



Staphylococcus aureus: factores asociados a su hipervirulencia y adhesión y formación de biopelículas

Staphylococcus aureus: factors associated with its hypervirulence and adhesion and biofilm formation

Staphylococcus aureus: fatores associados à sua hipervirulência e adesão e formação de biofilme

Génesis Valeria Samaniego-Lucas ^I
Samaniego_genesis94@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7986-4957>

Katheryn Elizabeth Choez-Jaime ^{II}
Kattyvictor2013@hotmail.es
<https://orcid.org/0000-0002-2955-2859>

Elsa Noralma Lucas-Parrales ^{III}
Elsa.lucas@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-7651-2948>

Correspondencia: samaniego_genesis94@hotmail.com

Ciencias de la Salud
Artículos de investigación

***Recibido:** 16 de julio de 2021 ***Aceptado:** 25 de junio de 2021 *** Publicado:** 09 de septiembre de 2021

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico, Jipijpa-Manabi-Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico, Jipijpa-Manabi-Ecuador.
- III. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Facultad Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico, Jipijpa-Manabi-Ecuador.

Resumen

Staphylococcus aureus es una bacteria Gram positiva los cuales poseen diversos factores asociados a su hipervirulencia, adhesión, y dentro de estos parámetros la formación de biopelículas que le otorgan mecanismos de resistencia antimicrobiana y evasión de las respuestas inmunes, por lo que el objetivo de este trabajo fue el de evaluar información documentada sobre *Staphylococcus aureus*: factores asociados a su hipervirulencia y adhesión y formación de biopelículas, por lo cual se expone una revisión bibliográfica referente a estos factores mencionados; la metodología fue una investigación cualitativa, exploratoria, donde se realiza una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos científicos en base de datos de los buscadores Google Académico, Pubmed, Scielo, Elsevier, utilizando las palabras claves: *Staphylococcus aureus*, hipervirulencia, adhesión, biopelículas en idiomas inglés y español; los artículos utilizados en la presente revisión abarcaran 5 años, 2015 – 2020; se presentan los resultados de los contenidos de los artículos y referentes a las variables de estudio; en los resultados se tiene que los factores son diversos entre los que están los genes codificantes como la leucocidina de Pantón-Valentine, de adhesión de matriz MSCRAMMs el sistema de detección de *quórum* Agr, la adherencia de enzimas y toxinas y la formación de biopelículas, además que existe un amplio espectro de enfermedades que varían desde infecciones leves de piel y tejidos blandos hasta infecciones graves como las relacionadas a dispositivos biomédicos, con una morbimortalidad significativa, y la formación de biopelículas es considerado un factor de virulencia que le otorga características de resistencia a la bacteria que incide también en su alta prevalencia.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*; hipervirulencia; adhesión; biopelículas.

Abstract

Staphylococcus aureus is a Gram positive bacterium which has various factors associated with its hypervirulence, adhesion, and within these parameters the formation of biofilms that give it mechanisms of antimicrobial resistance and evasion of immune responses, therefore the objective of this work It was to evaluate documented information on *Staphylococcus aureus*: factors associated with its hypervirulence and adhesion and biofilm formation, for which a bibliographic review regarding these mentioned factors is presented; The methodology was a qualitative, exploratory research, where an exhaustive bibliographic review of scientific articles is carried out in a database of the search engines Google Académico, Pubmed, Scielo, Elsevier, using the key

words: *Staphylococcus aureus*, hypervirulence, adhesion, biofilms in languages English and Spanish; The articles used in this review will cover 5 years, 2015-2020; The results of the contents of the articles and those referring to the study variables are presented; The results show that the factors are diverse, among which are the coding genes such as Panton-Valentine leukocidin, MSCRAMMs matrix adhesion, the Agr quorum detection system, the adherence of enzymes and toxins and the formation of biofilms, In addition, there is a wide spectrum of diseases that vary from mild skin and soft tissue infections to serious infections such as those related to biomedical devices, with significant morbidity and mortality, and the formation of biofilms is considered a virulence factor that gives it resistance characteristics. to the bacteria that also affects its high prevalence.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; hypervirulence; accession; biofilms.

Resumo

Staphylococcus aureus é uma bactéria Gram positiva que possui vários fatores associados à sua hipervirulência, adesão, e dentro destes parâmetros a formação de biofilmes que lhe conferem mecanismos de resistência antimicrobiana e evasão de respostas imunológicas, portanto o objetivo deste trabalho foi avaliar os informações sobre *Staphylococcus aureus*: fatores associados à sua hipervirulência e adesão e formação de biofilme, para os quais é apresentada uma revisão bibliográfica a respeito desses fatores mencionados; la metodología fue una investigación cualitativa, exploratoria, donde se realiza una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos científicos en base de datos de los buscadores Google Académco, Pubmed, Scielo, Elsevier, utilizando las palabras claves: *Staphylococcus aureus*, hipervirulencia, adhesión, biopelículas en idiomas inglês e espanhol; Os artigos usados nesta revisão abrangerão 5 anos, 2015-2020; São apresentados os resultados do conteúdo dos artigos e aqueles referentes às variáveis do estudo; Os resultados mostram que os fatores são diversos, entre os quais estão os genes codificadores como a leucocidina Panton-Valentine, a adesão da matriz MSCRAMMs, o sistema de detecção de quorum Agr, a aderência de enzimas e toxinas e a formação de biofilmes. amplo espectro de doenças que variam desde infecções leves de pele e tecidos moles até infecções graves como as relacionadas a dispositivos biomédicos, com significativa morbimortalidade, sendo que a formação

de biofilmes é considerada um fator de virulência que lhe confere características de resistência. também afeta sua alta prevalência.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*; hipervirulência; adesão; biofilmes.

Introducción

La bacteria grampositiva *Staphylococcus aureus* es un patógeno oportunista que causa numerosas infecciones debilitantes, es responsable de causar una variedad de infecciones adquiridas en la comunidad y en el hospital en humanos en todo el mundo, un número significativo de aislados clínicos de *S. aureus* han evolucionado para volverse resistentes a los antibióticos de uso común (1).

Staphylococcus aureus coloniza la piel y el tracto respiratorio, las infecciones por *S. aureus* han aumentado significativamente como resultado de los avances en la medicina, como los dispositivos implantables y los catéteres intravenosos; además, la resistencia de *S. aureus* a la meticilina se ha generalizado ahora en entornos hospitalarios, y las infecciones causadas por cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) matan a 19.000 pacientes hospitalizados cada año (2).

Las cepas de *S. aureus* alcanzan su adherencia a las células del hospedero mediante un conjunto de proteínas conocidas como componentes de la superficie microbiana reconocidas como moléculas de adhesión a la matriz (MSCRAMMs del inglés) y además de algunos superantígenos, cuentan con el sistema de dos componentes para expresión de exoproteínas de *S. aureus* (SaRS TCS), operón que codifica para más de 20 factores de virulencia incluyendo hemolisinas, leucocidinas, superantígenos, proteínas de superficies y proteasas (3).

Staphylococcus aureus es un ejemplo de este tipo, y además de su conocido arsenal de determinantes de virulencia, la formación de biopelículas representa otro medio para evitar la eliminación inmunomediada en el huésped; las biopelículas son comunidades bacterianas heterogéneas encerradas en una matriz compleja compuesta de ADN extracelular (eADN), proteínas y polisacáridos; *S. aureus* tiene una propensión a formar biopelículas en dispositivos médicos, como prótesis y catéteres permanentes, y el organismo sigue siendo una de las principales causas de la atención de la salud y la comunidad a infecciones asociadas (4).

La ineficacia del tratamiento antibiótico se debe a la formación de biopelículas por microorganismos que colonizan las superficies; las biopelículas son formaciones de microorganismos encerrados en matrices extracelulares y adheridos a superficies hidratadas; la

incapacidad para tratar eficazmente las infecciones relacionadas con biopelículas es un desafío clínico importante, esto se ha atribuido a la mayor tolerancia a los antibióticos conferida a las células bacterianas incrustadas en las biopelículas (5).

Los factores de hipervirulencia, adhesión y la capacidad de formación de biopelículas contribuyen al éxito de *Staphylococcus aureus* como patógeno humano tanto en entornos sanitarios como comunitarios, estos factores de virulencia no funcionan independientemente unos de otros y el fenotipo de biopelícula expresado por aislados clínicos de *S. aureus* está influenciado por la adquisición de resistencia a fármacos antimicrobianos (6).

Por lo tanto, en una biopelícula, los microbios tienen un ambiente estable y pueden tolerar altas concentraciones de antimicrobianos, el impacto de estas biopelículas en la salud pública es dramático, los ascensos liberados de las biopelículas pueden migrar al torrente sanguíneo y causar infecciones sistémicas con alta mortalidad; es importante destacar que el aumento de la resistencia a los medicamentos ha proporcionado un fuerte impulso para comprender los mecanismos de la tolerancia mejorada de las infecciones asociadas a la biopelícula a la terapia antimicrobiana y, en particular, a las infecciones por *Staphylococcus aureus*(7).

En este trabajo de investigación se expone una revisión bibliográfica con el objetivo de evaluar información documentada sobre *Staphylococcus aureus*: factores asociados a su hipervirulencia y adhesión y formación de biopelículas.

Staphylococcus aureus

S. aureus es un microorganismo Gram (+), de forma esférica u ovoide, que se agrupa en racimos, las colonias presentan pigmento dorado, amarillo y a veces blanco, crece mejor en presencia de oxígeno, a temperatura óptima de 30-37°C, en un rango de pH entre 7.0-7.5, posee tolerancia frente a compuestos como telurio, cloruro mercurico, neomicina, polimixina y ácido sódico; el género *Staphylococcus*, pertenece al orden Bacillales, familia *Staphylococcaceae*; donde se han descrito 18 especies de *Staphylococcus* de importancia en alimentos, siendo, la especie coagulasa-positivas como *S. aureus* la que más se transmite por alimentos (23).

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos relacionados con mucha frecuencia a infecciones nosocomiales y comunitarias, causante de diversas infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemias, osteomielitis y endocarditis, tanto en adultos como en niños, en la década de los

cuarenta, se utilizó la penicilina para infecciones de este patógeno, sin embargo, surgieron cepas resistentes debido a su mecanismo de producción de células β -lactámicas (24).

La capacidad de *S. aureus* de portar genes de resistencia a antibióticos y una amplia gama de factores de virulencia, así como su gran variabilidad genética, le confieren una epidemiología compleja, además es muy frecuente que porten genes codificantes de factores de virulencia, como la PVL y las hemolisinas, que tienen gran capacidad de generar cuadros graves (25).

Los factores de hipervirulencia del *Staphylococcus aureus* son productos de su organismo que le permiten aumentar su potencial para causar enfermedades, varios de estos factores se deben a moléculas extracelulares relacionadas con las células del huésped y que contribuyen a su virulencia, propiedades de adherencia a la superficie celular del huésped, proteínas de unión a fibronectina y colágeno, proteína A y una capsula de polisacárido que le permite sobrevivir a condiciones adversas en organismos asintomáticos (26).

Los factores de adhesión indican el nivel de virulencia presentes en los microorganismos que pueden dar forma a la biopelícula, dentro de estos segmentos de la superficie microbiana se perciben las partículas de unión de la red conocidas como MSCRAMMs, donde se incluyen el factor de unión a fibronectina A y B, (FnB A y B) factor de aglutinación A y B (ClfA y B) y factor de unión a fibrinógeno (Fib), que se han descrito en *Staphylococcus aureus* y reaccionan con proteínas de la matriz extracelular humana (27).

Fisiopatología

En general, *S. aureus* presenta en su ADN secuencias de inserción, que vendrían a ser diversas partes que pueden transportarse una posición cromosómica similar o distinta, además de bacteriófagos e islas de patogenicidad, estas son pequeñas partes que le da propiedades virulentas y está presente en plásmidos), aunque el genoma de este microorganismo puede cambiar dependiendo de la cepa con la que se trabaje (28).

También se encuentran las islas de patogenicidad $vSa \alpha$ y $vSa \beta$, cuya función es la de codificar genes de virulencia como la leucocidina y superantígenos como enterotoxinas y exotoxinas, Pereyra y cols. (29) mencionan que los genes que codifican las proteínas de superficie de *S. aureus* son *clfA*, *clfB*, *fnbA*, *fnbB*, *fib*, *cna* y la formación de biopelículas son *icaA*, *icaD*, *icaC*, *bap*.

La patogenia de *S. aureus* requiere múltiples factores de virulencia, y la expresión de esos factores de virulencia está controlada por múltiples sistemas reguladores como los factores de transcripción de la familia SarA, el sistema de detección de quórum Agr y el sistema de dos componentes SaeRS

(TCS) que está compuesto por el sensor quinasa SaeS y el regulador de respuesta SaeR junto con dos proteínas auxiliares SaeP y SaeQ; conservado en todos los aislamientos clínicos de *S. aureus*, el SaeRS TCS controla la producción de más de 20 factores de virulencia (p. Ej., Hemolinas, leucocidinas, coagulasas y moléculas de evasión inmunitaria) y juega un papel esencial en la supervivencia y patogénesis estafilocócica (30).

Un factor de virulencia importante es la enzima coagulasa, esta se utiliza como marcador de virulencia y permite diferenciar a *S. aureus* de otras especies estafilocócicas, la enzima causa la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso estafilocócico, localizando la infección y protegiendo a la bacteria de la fagocitosis, *Staphylococcus* también sintetiza como factores de virulencia desoxirribonucleasa, fibrinolisisina, hialuronidasa, lipasa, penicilinasas o b-lactamasas, catalasa y exotoxinas pirógenas (31).

S. aureus presenta en su interior factores de nocividad biopelículas ligadas a proteínas, exotoxinas y cualidades responsables de dar resistencia, dentro de las proteínas de la película, descubrimos las proteínas restrictivas de fibronectina, colágeno y elastina, cuya capacidad principal es permitir el ataque tisular, y la proteína A, que es susceptible de restringirse al área Fc de las inmunoglobulinas G, para prevenir la opsonización (32).

Durante la colonización de biomateriales y tejidos del huésped, las bacterias adheridas a la superficie están sujetas a tensiones mecánicas, incluido el flujo hidrodinámico y los contactos de la superficie celular, demuestran que la fuerza mecánica activa la función adhesiva de las proteínas de superficie de *Staphylococcus aureus*, proporcionando así al patógeno un medio para resistir un alto esfuerzo cortante durante la colonización (33).

En la patogénesis de *Staphylococcus aureus*, se hace evidente que las perturbaciones en el metabolismo central alteran la producción de factores de virulencia y los resultados de la infección; Rudra & Boyd (34) manifiestan que reguladores transcripcionales que monitorean el estado metabólico detectan perturbaciones en la red metabólica y responden alterando la transcripción de genes utilizados para el metabolismo central, la generación de energía y la patogénesis.

Factores de Virulencia y adhesión

La expresión de muchos factores de virulencia está controlada por el regulador génico accesorio (Agr) que responde a la densidad celular, mientras que los sistemas de transducción de señales de

dos componentes responden a las señales ambientales; la estructura de la población de *S. aureus* es clonal y diez linajes principales son responsables de la mayoría de las infecciones (35).

La detección de *quórum sensing* juega un papel importante en las infecciones por *Staphylococcus aureus*, en particular, este controla el sistema regulador del gen accesorio (Agr) ya que cuando el sistema Agr está reprimido, se produce la agregación celular y por consiguiente la formación de biofilm; en cambio, cuando el sistema se induce se produce la liberación de las células debido a que se sintetiza una proteasa que despega las células de la matriz celular (36).

La nocividad de las infecciones por *S. aureus* podría identificarse con su capacidad para crear toxinas, por ejemplo, leucocidina de Panton-Valentine, además tiene receptores de superficie, por ejemplo, proteína que restringe la fibronectina y partes de la superficie microbiana que perciben los átomos adherentes de la matriz, aptos para distinguir proteínas e interceder en el enlace a la red extracelular articular, la declaración de estos receptores de superficie, al igual que otros factores virulentos, mejora el límite invasivo e infeccioso de *S. aureus* cuando las defensas están debilitadas (37).

Las MSCRAMMs (Microbial Surface components recognizing adhesive matrix molecules) son componentes de la superficie bacteriana que reconocen las moléculas de adhesión de la matriz celular mediando la adherencia a los tejidos por parte de *S. aureus*, estos componentes se unen a moléculas como el colágeno (factor Cna, codificado por el gen *cna*), fibronectina (FnBPA, FnBPB), fibrinógeno (ClfA, ClfB), o elastina (EbpS); la proteína Eap, además, contribuye la formación de biofilms y participa en la inhibición del reclutamiento de neutrófilos (38).

De acuerdo a San Juan (39) *Staphylococcus aureus* actúa por medio de Enzimas: *Coagulasa*, que actúa sobre protrombina, que a su vez produce fibrina, que se coloca en la bacteria, y produce la inhibición de la fagocitosis, además se desarrollan biopelículas y abscesos; *Estafiloquinasa*, que realiza la activación del plasminógeno, convirtiéndolo en plasmina, y quebranta las redes de fibrina, con lo cual es más factible la infección; *Proteasas*, la mayoría inespecíficas, como la aureolisina, aunque en las específicas produce el síndrome de la piel escaldada; *Esfingomielinasa*, que activa la lisis celular por destrucción de la esfingomielina de la membrana plasmática; *Colagenasa*, lipasa; *Nucleasa*, que realiza la destrucción de las redes de DNA formadas por los neutrófilos muertos en la netosis.

En las Toxinas: están *Toxina α* , es una proteína que daña membranas de las células eucariotas (eritrocitos, leucocitos, plaquetas, etc.); *Toxina β* , que produce su efecto citotóxico mediante la

degradación de la esfingomielina (afecta eritrocitos, leucocitos, fibroblastos); *Toxina γ*, que son lisa eritrocitos; *Toxina δ*, que destruye membranas biológicas mediante una acción similar al detergente; *Leucocidina*, que produce granulocitopenia (40).

El límite extraordinario de *S. aureus* para adaptarse al huésped y obtener componentes de oposición a los nuevos antimicrobianos y el límite de clones específicos de Enterococos multirresistentes para diseminarse tanto localmente como en el entorno de las instalaciones hospitalarias, hacen que sea importante hacer una observación progresiva de resistencia contra varios antimicrobianos, por ejemplo, linezolid y daptomicina (41).

Por otra parte, la adhesión es el paso inicial para la disposición de las biopelículas y está dirigido por cualidades de unión como *fnbpA*, *fnbpB* (que codifican las proteínas A y B que restringen la fibronectina), sin embargo, en las infecciones por *S. aureus*, cuando el sitio limitante entre la proteína bacteriana y la fibronectina celular está impedido, las propiedades intrusivas se reducen realmente (42).

El perfil del proteoma de la biopelícula de *S. aureus* revela una gran abundancia de factores de virulencia secretados, incluidas hemolisinas, leucotoxinas y lipasas atrapadas dentro de la matriz extracelular donde cumplen una función estabilizadora adicional al generar puentes electrostáticos (43).

El MRSA adaptado a humanos ST398 mostró una capacidad mejorada de formación de biopelículas cuando se mantiene una alta virulencia, las ventajas duales de la virulencia y la formación de biopelículas en el subtipo ST398 promueven su aptitud en la comunidad e incluso en el entorno sanitario, lo que representa una grave amenaza en las infecciones clínicas por *S. aureus* (44).

USA300 es un linaje clonal pandémico de *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) hipervirulento, adquirido en la comunidad y resistente a la meticilina con características moleculares específicas: leucocidina Pantón-Valentine (PVL), SCCmec IVa, el elemento móvil catabólico de arginina (ACME) y una mutación específica en el gen del polisacárido capsular *cap5E* (45).

Para comprender mejor la hipervirulencia USA300 McClure & Zhang (46) realizaron un análisis de secuencia, el cual indica que se localizaron varios factores de virulencia comunes en los estafilococos, incluidos genes para adhesinas, como unión de fibrinógeno (*clfA*, *sdrC*, *sdrD* y *sdrE*), unión de fibronectina (*fnbA* y *fnbB*), unión de elastina (*ebpS*), adhesión intercelular (*ica*).

Staphylococcus aureus controla la progresión de la infección a través de la producción coordinada de proteasas extracelulares, que modulan selectivamente la estabilidad del determinante de virulencia, Gimza y cols. (47) reportan que el denominador común de las cepas hipervirulentas era que a cada una le faltaba tanto aureolinosa como estafopaina A, tras la evaluación, encontramos que la pérdida combinada de estas dos enzimas por sí sola era necesaria y suficiente para generar hipervirulencia.

El factor de aglutinación A (ClfA), una proteína anclada a la pared celular de *Staphylococcus aureus*, es un factor de virulencia en diversas infecciones y facilita la colonización de biomateriales recubiertos de proteínas, se comporta como un interruptor molecular sensible a la fuerza que potencia la adhesión estafilocócica bajo estrés mecánico; la unión entre ClfA y plasma sanguíneo (Fg) inmovilizado es débil a una fuerza de tracción baja, pero se mejora drásticamente por la tensión mecánica, es decir ClfA interactúa con Fg a través de dos sitios de unión distintos, cuya función adhesiva está regulada por tensión mecánica (48).

Etapas del proceso infeccioso

Hacia el inicio de una contaminación hay una interacción de elección exigente que también puede causar cambios, al principio, la apertura a las especies receptoras de oxígeno generada por el sistema inmune es una de las acciones que *S. aureus* maneja; cuando la bacteria ha entrado en el huésped, experimenta neutrófilos y macrófagos que liberan una reacción respiratoria para dañar las proteínas o el ADN de los microbios, para neutralizar esta reacción insusceptible, *S. aureus* inicia una reacción de presión oxidativa para prevenir o tratar el daño creado por la reacción. *S. aureus* necesita luchar con la corrección de ADN cuando la evasión de daños no ha sido exitosa (49).

Durante la bacteriemia, el microorganismo se acumula en diferentes órganos, especialmente huesos y ligamentos, pero también pueden aparecer abscesos hepáticos, esplénicos o renales, además, la bacteriemia estafilocócica puede mostrarse como un cuadro de coagulación intravascular diseminada o shock, que copia la meningococemia y se debe a la capacidad del germen para activar el C' y los procesos de coagulación, uno de los resultados más genuinos de la contaminación es la endocarditis; normalmente, el microorganismo llega al sistema circulatorio desde un punto periférico asintomático, eligiendo una válvula recientemente dañada (50).

Los abscesos son una manifestación frecuente de infecciones de piel y tejidos blandos por *S. aureus* y se forman, en parte, para contener el nido de infección, los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) son la principal defensa celular del huésped contra las infecciones por *S. aureus*, estas

células hospedadoras contienen y producen muchos agentes antimicrobianos que son efectivos para matar bacterias, pero también pueden causar daño inespecífico a los tejidos del hospedador y contribuir a la formación de abscesos (51).

S. aureus ha puesto de manifiesto su capacidad de evolución frente a la presión antibiótica desde el descubrimiento de la penicilina hasta la actualidad, la resistencia a antibióticos de microorganismos multiresistentes, como las cepas SARM, es una cuestión de creciente relevancia que afecta principalmente al ámbito sanitario, y en menor medida al comunitario; la pérdida de eficacia de tratamientos de primera línea como la vancomicina, ha obligado a la comunidad científica a desarrollar nuevos fármacos frente a *S. aureus*, y ha creado la necesidad de investigar en posibles nuevas dianas terapéuticas como la PBP2a (52).

Infecciones por *Staphylococcus aureus*

El *Staphylococcus aureus* es causante de una diversidad de sintomatología clásica de infecciones, a razón de diferentes variaciones en los factores de virulencia, uno de estas infecciones es la leucocidina de Pantón-Valentine, que se manifiesta con una cercana asociación epidemiológica con las infecciones extrahospitalarias por *S. aureus* resistente a la meticilina; la sobrepoblación, hacinamiento en el hogar, condiciones de pobreza y mal cuidado higiénico son factores que afectan al infectado de *S. aureus*, la neumonía necrosante, es el principal síntoma de la leucocidina de Pantón-Valentine (53).

Staphylococcus aureus es capaz de causar un amplio espectro de enfermedades, que van desde afecciones leves y generalmente autolimitadas, como el impétigo, hasta graves y potencialmente mortales, enfermedades, como neumonía, endocarditis y sepsis, la preexposición a la bacteria proporciona una ventaja en la lucha contra las infecciones invasivas (54).

Las infecciones por *S. aureus* varían desde infecciones leves de piel y tejidos blandos hasta endocarditis potencialmente mortales, osteomielitis crónica, neumonía o bacteriemia, que se asocian con morbilidad y mortalidad significativas (55).

El cuadro clínico provocado por *S. aureus* se describe por llagas en la piel y tejidos blandos (enfermedad de lesiones cuidadosas y no cuidadosas, abscesos, celulitis, impétigo bulloso, foliculitis y furunculosis), asimismo, provoca enfermedades sistémicas (endocarditis, neumonía, inflamación de las articulaciones sépticas, osteomielitis, bacteriemia y contaminaciones cuidadosas

con prótesis articulares y óseas), las toxinas que presenta este microorganismo son la causa de la afección cutánea, el trastorno alimentario tóxico y la condición de shock tóxico (56).

Las infecciones del torrente sanguíneo causada por *S. aureus* se asocian con una mortalidad significativa; la secreción de coagulasas, proteínas asociadas con el factor hemostático protrombina del huésped, y la exhibición de aglutininas en la superficie bacteriana, son estrategias de virulencia clave para la patogénesis de las infecciones del torrente sanguíneo por *S. aureus*, que culminan en el establecimiento de lesiones de abscesos, controlados por patógenos, que involucran un amplio espectro de factores secretados, son responsables de la invasión y destrucción de las células inmunes, transformando las lesiones del absceso en exudado purulento, con el cual los estafilococos se diseminan para producir nuevas lesiones infecciosas o infectar nuevos hospedadores (57).

Staphylococcus aureus, aunque generalmente se identifica como comensal, también es una causa común de infecciones bacterianas humanas, incluida la piel y otros tejidos blandos, huesos, torrente sanguíneo y tracto respiratorio; la mortalidad de la Bacteriemia es del 15 al 50%; la fuente debe buscarse agresivamente; la bacteriemia puede complicarse con infecciones secundarias del corazón, los huesos o un absceso en un órgano interno (58).

Staphylococcus aureus puede causar úlceras crónicas en las piernas, que afectan al 1-2% de la población general y están relacionadas con un aumento de la morbilidad y los costos de salud, pueden expresar factores de virulencia y proteínas de superficie que afectan la cicatrización de heridas, la coinfección de *S. aureus* y *P. aeruginosa* es más virulenta que la infección única (59).

Se ha establecido una fuerte correlación entre los genes de virulencia y ciertos síntomas infecciosos, por ejemplo, se sospecha fuertemente que las toxinas causan enfermedades como el síndrome de choque tóxico, el síndrome de piel escaldada por estafilococos, neumonía necrotizante o infecciones profundas (60).

S. aureus es un importante patógeno oportunista que puede causar infecciones de la piel, tejidos blandos y enfermedades invasivas como endocarditis, neumonía y osteomielitis, la capacidad para formar biofilm confiere ventajas de sobrevivencia para la bacteria, al limitar la acción de antimicrobianos y el contacto con células del sistema inmune (61).

Biopelículas

Las biopelículas son redes de microorganismos que se desarrollan sumergidos en una matriz polimérica natural extracelular, lo que les permite adherirse a superficies húmedas, vivas o inactivas, las biopelículas que se encuentran en la naturaleza comprenden redes de

microorganismos esenciales razonables y no viables aseguradas por sustancias poliméricas extracelulares polianiónicas unidas a la superficie; sus principales capacidades son proteger a los microorganismos en la biopelícula de los antimicrobianos, prevenir el deshidratado, apoyar la resistencia de la presión natural y permitir que los microorganismos se mantengan a salvo de suplementos (62).

La creación de biopelículas se considera un factor de virulencia, la biopelícula es un área local de microorganismos cubiertos con un polímero extracelular o una red de exopolisacáridos, con la capacidad de adherirse a superficies bióticas o abióticas; se ha demostrado que son diseños tridimensionales; la red de exopolisacáridos favorece el intercambio de metabolitos con el resto del entorno y presenta un límite defensivo contra condiciones adversas, como hiperosmolaridad, anaerobiosis, anticuerpos, macrófagos y antibióticos, este desarrollo 'seguro' permite la resistencia en un entorno adverso (63).

Varios factores de virulencia estructurales y secretados intervienen en las infecciones por *S. aureus*, que son multifactoriales y dependen de la adherencia bacteriana y la formación de biopelículas; al comienzo de una infección, *S. aureus* produce numerosas proteínas de superficie, llamadas "componentes microbianos de la superficie que reconocen las moléculas de la matriz adhesiva" (MSCRAMM) que median la adherencia a los tejidos del huésped (64).

Una vez que *S. aureus* se adhiere a los tejidos del huésped, puede formar biopelículas, que permiten su persistencia al permitir que las bacterias eludan las defensas del huésped, impidiendo el acceso a ciertos tipos de células inmunes, como los macrófagos, que muestran una penetración incompleta en la matriz de la biopelícula y se inhibe fagocitosis, además, las células de la biopelícula muestran una mayor tolerancia a los antibióticos (65).

Importancia clínica

A pesar de que a nivel clínico existen numerosos microambientes útiles para el avance de las biopelículas, es en el paciente de unidades de cuidado intensivo UCI donde existe un mayor peligro de enfermedad por el estado básico del paciente y su apertura a microorganismos oportunistas, como bacterias y parásitos de las levaduras, que pueden ser importantes para el microbiota típico del paciente, estos microbios oportunistas pueden colonizar y provocar enfermedades, pero también pueden enmarcar biopelículas en dispositivos clínicos; las biopelículas son, uno de los

principales impulsores de las infecciones adquiridas en el nivel hospitalario, ya que las células son más difíciles de matar debido a la alta resistencia a los antimicrobianos (66).

Existe un creciente interés en el desarrollo de biopelículas de bacterias patógenas equipadas para adherirse a dispositivos como prótesis musculares, válvulas cardíacas, marcapasos, uniones plásticas y dispositivos intravenosos, la resiliencia a los especialistas en antimicrobianos en el 60% de las enfermedades bacterianas está relacionada con el desarrollo de biopelículas y la agrupación del especialista en antimicrobianos necesario para ingresar a la biopelícula y afectar a las bacterias (63).

Kwiecinski y cols. (67) describen una nueva estrategia utilizada por *S. aureus* para controlar la adhesión y la aglutinación a través de la actividad del sistema regulador de dos componentes ArlRS y su efector MgrA, por lo que demuestran que la inactivación de esta cascada ArlRS-MgrA inhibe la adhesión de *S. aureus* a una amplia gama de moléculas huésped relevantes.

Etapas del proceso de formación de las biopelículas

Para *S. aureus*, el desarrollo de su biopelícula se realiza en cuatro etapas: adhesión, formación de microcolonias, maduración y desprendimiento, las sustancias poliméricas extracelulares son una de las sustancias más vitales que es esencial para el encapsulamiento celular y la función comunitaria en diferentes etapas, en las especies de *Staphylococcus*, los componentes primarios de la matriz consisten en polisacáridos, proteínas y ADN extracelular (68).

La adhesión es la fase principal de la formación de la biopelícula, esta depende de las condiciones naturales como temperatura, osmolaridad, pH, presencia de hierro y oxígeno, que son esenciales para producir una relación adecuada entre las células y la superficie que desean colonizar; en este proceso se desarrollan de igual manera la polaridad y las asociaciones hidrófobas, que presentan un enlace más prominente en superficies duras e hidrófobas como el látex y el plástico (69).

Posteriormente los microorganismos, usan proteínas de superficie, polisacáridos / adhesinas capsulares (PS / A), autolisina y fibrillas poliméricas extracelulares, en general, después de la adhesión, las bacterias pierden sus flagelos para comenzar a dar forma a la biopelícula; en esta etapa, el polisacárido de adhesina intercelular pasa a ser catalizado por compuestos del operón *ica*, que tiene las cualidades *icaR* (controlador) e *icaADBC* (biosintético) (28).

Infecciones por *Staphylococcus aureus* con formación de biopelículas

La matriz actúa como un límite físico y de sustancia que previene la aparición de suficientes agrupaciones de antitoxinas para las bacterias, es así que entre las infecciones relacionadas con la formación de biopelículas en tejidos y dispositivos se encuentran:

Infecciones tisulares: *S. aureus* coloniza superficies artificiales y tisulares en humanos causando infecciones crónicas persistentes que son difíciles de curar, las biopelículas de *S. aureus* desafían los enfoques antiinfecciosos convencionales, sobre todo la terapia con antibióticos (70); las infecciones relacionadas con los biofilms que son debidas a daños tisulares o por la implantación de algún cuerpo extraño en el hospedador, se manifiestan por presencia de inflamación, daño tisular y necrosis en la interfase tejido-implante (71).

Úlceras: La formación de biopelículas por *S. aureus* puede conducir a un retraso en la reepitelización de los tejidos infectados, aumentando finalmente el tiempo de curación, las biopelículas de *S. aureus* se han asociado con heridas crónicas como úlcera del pie diabético, úlceras por presión y úlceras venosas, el desprendimiento de la biopelícula madura de *S. aureus* es un requisito previo para la diseminación de la infección de la herida (73); Mottola reporta que cepas de *S. aureus* productoras de biopelículas aisladas de infecciones del pie diabético, donde se requieren concentraciones muy altas de los antibióticos más utilizados en el tratamiento de las infecciones del pie diabético para inhibir las biopelículas de *S. aureus* (65).

Enfermedades pulmonares: Macià y cols. (73) comentan que las enfermedades relacionadas con la biopelícula, típicamente infecciones constantes y resistentes al tratamiento antimicrobiano, son un problema médico importante, que representa en un rango de 65% y 80%, considerando todos los aspectos; estos pueden estar situados en prácticamente cualquier tejido del cuerpo humano, presentando piel persistente y contaminación de tejidos delicados, enfermedades pulmonares en pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias o endocarditis, asimismo, las biopelículas causan enfermedades identificadas con diferentes dispositivos biomédicos.

Infecciones del aparato urinario: Se sabe que *S. aureus* forma biopelículas en varias superficies, este patógeno, puede invadir el tejido renal provocando infección por adherencia al uroepitelio y formación de biopelícula, dado que la capacidad de producción de biopelículas en *S. aureus* puede aumentar la resistencia a los antibióticos de uso común, los pacientes hospitalizados infectados con este organismo tienen un riesgo significativo de fracaso del tratamiento (74)

Cervantes y cols. reportan que la presencia de *S. aureus* en infecciones de vías urinarias es rara. Su presencia en la orina sugiere origen hematógeno, las infecciones ascendentes son debidas a la manipulación instrumental, comenta además que el análisis molecular y genético de *S. aureus* ha revelado la presencia de adhesinas de superficie que median la adherencia y colonización de las células blanco, la secreción de enzimas y toxinas, responsables de la invasión, así como la formación de biopelículas que le otorgan resistencia antimicrobiana (75).

La glándula prostática puede infectarse por bacterias que ascienden desde la uretra o por reflujo de orina contaminada, una vez que las bacterias entran en la próstata comienzan a multiplicarse y activan la respuesta inmune, si las bacterias persisten, forman microcolonias que se adhieren al epitelio formando biofilms y dan lugar a infecciones crónicas (76).

Rinosinusitis crónica: Se caracteriza por inflamación de la mucosa nasal y senos paranasales de duración mayor a 12 semanas, el desarrollo de los pólipos nasales es debido a la presencia de *Staphylococcus aureus* y donde también se producen enterotoxinas y la formación de biofilm (77); Ramakrishnan comenta que aunque las comunidades microbianas en las biopelículas son muy diversas, se ha demostrado que *Staphylococcus aureus* es el aislado dominante, que se encuentra en al menos el 50% de los pacientes con rinosinusitis crónica (78); esta enfermedad implica una interacción compleja de factores infecciosos, inflamatorios y del huésped, las biopelículas son el estado preferido de existencia bacteriana (79).

Infección en pacientes quemados: Espinosa comenta que es la principal bacteria involucrada en bacteriemias e infecciones nosocomiales por su mecanismo de transmisión exógena por medio de tejidos contaminados como heridas o quemaduras, expresando una variedad de adhesinas que le permiten unirse y colonizar un gran número de superficies diferentes, y para la formación de biofilm, algunas cepas de *S. aureus* utilizan un polímero de N-acetil glucosamina, que es sintetizado por el operón ica (80).

Infección asociada a catéter: *S. aureus* está frecuentemente involucrado en infecciones en catéteres e implantes ortopédicos / mamarios, además, la formación de biopelículas puede presentar una mayor resistencia a las condiciones ambientales como resultado del alto grado de factores de virulencia, incluidos genes de resistencia a antibióticos, lo que favorece la infección (81); *S. aureus* forma fácilmente biopelículas en dispositivos protésicos como marcapasos, válvulas cardíacas, implantes ortopédicos y catéteres permanentes (82).

Infección asociada a otro tipo de dispositivos biomédicos: *S. aureus*, ha sido establecida como una de las principales causas de infecciones generales en establecimientos de salud, debido a sus características específicas de virulencia, como la expresión de proteínas de superficie, superantígenos, toxinas y la capacidad de deformar biofilms, estos factores de virulencia facilitan la colonización de la superficie de los materiales implantados, lo que lo convierte en el causante más común de infecciones crónicas asociadas con dispositivos médicos, como válvulas cardíacas y prótesis de rodilla (83).

La formación de biopelículas de *S. aureus* son capaces de adherirse a dispositivos como prótesis ortopédicas, válvulas cardíacas artificiales, marcapasos, injertos de plástico y dispositivos intravenosos temporales o permanentes, y se caracterizan por ser persistentes, virulentas y difíciles de eliminar (84).

La infección generalmente ocurre durante la cirugía a partir del microbiota cutáneo del paciente, cuando *S. aureus* coloniza el dispositivo desarrollándose en su superficie, formando una biopelícula que es decisiva en la patogenia de estas infecciones (85); las infecciones crónicas asociadas a biopelículas causadas por *Staphylococcus aureus* a menudo conducen a aumentos significativos en la morbilidad y la mortalidad, particularmente cuando se asocian con dispositivos médicos permanentes (86).

Las biopelículas de *Staphylococcus aureus* tienen una alta tolerancia a los antibióticos, lo que dificulta el tratamiento de la infección articular periprotésica, la formación de biopelículas aumentó la tolerancia a los antibióticos bacterianos de forma inespecífica en antibióticos (87).

Osteomielitis: *Staphylococcus aureus* es el patógeno más común que causa osteomielitis, que puede afectar solo una parte del hueso o puede afectar la médula, la corteza, el periostio y el tejido blando circundante, esto se debe principalmente a la capacidad de *S. aureus* para invadir células e internalizar, permitiendo que el patógeno colonice tejidos y persista después de la bacteriemia, además, *S. aureus* puede formar biopelículas, que actúan como barrera de difusión contra la penetración de agentes antimicrobianos (88); Yu y cols. (89) señalan que, al mediar la resistencia a los antimicrobianos, la biopelícula de *S. aureus* juega un papel importante en la recalcitrancia de las infecciones ortopédicas, especialmente para la osteomielitis intratable.

La presencia de eDNA en las biopelículas de *S. aureus* promueve la formación de fibras amiloides, las condiciones o mutantes que no generan eDNA dan como resultado la falta de amiloides durante

el crecimiento de la biopelícula a pesar de que se producen las subunidades amiloidogénicas, péptidos de modulina (90).

Resistencia antimicrobiana por la formación de biopelículas de *S. aureus*

La capacidad de *S. aureus* para dar forma a biopelículas le da a las bacterias características para resistir que no crearían en su estado individual, prefiriendo la inmutabilidad de las bacterias en el huésped y creando cronicidad en ciclos irresistibles, esto se da mediante una matriz de sustancias poliméricas extracelulares que se compone de agua, proteínas, ácidos nucleicos y exopolisacárido, siendo este último distintivo para cada familia bacteriana y en ocasiones para cada especie, debido a *S. aureus* el exopolisacárido; es compuesto principalmente por polinacetilglucosamina, esta matriz actúa como una obstrucción física y sintética que previene la aparición de suficientes centralizaciones de antitoxina para las bacterias (91).

El biofilm actúa como barrera contra los agentes antimicrobianos y protege las colonias de las fluctuaciones del medio ambiente, la biopelícula microbiana es una comunidad estructurada de células microbianas encerradas en una matriz polimérica de producción propia y adherida a una superficie inerte o viva; se ha descubierto una fibrilla de amiloide extracelular en toda la matriz de biopelícula de MRSA, que está compuesta de pequeños péptidos llamados modulinas solubles en fenol (92).

Las biopelículas pueden proteger a este microbio de la acción de los antibióticos, las proteasas liberadas por las células de defensa del huésped y los factores de estrés ambiental, esta protección puede contribuir a la persistencia de *S. aureus* en los entornos de procesamiento de alimentos, lo que aumenta los riesgos de contaminación cruzada y la consiguiente pérdida económica debido a la retirada de productos alimenticios contaminados (93).

La actividad bactericida de vancomicina se ve también comprometida por la formación de biopelículas, como sucede en las infecciones crónicas y asociadas a dispositivos médicos; se ha observado que aislamientos de *S. aureus* con concentración inhibitoria mínima: 1–2µg/mL tienen mayor asociación con fracaso terapéutico con este fármaco, ya que la infección puede ser ocasionada por cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina (94).

Staphylococcus aureus puede desarrollar resistencia a los antibióticos utilizados en el tratamiento infeccioso, tiene algunos sistemas de resistencia, entre los que se mencionan el gen *mecA*, que dificulta la acción de la meticilina y los antibióticos betalactámicos, por ejemplo, quinolonas, lincosamidas y carbapenémicos, por ejemplo, imipenem y meropenem; incrementando la

morbilidad y mortalidad y los costos de tratamiento; *S. aureus* resistente para meticilina (MRSA) es una razón importante por la cual la clínica médica obtuvo infecciones que son progresivamente difíciles de combatir debido a la resistencia que surge de todas las clases actuales de antibióticos (95).

La biopelícula se forma mediante procesos biológicos, físicos y su interacción entre la superficie y la bacteria hasta producir una matriz de adhesión intracelular; *Staphylococcus aureus* se adhiere fácilmente a implementos médicos formando biopelícula, logrando así que se perpetúe la infección en el huésped, dificulte el manejo médico y genere resistencia al tratamiento (96).

La producción de biopelículas, la cual se considera un factor de virulencia de *S. aureus*, esta se considera un conjunto comunidad de microorganismos recubiertos de un polímero extracelular o matriz de exopolisacáridos, con la capacidad de adherirse a superficies bióticas o abióticas; se ha demostrado que son estructuras tridimensionales, la matriz de exopolisacáridos favorece el intercambio de metabolitos con el exterior y confiere una barrera protectora contra ambientes adversos, como la hiperosmolaridad, la anaerobiosis, los anticuerpos, los macrófagos y los antibióticos. Este crecimiento 'protegido' permite la supervivencia en un medio antagonista (97).

Al entender así la biopelícula, como un factor de virulencia que facilita la adherencia a los biopolímeros para colonizar superficies, influye directamente en los procesos infecciosos, tanto en la persistencia de la enfermedad como en el incremento de la concentración de los antibióticos, que puede ir de 50 a 1.000 veces y favorece la evasión de la respuesta inmune e incrementa la estancia y costos hospitalarios (98).

Metodología

Diseño y tipo de estudio

La investigación es cualitativa, exploratoria, se realiza una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos científicos en base de datos científicas de los siguientes buscadores de Google Académico, Pubmed, Scielo, Elsevier, utilizando las palabras claves: *Staphylococcus aureus*, hipervirulencia, adhesión, biopelículas en idiomas inglés y español; los artículos utilizados en la presente revisión abarcaran 5 años, 2015 - 2020 en la cual se aplican los siguientes criterios.

Criterios de inclusión

- Artículos originales.
- Efectuados en seres humanos.
- Artículos relacionados a las variables *Staphylococcus aureus*, hipervirulencia, adhesión, biopelículas

Criterios de exclusión

- Ensayos clínicos controlados
- Revisiones
- Artículos duplicados
- Artículos que no tienen resúmenes
- Casos clínicos
- Protocolos
- Guías
- Guías de práctica clínica

Resultados

Tabla 1: Factores asociados a la *hipervirulencia y adhesión de S. aureus*

Factores asociados a su hipervirulencia y adhesión	Referencias
Genes codificantes <u>leucocidina de Pantón-Valentine</u> .	(25) (37) (45) (53)
Moléculas de adhesión de matriz MSCRAMMs: <u>factor de unión a fibronectina A y B, (FnB A y B) factor de aglutinación A y B (ClfA y B) y factor de unión a fibrinógeno (Fib)</u>	(27) (26) (29) (38) (42) (43) (47) (48) (64)
Regulador de virulencia <u>Agr del quorum sensing</u> .	(30) (34) (35) (36)
Enzimas: <u>coagulasas, estafiloquinasa, proteasas, esfingomielinas, colagenasa, nucleasas</u>	(31) (39)
Toxina α , Toxina β , Toxina γ , Toxina δ	(40)
ST398	(44)
USA300	(46) (45)

Elaborado por: Autores

Se han identificado diversos factores que se asocian a la hipervirulencia y adhesión de las infecciones por *S. aureus*, la más referida por los estudios fue las moléculas de adhesión de matriz o MSCRAMMs, que a su vez se manifiesta en diversos factores de adhesión como los de fibronectina, fibrinógeno y de aglutinación, estas proteínas promueven la unión a células de la mucosa y matrices de tejidos; los genes codificantes de la leucocidina de Pantón-Valentine PVL es un importante factor de virulencia al igual que las hemolisinas y el regulador de virulencia Agr, este último activa y regula las toxinas y enzimas necesarias para la infección; dentro del grupo de las enzimas como factores para la virulencia de *S. aureus* están las coagulasas, estafiloquinasa, proteasas, esfingomielinas, colagenasa, nucleasas, y dentro del grupo de toxinas se encuentran la α , β , γ , δ ; estos factores permiten a la bacteria eludir las defensas del hospedador, adherirse a las células y a la matriz del tejido, propagarse dentro del hospedador y degradar los tejidos.

Tabla 2: Infecciones por *S. aureus* asociadas a su hipervirulencia y adhesión

Infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> asociadas a su hipervirulencia y adhesión.	Referencias
Infecciones leves de piel y tejidos blandos	(55) (56) (58) (60) (61)
Neumonía, neumonía necrosante	(53) (55) (56) (60) (61)
Impétigo bulloso	(54)
Endocarditis	(54) (55) (56)
Sepsis	(54)
Osteomielitis	(55) (56) (61)
Bacteriemia	(56) (58)
Shock tóxico	(56) (60)
Infecciones del torrente sanguíneo	(57) (58)
Abscesos	(57) (58)
Úlceras crónicas	(59)

Elaborado por: Autores

Las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* que se relacionan con sus factores de hipervirulencia y adhesión se presentan en un amplio espectro, pudiendo manifestarse en infecciones leves de la piel y tejidos blandos; las más referidas en la revisión bibliográfica son: neumonías incluida la neumonía necrosante, endocarditis, siendo responsable de gran cantidad de morbimortalidad en estos casos; el shock tóxico ya sea por ingesta de alimentos contaminados por la bacteria o por otras causales, que produce una alta respuesta inmune; y las infecciones de la piel y tejidos que tienen amplia prevalencia en pacientes; también fueron referidas la bacteriemia,

abscesos, osteomielitis, el impétigo bulloso, sepsis e infecciones del torrente sanguíneo, que pueden llegar a causar graves afectaciones a los pacientes que las han desarrollado.

Tabla 3: Infecciones por *S. aureus* con formación de biopelículas

Infecciones por <i>S. aureus</i> con formación de biopelículas	Referencias
Infecciones tisulares	(70) (71)
Úlceras (pie diabético, por presión, venosas)	(72) (65)
Enfermedades pulmonares en pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias o endocarditis	(73)
Relacionadas a dispositivos biomédicos, prótesis e implantes	(83) (84) (85) (86) (87)
Infecciones del tracto urinario	(74) (75) (76)
<u>Rinosinusitis crónica</u>	(77) (78) (79)
Infección en pacientes quemados	(80)
Infección asociada a catéter	(81) (82)
Osteomielitis	(88) (89)

Elaborado por: Autores

De igual manera fueron descritas las infecciones de esta bacteria relacionada con la formación de biopelículas, considerado este como un factor importancia de virulencia y de alta resistencia a los antimicrobianos; de esta manera se refirieron más autores a las infecciones relacionadas a los dispositivos biomédicos, prótesis e implantes, que también se mencionan a los diversos catéteres utilizados en los procedimientos hospitalarios, es así que las estancias nosocomiales representarían un riesgo de desarrollar este tipo de infecciones; la rinosinusitis crónica ha sido asociada en las últimas décadas con formación de biopelículas de *S. aureus* y aunque no es muy frecuente también pueden originarse infecciones del tracto urinario; de la misma manera, es poco frecuente que se desarrollen infecciones pulmonares, pero su desarrollo se relaciona a una alta bacteriemia sobre todo en pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias o endocarditis; otras infecciones en que las biopelículas de *S. aureus* tienen una participación fundamental son: infecciones tisulares, úlceras de la piel, quemaduras de la piel y osteomielitis.

Discusión

Referente a los estudios relacionados a factores asociados a su hipervirulencia y adhesión se tiene las siguientes consideraciones en base a los hallazgos de los autores: Rodríguez y cols. (25), Baenas y cols. (37), Strauß y cols. (45), Karli y cols.(53) se refirieron a los genes codificantes de la leucocidina de Pantón-Valentine PVL, como factores importantes en la hipervirulencia de la infección por *S. aureus*, esto a pesar de presentarse en un porcentaje minoritario de todas las cepas

existentes; Pinilla y cols. (27), Molina y cols. (26), Pereyra y cols. (29), Pascual y cols. (38), Izquierdo y cols. (42), Tan y cols. (43), Gimza y cols. (47), Herman-Bausier y cols. (48), Almatroudi y cols. (64) se han referido a las moléculas de adhesión de matriz MSCRAMMs y entre estos al factor de unión a fibronectina A y B, (FnbA y B), factor de aglutinación A y B (ClfA y B) y factor de unión a fibrinógeno (Fib) como la más amplia proteína responsable de la adhesión de *S. aureus*, además de otras funciones como invasión de células y tejidos, evasión de respuesta inmune y formación de biopelículas; otro de los factores de virulencia tratados en este estudio fue el regulador de virulencia Agr del *quorum sensing* referido por Cho y cols. (30), Rudra y cols. (34), Foster y cols. (35), Khan y cols. (36) quienes mencionan entre otras cosas que el mecanismo principal es la autoinducción y regulación de las toxinas necesarias para la infección por la bacteria; Galli y cols. (31) & Sanjuan (39) dan una descripción referente a las enzimas coagulasas, estafiloquinasa, proteasas, esfingomielinas, colagenasa, nucleasas participantes de la virulencia y adhesión de *S. aureus*; Basualdo (40) por su parte describe las toxina α , toxina β , toxina γ , toxina δ que producen efectos citotóxicos que promoverán la infección; Lu y cols. (44) menciona que una cepa denominada HO-MRSA ST398 posee una capacidad mejorada de formación de biopelículas cuando se mantiene una alta virulencia, lo que representa una grave amenaza en las infecciones clínicas por *S. aureus*; mientras que McClure & Zhang (46) también reportan una cepa de *S. aureus* hipervirulenta denominada USA300, que contiene varios factores de virulencia comunes en los estafilococos, incluidos genes para adhesinas, como unión de fibrinógeno (clfA, sdrC, sdrD y sdrE), unión de fibronectina (fnbA y fnbB), unión de elastina (ebpS), adhesión intercelular (ica); Strauß y cols. (45) informó resultados similares.

Estudios relacionados a las infecciones por *Staphylococcus aureus* asociadas a su hipervirulencia y adhesión se definen en: McGuinness y cols. (55), Sejas y cols. (56), David y cols. (58), Oliveira y cols. (60) & Cruz y cols. (61) indican que las infecciones leves de piel y tejidos blandos son consecuencias comunes de *S. aureus*; así mismo la neumonía y la neumonía necrosante son mencionados Karli y cols. (53), (55) (56) (60) (61); el impétigo bulloso es señalado por Sause y cols. (54); la endocarditis que es una afección relacionada a las válvulas o tejido cardíaco es señalada por (54), (55) (56); la sepsis la menciona (54); la osteomielitis es una infección del hueso o médula ósea en la que *S. aureus* cumple un papel importante según lo reportado por (55) (56); la bacteriemia que indica el nivel de bacterias en la sangre es incluida por (56), (58); el shock toxico

lo mencionan (56) (60); mientras que las infecciones del torrente sanguíneo en mencionado por Thomer y cols. (57) & (58); los abscesos son mencionados por (57) (58); las úlceras crónicas son descritas por Serra y cols. (59).

En cuanto a los estudios relacionados a las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* con formación de biopelículas se exponen las siguientes: Bhattacharya y cols. (70) y Araujo (71) manifiestan que las infecciones tisulares están marcadas por la formación de biopelículas en la infección por la bacteria mencionada; Neopane y cols. (72) y Mottola y cols. (65) refieren a las úlceras ya sean del pie diabético, por presión o venosas como afectaciones comunes a pacientes con factores de riesgo; Macià y cols. (73) indican que las enfermedades pulmonares en pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias y hasta endocarditis se caracterizan por hallazgos de laboratorio donde se evidencian biopelículas de *S. aureus*; existe una gran población afectada por infecciones relacionadas a formación de biopelículas de *S. aureus* en dispositivos biomédicos, prótesis e implantes, descrito por de Ruiz (83) García y cols. (84), Cueto y cols. (85), Moormeier y cols. (86) & Mandell y cols. (87) y relacionadas a esta categoría están las infecciones asociadas a catéter, que ocasiona importantes índices de morbimortalidad en las poblaciones de estudio, de acuerdo a lo reportado por Oliveira y cols. (81) y Suresh y cols. (82); además, Yousefi y cols. (74), Cervantes y cols. (75) y Lasa y cols. (76) indican que las infecciones del tracto urinario también se relacionan en *S. aureus* con la formación de biopelículas, lo que representa una resistencia al tratamiento antimicrobiano; la rinosinusitis crónica es señalada por Cortés y cols. (77), Ramakrishnan y cols. (78) y Fastenberg (79) como patologías donde se presentan las biopelículas de *S. aureus*; esto también es constante en las infecciones presentadas en pacientes quemados según lo informado por Espinosa (80); y finalizando Purello y cols. (88) y Yu y cols. (89) señalan que en la osteomielitis, enfermedad de los huesos y médula también se presentan infecciones con biopelículas de *S. aureus*.

Conclusiones

Presentado los resultados y en base a los objetivos de investigación se concluye:

Existen diversos factores relacionados a las infecciones por *Staphylococcus aureus* con su hipervirulencia y adhesión, estos son tanto del hospedero como la bacteria en sí, las moléculas, los genes codificantes como la leucocidina de Pantón-Valentine, de adhesión de matriz MSCRAMMs el sistema de detección de quórum Agr, el metabolismo de lípidos y ácidos nucleicos, la adherencia

de enzimas y toxinas y la formación de biopelículas son algunos de los factores que promueven hipervirulencia y adhesión.

De igual manera existe un amplio espectro de infecciones causadas por la bacteria de *Staphylococcus aureus*, estas varían desde infecciones leves de piel y tejidos blandos, torrente sanguíneo y tracto respiratorio hasta endocarditis potencialmente mortales, osteomielitis crónica, neumonía o bacteriemia, son algunas de las infecciones descritas que se asocian con morbilidad y mortalidad significativas, y que tienen gran prevalencia en las instalaciones hospitalarias como las UCIs.

La formación de biopelículas es considerado un factor de virulencia de la bacteria *Staphylococcus aureus*, debido a que esta le otorga características de resistencia contra los fármacos antimicrobianos utilizadas en las distintas estrategias terapéuticas, es así que las biopelículas tienen una participación importante en infecciones como las relacionadas a equipos biomédicos, prótesis, implantes y uso de catéter, y en distintas patologías que ocasiona graves afectaciones a los pacientes debido a la bacteria *S. aureus* y a los factores tratados.

Referencias

1. Gutierrez Jauregui R, Fleige H, Bubke A, Rohde M, Weiss S, Förster R. IL-1 β Promotes *Staphylococcus aureus* Biofilms on Implants in vivo. *Front Immunol.* 2019;10(May):1082. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01082
2. Torres NS, Abercrombie JJ, Srinivasan A, Lopez-Ribot JL, Ramasubramanian AK, Leung KP. Screening a Commercial Library of Pharmacologically Active Small Molecules against *Staphylococcus aureus* Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):5663–72. DOI: 10.1128/aac.00377-16
3. Méndez Y, Barrera M. Fisiopatología de la sepsis por gram positivos. *Rev Cuarzo.* 2016;21(1):51–65.
4. Scherr TD, Hanke ML, Huang O, James DBA, Horswill AR, Bayles KW, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms induce macrophage dysfunction through leukocidin AB and alpha-toxin. *MBio.* 2015;6(4):25–7. DOI: 10.1128/mbio.01021-15

5. Schilcher K, Andreoni F, Dengler Haunreiter V, Seidl K, Hasse B, Zinkernagel AS. Modulation of *Staphylococcus aureus* Biofilm Matrix by Subinhibitory Concentrations of Clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):5957–67. DOI: 10.1128/aac.00463-16
6. Nair S, Desai S, Poonacha N, Vipra A, Sharma U. Antibiofilm activity and synergistic inhibition of *S. aureus* biofilms by bactericidal protein P128 in combination with antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(12):AAC.01118-16. DOI: 10.1128/aac.01118-16
7. Kong E, Tsui C, Kucharíková S, Andes D, Van Dijck P, Jabra-Rizk MA. Commensal Protection of *Staphylococcus aureus* against Antimicrobials by *Candida albicans* Biofilm Matrix. *Am Soc Microbiol.* 2016;7(5):1–12. DOI: 10.1128/mbio.01365-16.editor
8. Abente S, Carpinelli L, Guillén R, Rodríguez F, Fariña N, Laspina F, et al. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y del factor de virulencia PVL en pacientes ambulatorios con infección de piel y partes blandas de Asunción, Paraguay. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2016;14(2). DOI: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2016.014(02)
9. Guillén R, Carpinelli L, Rodríguez F, Castro H, Quiñónez B, Campuzano A, et al. *Staphylococcus aureus* adquiridos en la comunidad: caracterización clínica, fenotípica y genotípica de aislados en niños paraguayos. *Rev Chil Infectol* 2016. 2016;33(6):609–18.
10. Rodríguez F, Carpinelli L, Basualdo W, Castro H, Quiñónez B, Arguello R, et al. Frecuencia de genes que codifican factores de virulencia en *Staphylococcus aureus* aislados de niños que concurren al Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Nú, durante el año 2010. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2015;13(1):58. DOI: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2015.013(01)58-066
11. Carniello V, Peterson BW, van der Mei HC, Busscher HJ. Role of adhesion forces in mechanosensitive channel gating in *Staphylococcus aureus* adhering to surfaces. *npj Biofilms Microbiomes.* 2020;6(1):31. DOI: 10.1038/s41522-020-00141-z
12. Lauková A, Pogány Simonová M, Focková V, Kološta M, Tomáška M, Dvorožňáková E. Susceptibility to Bacteriocins in Biofilm-Forming, Variable *Staphylococci* Isolated from Local Slovak Ewes' Milk Lump Cheeses. *Foods.* 2020;9(9):1335. DOI: 10.3390/foods9091335

13. Orazi G, Ruoff KL, O'Toole GA. Pseudomonas aeruginosa Increases the Sensitivity of Biofilm- Grown Staphylococcus aureus to Membrane-Targeting Antiseptics and Antibiotics. *MBio*. 2019;10(4):1–15.
14. Caldas Arias L. Bacterias-Biofilms y resistencia antimicrobiana. *Rev Fac Ciencias la Salud, Univ del Cauca*. 2015;17(1):20–7.
15. Dotto C. Adaptabilidad de Staphylococcus aureus frente a señales microambientales. Impacto sobre la formación de biopelícula. Universidad de Buenos Aires. 2017.
16. Trujillo García M. Biofilms microbianos. *Encycl Microbiol*. 2017;110–44.
17. Farinati AE. Biopelículas: Un desafío para entender la patogénesis y la terapia antiinfectiva. *Apunt Lab N° VI Britania*. 2016;1–15.
18. Cruzado-Bravo MLM, Silva NCC, Rodrigues MX, Saldaña E, Contreras-Castillo CJ, Sturion GL. Biopelículas de Staphylococcus spp. sobre acero inoxidable utilizando leche y brain heart infusion broth como medios de cultivo. *Sci Agropecu*. 2018;9(4):485–91. DOI: 10.17268/sci.agropecu.2018.04.03
19. Kwiecinski J, Peetermans M, Liesenborghs L, Na M, Björnsdottir H, Zhu X, et al. Staphylokinase Control of Staphylococcus aureus Biofilm Formation and Detachment Through Host Plasminogen Activation. *J Infect Dis*. 2016;213(1):139–48. DOI: 10.1093/infdis/jiv360
20. Pinilla G, Bautista A, Cruz C, Chavarro B, Navarrete J, Muñoz L, et al. Determinación de factores de adhesión asociados a la formación de biopelícula en aislamientos clínicos de Staphylococcus aureus y Staphylococcus epidermidis. *Nova*. 2017;15(27):67. DOI: 10.22490/24629448.1959
21. Dastgheyb SS, Villaruz AE, Le KY, Tan VY, Duong AC, Chatterjee SS, et al. Role of Phenol-Soluble Modulins in Formation of Staphylococcus aureus Biofilms in Synovial Fluid. Camilli A, editor. *Infect Immun*. 2015;83(7):2966–75. DOI: 10.1128/iai.00394-15
22. Kumaran D, Taha M, Yi Q, Ramirez-Arcos S, Diallo J-S, Carli A, et al. Does Treatment Order Matter? Investigating the Ability of Bacteriophage to Augment Antibiotic Activity against Staphylococcus aureus Biofilms. *Front Microbiol*. 2018;9(FEB):1–11. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00127

23. Ortegon I. Presencia de *Staphylococcus aureus* en alimentos y manipuladores de restaurantes escolares del sur del Departamento del Tolima. Univ Tolima [Internet]. 2017;87. Available from: <https://bit.ly/3fAJh2>
24. Acuña M, Benadof D, Jadue C, Hormazábal JC, Alarcón P, Contreras J, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad (SARM-AC): comunicación de los primeros cuatro casos pediátricos descritos en Hospital de Niños Roberto del Río. Rev Chil Infectol. 2015;32(3):350–6.
25. Rodríguez Acosta F, Basualdo Acuña WD, Castro H, Campuzano A, Macchi ML, Ortellado de Canese J, et al. MLVA analysis and virulence profile of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing infections in Paraguayan children. Rev Argent Microbiol. 2018;50(2):151–6. DOI: 10.1016/j.ram.2017.03.012
26. Molina J. Virulencia del *Staphylococcus aureus* en la población aledaña a centros de salud . Universidad Peruana Unión. Lima; 2020.
27. Pinilla G, Bautista A, Cruz C, Chavarro B, Navarrete J, Muñoz L, et al. Determinación de factores de adhesión asociados a la formación de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Nova. 2017;15(27):67. DOI: 10.22490/24629448.1959
28. Pasachova Garzón J, Ramirez Martinez S, Muñoz Molina L. *Staphylococcus aureus*: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. Nova. 2019;17(32):25–38. DOI: 10.22490/24629448.3631
29. Pereyra EAL, Picech F, Renna MS, Baravalle C, Andreotti CS, Russi R, et al. Detection of *Staphylococcus aureus* adhesion and biofilm-producing genes and their expression during internalization in bovine mammary epithelial cells. Vet Microbiol. 2016;183:69–77. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.12.002
30. Cho H, Jeong D-W, Liu Q, Yeo W-S, Vogl T, Skaar EP, et al. Calprotectin Increases the Activity of the SaeRS Two Component System and Murine Mortality during *Staphylococcus aureus* Infections. DeLeo FR, editor. PLOS Pathog. 2015;11(7):e1005026. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005026
31. Galli L, Brusa V, Pellicer K. *Staphylococcus aureus*. Inter-Médica. 2019.
32. Arsanios DM, Bastidas Goyes RA, Chaar Hernández A, Herazo Cubillos A, Beltrán Caro LM, Vesga Martín D. Neumonía adquirida en la comunidad por *Staphylococcus aureus*

- resistente a meticilina. *Univ Médica*. 2017;58(3):e1–2. DOI: 10.11144/javeriana.umed58-3.stap
33. Geoghegan JA, Dufrêne YF. Mechanomicrobiology: How Mechanical Forces Activate *Staphylococcus aureus* Adhesion. *Trends Microbiol*. 2018;26(8):645–8. DOI: 10.1016/j.tim.2018.05.004
34. Rudra P, Boyd JM. Metabolic control of virulence factor production in *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Microbiol*. 2020;55:81–7. DOI: 10.1016/j.mib.2020.03.004
35. Foster TJ, Geoghegan JA. *Staphylococcus aureus*. In: *Molecular Medical Microbiology*. Elsevier; 2015. p. 655–74. DOI: 10.1016/b978-0-12-397169-2.00037-8
36. Khan BA, Yeh AJ, Cheung GY, Otto M. Investigational therapies targeting quorum-sensing for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(5):689–704. DOI: 10.1517/13543784.2015.1019062
37. Baenas R, Sánchez M, González L, Álvarez M. Prevalencia y susceptibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* en muestras de líquido articular y tejido óseo de pacientes pediátricos del Hospital Infantil Municipal de Córdoba. *Bioinforma Digit*. 2016;23(4):1–6.
38. Pascual DB. Líneas genéticas, virulencia y resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* de diferentes orígenes. Análisis de marcadores de adaptación al huésped y comportamiento en *Caenorhabditis elegans*. Universidad de La Rioja. 2015.
39. Sanjuan N. *Estafilococos y Estreptococos*. Universidad de Buenos Aires. 2019.
40. Basualdo W. *Staphylococcus Estafilococo*. Universidad Nacional de Asunción. Asunción, Paraguay; 2017.
41. Cercenado E. Epidemiología de la infección por grampositivos resistentes. *Rev Española Quimioter*. 2016;9(1):6–9.
42. Izquierdo B, Micol V, Narbaiz V. Atributos de adherencia, formación de biofilm y susceptibilidad antibiótica de *Staphylococcus aureus* asociados a mastitis subclínica. Universidad de la República. 2015.
43. Tan X, Coureuil M, Charbit A, Jamet A. Multitasking Actors of *Staphylococcus aureus* Metabolism and Virulence. *Trends Microbiol*. 2020;28(1):6–9. DOI: 10.1016/j.tim.2019.10.013

44. Lu H, Zhao L, Si Y, Jian Y, Wang Y, Li T, et al. The Surge of Hypervirulent ST398 MRSA Lineage With Higher Biofilm-Forming Ability Is a Critical Threat to Clinics. *Front Microbiol.* 2020;12(March):1–10. DOI: 10.3389/fmicb.2021.636788
45. Strauß L, Stegger M, Akpaka PE, Alabi A, Breurec S, Coombs G, et al. Origin, evolution, and global transmission of community-acquired *Staphylococcus aureus* ST8. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(49):E10596–604. DOI: 10.1073/pnas.1702472114
46. McClure J-A, Zhang K. Complete Genome Sequence of a Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hypervirulent Strain, USA300-C2406, Isolated from a Patient with a Lethal Case of Necrotizing Pneumonia. *Genome Announc.* 2017;5(22):17–9. DOI: 10.1128/genomea.00461-17
47. Gimza BD, Jackson JK, Frey AM, Budny BG, Chaput D, Rizzo DN, et al. Unraveling the Impact of Secreted Proteases on Hypervirulence in *Staphylococcus aureus*. Torres VJ, editor. *MBio.* 2020;12(1):1–15. DOI: 10.1128/mbio.03288-20
48. Herman-Bausier P, Labate C, Towell AM, Derclaye S, Geoghegan JA, Dufrêne YF. *Staphylococcus aureus* clumping factor A is a force-sensitive molecular switch that activates bacterial adhesion. *Proc Natl Acad Sci.* 2018;115(21):5564–9. DOI: 10.1073/pnas.1718104115
49. Comos M, Penadés J, Viana D. Mecanismos de adaptación al hospedador de *Staphylococcus aureus*: Una aproximación desde la secuenciación de genomas. Universidad CEU Cardenal Herrera. 2015.
50. Cisterna R, Madriaga L. Patogenia de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Dep Microbiol e Inmunol Fac Med Univ del País Vasco/EHU Bilbao.* 2015;11(1):11–7.
51. Kobayashi SD, Malachowa N, DeLeo FR. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* Abscesses. *Am J Pathol.* 2015;185(6):1518–27. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.11.030
52. Bhattacharya M, Berends ETM, Chan R, Schwab E, Roy S, Sen CK, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms release leukocidins to elicit extracellular trap formation and evade neutrophil-mediated killing. *Proc Natl Acad Sci.* 2018;115(28):7416–21. DOI: 10.1073/pnas.1721949115
53. Karli A, Yanik K, Paksu MS, Sensoy G, Aykanat A, Yener N, et al. Infección diseminada por *Staphylococcus aureus* positivo para leucocidina de Panton-Valentine en un niño. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(2):e75–7. DOI: 10.5546/aap.2016.e75

54. Sause WE, Buckley PT, Strohl WR, Lynch AS, Torres VJ. Antibody-Based Biologics and Their Promise to Combat Staphylococcus aureus Infections. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;37(3):231–41. DOI: 10.1016/j.tips.2015.11.008
55. McGuinness W, Malachowa N, DeLeo F. Vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. *Yale J Biol Med.* 2017;90:269–81.
56. Sejas A, Zurita B, Rodríguez M, Espinoza J, Sejas M. Prevalencia de Staphylococcus Aureus en portadores nasales del personal de enfermería Hospital Viedma. *Rev Científica Cienc Médica ISSN.* 2016;19(1):29–33.
57. Thomer L, Schneewind O, Missiakas D. Pathogenesis of Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2016;11(1):343–64. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044351
58. David M, Daum R. Treatment of Staphylococcus aureus Infections. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017; DOI: 10.1007 / 82_2017_42
59. Serra R, Grande R, Butrico L, Rossi A, Settimio UF, Caroleo B, et al. Chronic wound infections: the role of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(5):605–13. DOI: 10.1586/14787210.2015.1023291
60. Oliveira D, Borges A, Simões M. Staphylococcus aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. *Toxins (Basel).* 2018;10(6):252. DOI: 10.3390/toxins10060252
61. Cruz S, Tapia G, Castañon A. Distribución de genes de adhesión y regulación de biofilm en Staphylococcus aureus | Enhanced Reader. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2016;50(4):713–20.
62. Ibarguren Quesada S, Juliarena M, Monteavaro C. Identificación de Staphylococcus spp. y evaluación de la producción de biofilm. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. 2019.
63. García A, Martínez C, Juárez RI, Téllez R, Paredes MA, Herrera M del R, et al. Resistencia a la meticilina y producción de biopelícula en aislamientos clínicos de Staphylococcus aureus y Staphylococcus coagulasa negativa en México. *Biomédica.* 2019;39(3):513–23. DOI: 10.7705/biomedica.4131

64. Almatroudi A, Gosbell IB, Hu H, Jensen SO, Espedido BA, Tahir S, et al. Staphylococcus aureus dry-surface biofilms are not killed by sodium hypochlorite: implications for infection control. *J Hosp Infect.* 2016;93(3):263–70. DOI: 10.1016/j.jhin.2016.03.020
65. Mottola C, Matias CS, Mendes JJ, Melo-Cristino J, Tavares L, Cavaco-Silva P, et al. Susceptibility patterns of Staphylococcus aureus biofilms in diabetic foot infections. *BMC Microbiol.* 2016;16(1):119. DOI: 10.1186/s12866-016-0737-0
66. Andrés Y. Biopelículas bacterianas de tubo-oro-traqueal y su sensibilidad antimicrobiana en dos UCIS en Bogotá, Colombia. Universidad del Rosario. 2020.
67. Kwiecinski JM, Crosby HA, Valotteau C, Hippensteel JA, Nayak MK, Chauhan AK, et al. Staphylococcus aureus adhesion in endovascular infections is controlled by the ArlRS–MgrA signaling cascade. Otto M, editor. *PLOS Pathog.* 2019;15(5):e1007800. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007800
68. Miao J, Lin S, Soteyome T, Peters BM, Li Y, Chen H, et al. Biofilm Formation of Staphylococcus aureus under Food Heat Processing Conditions: First Report on CML Production within Biofilm. *Sci Rep.* 2019;9(1):1312. DOI: 10.1038/s41598-018-35558-2
69. Dong G, Liu H, Yu X, Zhang X, Lu H, Zhou T, et al. Antimicrobial and anti-biofilm activity of tannic acid against Staphylococcus aureus. *Nat Prod Res.* 2018;32(18):2225–8. DOI: 10.1080/14786419.2017.1366485
70. Bhattacharya M, Wozniak DJ, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Prevention and treatment of Staphylococcus aureus biofilms. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(12):1499–516. DOI: 10.1586/14787210.2015.1100533
71. Araújo A. Formación de biofilms por bacterias. Universidad de Sevilla. 2016.
72. Neopane P, Nepal HP, Shrestha R, Uehara O, Abiko Y. In vitro biofilm formation by Staphylococcus aureus isolated from wounds of hospital-admitted patients and their association with antimicrobial resistance. *Int J Gen Med.* 2018;Volume 11:25–32. DOI: 10.2147/ijgm.s153268
73. Macià MD, del Pozo JL, Díez-Aguilar M, Guinea J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones relacionadas con la formación de biopelículas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(6):375–81. DOI: 10.1016/j.eimc.2017.04.006

74. Yousefi M, Pourmand MR, Fallah F, Hashemi A, Mashhadi R, Nazari-Alam A. Characterization of Staphylococcus aureus biofilm formation in urinary tract infection. *Iran J Public Health*. 2016;45(4):485–93.
75. Cervantes-García E, García-González R, María Salazar-Schettino P. Características generales del Staphylococcus aureus. Vol. 61, *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2015.
76. Lasa I, del Pozo J, Penadés J, Leiva J. Biofilms bacterianos e infección. *An Sist Sanit Navar*. 2015;28(2).
77. Cortés J, Gutiérrez C, Pineda F, Díaz D, Durán M, Daniel J. Prevalencia de Staphylococcus aureus en los pacientes con rinosinusitis crónica polipoidea. *An Med (Barc)*. 2019;64:277–80. DOI: 10.35366/bc194h
78. Ramakrishnan Y, Shields RC, Elbadawey MR, Wilson JA. Biofilms in chronic rhinosinusitis: what is new and where next? *J Laryngol Otol*. 2015;129(8):744–51. DOI: 10.1017/s0022215115001620
79. Fastenberg JH, Hsueh WD, Mustafa A, Akbar NA, Abuzeid WM. Biofilms in chronic rhinosinusitis: Pathophysiology and therapeutic strategies. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*. 2016;2(4):219–29. DOI: 10.1016/j.wjorl.2016.03.002
80. Espinosa E. Actividad anti-biofilm de los extractos de plantas urtica dioica L., Ilex guayusa y Uncaria tomentosa en Staphylococcus aureus. Universidad Técnica de Ambato. 2019.
81. Oliveira WF, Silva PMS, Silva RCS, Silva GMM, Machado G, Coelho LCBB, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis infections on implants. *J Hosp Infect*. 2018;98(2):111–7. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.11.00
82. Suresh MK, Biswas R, Biswas L. An update on recent developments in the prevention and treatment of Staphylococcus aureus biofilms. *Int J Med Microbiol*. 2019;309(1):1–12. DOI: 10.1016/j.ijmm.2018.11.002
83. Ruiz J. Inactivación de cepas de Staphylococcus aureus procedentes de infecciones asociadas a prótesis articulares, mediante la herramienta CRISPR/Cas9. . Universidad Pública de Navarra. Pamplona; 2020.
84. García A, Martínez C, Juárez RI, Téllez R, Paredes MA, del Rocío Herrera M, et al. Resistencia a la meticilina y producción de biopelícula en aislamientos clínicos de

- Staphylococcus aureus y Staphylococcus coagulasa negativa en México. *Biomedica*. 2019;39(3):1–11. DOI: 10.7705/biomedica.4131
85. de Cueto-López M, del Pozo-León JL, Franco-Álvarez de Luna F, Marin-Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a dispositivos biomédicos. Vol. 34, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Elsevier Doyma; 2016. p. 655–60. DOI: 10.1016/j.eimc.2015.02.012
86. Moormeier DE, Bayles KW. Staphylococcus aureus biofilm: a complex developmental organism. *Mol Microbiol*. 2017;104(3):365–76. DOI: 10.1111/mmi.13634
87. Mandell JB, Orr S, Koch J, Nourie B, Ma D, Bonar DD, et al. Large variations in clinical antibiotic activity against Staphylococcus aureus biofilms of periprosthetic joint infection isolates. *J Orthop Res*. 2019;37(7):1604–9. DOI: 10.1002/jor.24291
88. Purrello SM, Garau J, Giamarellos E, Mazzei T, Pea F, Soriano A, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A review of the currently available treatment options. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016;7:178–86. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.07.010
89. Yu S, Jiang B, Jia C, Wu H, Shen J, Hu X, et al. Investigation of biofilm production and its association with genetic and phenotypic characteristics of OM (osteomyelitis) and non-OM orthopedic Staphylococcus aureus. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19:10. DOI: 10.1186/s12941-020-00352-4
90. Schwartz K, Ganesan M, Payne DE, Solomon MJ, Boles BR. Extracellular DNA facilitates the formation of functional amyloids in Staphylococcus aureus biofilms. *Mol Microbiol*. 2016;99(1):123–34. DOI: 10.1111/mmi.13219
91. Gil M, Merchan K, Quevedo, Guimarys et al. Formación de biopelículas en aislados de Staphylococcus aureus según la susceptibilidad antimicrobiana y la procedencia clínica. *Vitae*. 2015;(62):1–8.
92. Chu M, Zhang M, Liu Y, Kang J, Chu Z, Yin K, et al. Role of Berberine in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. *Sci Rep*. 2016;6(1):24748. DOI: 10.1038/srep24748
93. Chen Q, Xie S, Lou X, Cheng S, Liu X, Zheng W, et al. Biofilm formation and prevalence of adhesion genes among Staphylococcus aureus isolates from different food sources. *Microbiologyopen*. 2020;9(1):1–11. DOI: 10.1002/mbo3.946

94. Lissarrague S, Bernstein J, Stagnaro JP, Schell C, Sparo MD. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida heterogénea a vancomicina: reporte de un caso. *ARS MEDICA Rev Ciencias Médicas*. 2020;45(4):20–3. DOI: 10.11565/arsmed.v45i4.1665
95. Suárez-Del-Aguila UJ, Iglesias-Osores S, Moreno-Mantilla M. Susceptibilidad antibiótica de *Staphylococcus aureus* de aislados nasales en estudiantes del norte de Perú. *Gac Medica Boliv*. 2020;43(1):49–55. DOI: 10.47993/gmb.v43i1.19
96. Segura M, Muñoz L, Navarrete J, Pinilla G, Castro B. Formación de biopelícula en cepas de *Staphylococcus aureus*. *Univ Col Mayor Cundinamarca*. 2015;
97. Delpech G, Ceci M, Lissarrague S, García Allende L, Baldaccini B, Sparo M. In vitro activity of the antimicrobial peptide AP7121 against the human methicillin-resistant biofilm producers *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Biofouling*. 2020;36(3):266–75. DOI: 10.1080/08927014.2020.1756266
98. Muñoz L, Castillo C, Viuche L, Sierra A, Ricaurte C, Navarrete J, et al. Metabolismo y formación de biopelícula en *Staphylococcus aureus* . *La Exp requisito para la visibilidad, la Divulg y el impacto la Investig (Tomo III)* . 2018;

© 2021 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)