabrok, M. A. (2020). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact. *Infection and drug resistance*, 13, 3255–3265. <https://doi.org/10.2147/IDR.S272733>
- Baroja, I., Guerra, S., Coral-Almeida, M., Ruiz, A., Galarza, J. M., de Waard, J. H. & Bastidas-Caldes, C. (2021). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization Among Health Care Workers of a Tertiary Hospital in Ecuador and Associated Risk Factors. *Infection and drug resistance*, 14, 3433–3440. <https://doi.org/10.2147/IDR.S326148>
- Burbano Barreros, L. D., González Romero, A. C., Araujo Baptista, L. M., & Cruz Tenempaguay, R. E. (2020). Microorganismos más frecuentes en infecciones cutáneas en el Hospital Provincial General Ambato. *REVISTA EUGENIO ESPEJO*, 14(2), 19–29. <https://doi.org/10.37135/ee.04.09.05>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Las infecciones mortales por estafilococo siguen siendo

- una amenaza en los EE. UU. <https://shre.ink/TTM2>
- Centers for Disease Control and Prevention (2019). Antibiotic Resistance Threats Report | CDC. <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html#mrsa>
- Cheung, G. Y. C., Bae, J. S. & Otto, M. (2021). Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*, 12(1), 547–569. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>
- Corazza, M., Borghi, A., Bettoli, V., Pora, R., Bononi, I., Mazzoni, E., Mazzola, E., Saraceni, S., Maritati, M., & Contini, C. (2021). Irrelevance of Panton-Valentine leukocidin in hidradenitis suppurativa: results from a pilot, observational study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 40(1), 77–83. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04002-7>
- Gao, P., Wei, Y., Wan, R. E., Wong, K. W., Lu, H. T. V., Tai, S. S. C., Li, Y., Yam, H. C. B., Halebeedu Prakash, P., Chen, J. H. K., Ho, P. L., Yuen, K. Y., Davies, J., & Kao, R. Y. T. (2022). Subinhibitory Concentrations of Antibiotics Exacerbate *Staphylococcal* Infection by Inducing Bacterial Virulence. *Microbiology spectrum*, 10(4), e0064022. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00640-22>
- Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J. & Wang, Y. (2020). Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 107. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>
- Heilmann, C., Ziebuhr, W. & Becker, K. (2019). Are coagulase-negative staphylococci virulent?. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(9), 1071–1080. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.11.012>
- Idrees, M., Sawant, S., Karodia, N. & Rahman, A. (2021). *Staphylococcus aureus* Biofilm: Morphology, Genetics, Pathogenesis and Treatment Strategies. *International journal of environmental research and public health*, 18(14), 7602. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147602>
- Iqbal, M. S., Saleem, Y., Ansari, F., Qamar, M. U., Mazhar, S., Hassan, A., Nawaz, S., Saeed, S., & Syed, Q. (2018). *Staphylococcus aureus* carrying lukS/F Panton-Valentine Leukocidin (PVL) toxin genes in hospitals of Lahore city. *Journal of infection in developing countries*, 12(9), 720–725. <https://doi.org/10.3855/jidc.9633>
- Jahan, N., Patton, T. & O’Keeffe, M. (2022). The Influence of Antibiotic Resistance on Innate Immune Responses to *Staphylococcus aureus* Infection. *Antibiotics*, 11(5), 542. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050542>
- Kranjec, C., Morales Angeles, D., Torrissen Mårli, M., Fernández, L., García, P., Kjos, M., & Diep, D. B. (2021). *Staphylococcal* Biofilms: Challenges and Novel Therapeutic Perspectives. *Antibiotics*, 10(2), 131. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020131>
- Lawal, O. U., Ayobami, O., Abouelfetouh, A., Mourabit, N., Kaba, M., Egyir, B., Abdulgader, S. M., & Shittu, A. O. (2022). A 6-Year Update on the Diversity of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones in Africa: A Systematic Review. *Frontiers in microbiology*, 13, 860436. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.860436>
- Lindsay, J. A. (2019). Staphylococci: Evolving Genomes. *Microbiology spectrum*, 7(6), 10.1128/microbiolspec.GPP3-0071-2019. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0071-2019>
- Lunjani, N., Hlela, C. & O’Mahony, L. (2019). Microbiome and skin biology. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 19(4), 328–333. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000542>
- Maidol, E. M., Pérez, D. M., Pérez Rangeó, S. D., Candeló, E., & Ostrosky, A. M. (2019). Correlación de colonización de *Staphylococcus aureus* en mucosa nasal e infecciones faciales de origen no odontogénico. *Rev. Ateneo Argent. Odontol*, 49–53. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1119832>
- Mills, K. B., Roy, P., Kwiecinski, J. M., Fey, P. D. & Horswill, A. R. (2022). *Staphylococcal* Corneocyte Adhesion: Assay Optimization and Roles of Aap and SasG Adhesins in the Establishment of Healthy Skin Colonization. *Microbiology spectrum*, 10(6), e0246922. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02469-22>
- Mohammad, M., Ali, A., Nguyen, M. T., Götz, F., Pullerits, R. & Jin, T. (2022). *Staphylococcus aureus* lipoproteins in infectious diseases. *Frontiers in microbiology*, 13, 1006765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1006765>
- Nguyen, H. T. T., Nguyen, T. H. & Otto, M. (2020). The staphylococcal exopolysaccharide PIA - Biosynthesis and role in biofilm formation, colonization, and infection. *Computational and structural biotechnology journal*, 18, 3324–3334. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.10.027>

- Oliveira, D., Borges, A. & Simões, M. (2018). *Staphylococcus aureus* Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins*, 10(6), 252. <https://doi.org/10.3390/toxins10060252>
- Organización Mundial de la Salud (OMS, 2022). Un informe pone de relieve el aumento de la resistencia a los antibióticos en infecciones bacterianas que afectan al ser humano y la necesidad de mejorar los datos al respecto. <https://shre.ink/TQyq>
- Park, Y. J., Kim, C. W. & Lee, H. K. (2019). Interactions between Host Immunity and Skin-Colonizing *Staphylococci*: No Two Siblings Are Alike. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 718. <https://doi.org/10.3390/ijms20030718>
- Prince, A. & Wong Fok Lung, T. (2020). Consequences of Metabolic Interactions during *Staphylococcus aureus* Infection. *Toxins*, 12(9), 581. <https://doi.org/10.3390/toxins12090581>
- Rasmi, A. H., Ahmed, E. F., Darwish, A. M. & Gad, G. F. (2022). Virulence genes distributed among *Staphylococcus aureus* causing wound infections and their correlation to antibiotic resistance. *BMC infectious diseases*, 22(1), 652. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07624-8>
- Rungelrath, V. & DeLeo, F. R. (2021). *Staphylococcus aureus*, Antibiotic Resistance, and the Interaction with Human Neutrophils. *Antioxidants & redox signaling*, 34(6), 452–470. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8127>
- Sakr, A., Brégeon, F., Mège, J. L., Rolain, J. M. & Blin, O. (2018). *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Frontiers in microbiology*, 9, 2419. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02419>
- Salazar-Ospina, L. & Jiménez, J. N. (2018). High frequency of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children under 1 year old with skin and soft tissue infections. *Jornal de Pediatria*, 94(4), 380–389. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.06.020>
- Speziale, P. & Pietrocola, G. (2021). Monoclonal Antibodies Targeting Surface-Exposed and Secreted Proteins from *Staphylococci*. *Vaccines*, 9(5), 459. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050459>
- Socohou, A., Sina, H., Degbey, C., Adjobimey, T., Sossou, E., Boya, B., N'tcha, C., Adoukonou-Sagbadja, H., Adjanooun, A. & Baba-Moussa, L. (2021). Pathogenicity and Molecular Characterization of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from the Hospital Environment of CHU-Z Abomey-Calavi/Sô-Ava (Benin). *BioMed research international*, 2021, 6637617. <https://doi.org/10.1155/2021/6637617>
- Tahmasebi, H., Dehbashi, S. & Arabestani, M. R. (2019). Association between the accessory gene regulator (*agr*) locus and the presence of superantigen genes in clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC research notes*, 12(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4166-7>
- Tamai, M., Yamazaki, Y., Ito, T., Nakagawa, S. & Nakamura, Y. (2023). Pathogenic role of the *staphylococcal* accessory gene regulator quorum sensing system in atopic dermatitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1178650. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1178650>
- Tasneem, U., Mehmood, K., Majid, M., Ullah, S. R., y Andleeb, S. (2022). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: A brief review of virulence and resistance. *JPM. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 72(3), 509–515. <https://doi.org/10.47391/JPM.0504>
- Taylor, T. A. & Unakal, C. G. (2022). *Staphylococcus Aureus*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Vale de Macedo, G. H. R., Costa, G. D. E., Oliveira, E. R., Damasceno, G. V., Mendonça, J. S. P., Silva, L. D. S., Chagas, V. L., Bazán, J. M. N., Aliança, A. S. D. S., Miranda, R. C. M., Zagnignan, A., Monteiro, A. S. & Nascimento da Silva, L. C. (2021). Interplay between ESKAPE Pathogens and Immunity in Skin Infections: An Overview of the Major Determinants of Virulence and Antibiotic Resistance. *Pathogens*, 10(2), 148. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020148>
- Vendrik, K. E. W., Kuijper, E. J., Dimmendaal, M., Silvis, W., Denie-Verhaegh, E., de Boer, A., Postma, B., Schoffelen, A. F., Ruijs, W. L. M., Koene, F. M. H. P. A., Petrignani, M., Hooiveld, M., Witteveen, S., Schouls, L. M., Notermans, D. W. & MRSA consortium (2022). An unusual outbreak in the Netherlands: community-onset impetigo caused by a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with additional resistance to fusidic acid, June 2018 to January 2020. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 27(49), 2200245. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.49.2200245>
- Vlaeminck, J., Raafat, D., Surmann, K., Timbermont, L., Normann, N., Sellman, B., van Wamel, W. J. B. & Malhotra-Kumar, S. (2020). Exploring Virulence Factors and Alternative Therapies against *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Toxins*, 12(11), 721. <https://doi.org/10.3390/toxins12110721>
- Wójcik-Bojek, U., Różalska, B. & Sadowska, B. (2022). *Staphylococcus aureus*-A Known Opponent against

Host Defense Mechanisms and Vaccine Development-Do We Still Have a Chance to Win?. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 948. <https://doi.org/10.3390/ijms23020948>