



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

INFLUENCIA DE LA CONCENTRACIÓN SUBINHIBITORIA DE
CLINDAMICINA SOBRE LA HIDROFOBICIDAD DE LAS CEPAS DE
STAPHYLOCOCCUS AUREUS

AVELINO PINTADO GABRIELA MARCELA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

INFLUENCIA DE LA CONCENTRACIÓN SUBINHIBITORIA DE
CLINDAMICINA SOBRE LA HIDROFOBICIDAD DE LAS CEPAS
DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

AVELINO PINTADO GABRIELA MARCELA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

INFLUENCIA DE LA CONCENTRACIÓN SUBINHIBITORIA DE CLINDAMICINA
SOBRE LA HIDROFOBICIDAD DE LAS CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

AVELINO PINTADO GABRIELA MARCELA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

SILVERIO CALDERON CARMEN ELIZABETH

MACHALA, 20 DE SEPTIEMBRE DE 2021

MACHALA
20 de septiembre de 2021

Influencia de la concentración subinhibitoria de clindamicina sobre la hidrofobicidad de las cepas de *Staphylococcus aureus*

por Gabriela Marcela Avelino Pintado

Fecha de entrega: 02-ago-2021 05:48a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1626935021

Nombre del archivo: ndamicina_sobre_la_hidrofobicidad_de_las_cepas_de_S._aureus.docx (47.91K)

Total de palabras: 2533

Total de caracteres: 14684

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, AVELINO PINTADO GABRIELA MARCELA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Influencia de la concentración subinhibitoria de clindamicina sobre la hidrofobicidad de las cepas de *Staphylococcus aureus*, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 20 de septiembre de 2021



AVELINO PINTADO GABRIELA MARCELA
0707035762

DEDICATORIA

Este proyecto de investigación que lo he realizado con esfuerzo y constancia le dedico con mucho amor y afecto, a mis padres y hermanos, porque ellos me han brindado todo su apoyo incondicional, guiándome, impulsándome hacer mejor cada día.

AGRADECIMIENTO

Primeramente agradezco a Dios por darme la vida y haberme permitido culminar con este proyecto, también a mis padres por haberme apoyado en las buenas y malas y también agradezco a la Universidad Técnica de Machala por haberme puesto en mi camino a excelentes profesores que me han brindado todo sus conocimientos y haberme guiado en todo momento.

RESUMEN

El Staphylococcus aureus es un microorganismo virulento, coco gram positivo, en forma de racimo de uvas, aerobio y anaerobio facultativo, se encuentra en diversos lugares como: el ambiente, el agua, en alimentos y aire, ataca con facilidad a las personas debido a un bajo sistema inmune y a la virulencia del patógeno, provocando infecciones graves. El presente estudio tuvo como objetivo analizar la influencia de la concentración subinhibitoria de clindamicina sobre la hidrofobicidad y el comportamiento de las cepas de *S. aureus* a través de revisión bibliográfica demostrando su contribución en la virulencia bacteriana. La hidrofobicidad y el tratamiento de antibióticos en concentraciones subinhibitorias sobre cepas bacterianas, contribuye a la formación de biopelículas, al aumento de su virulencia, colaborando así a la resistencia bacteriana. En estudios realizados de clindamicina se ha demostrado que provoca un estrés transcripcional sobre el *S. aureus* y eleva el estado de expresión de genes asociados a biopelículas, estas concentraciones subinhibitorias de antibióticos no son eficaces para tratar infecciones, porque promueven la virulencia de la bacteria, por ello el tratamiento eficaz de antibióticos son las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), debido a que estos inhiben el crecimiento bacteriano. Se concluye que la virulencia bacteriana está influenciada por elementos de la estructura de la bacteria como: la cápsula, peptidoglicano, ácido teicoico, proteínas superficiales y por los productos de secreción que esta bacteria genera como las toxinas, enzimas y asimismo la aplicación de concentraciones subinhibitorias, va a permitir que la bacteria se vuelva más fuerte y produzca varias patologías.

Palabras claves: hidrofobicidad, concentración subinhibitorias, antibióticos, cepas bacterianas, factores de virulencia

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is a virulent microorganism, gram-positive coccus, grape cluster-shaped, aerobic and facultative anaerobic, found in various places such as: the environment, water, food and air, easily attacks people due to a low immune system and the virulence of the pathogen, causing serious infections. The present study aimed to analyze the influence of the subinhibitory concentration of clindamycin on the hydrophobicity and behavior of *S. aureus* strains through literature review demonstrating its contribution to bacterial virulence. Hydrophobicity and the treatment of antibiotics in subinhibitory concentrations on bacterial strains contribute to the formation of biofilms, to the increase of their virulence, thus collaborating to bacterial resistance. In studies carried out with clindamycin it has been shown that it causes transcriptional stress on *S. aureus* and elevates the state of expression of genes associated to biofilms, these subinhibitory concentrations of antibiotics are not effective to treat infections, because they promote the virulence of the bacteria, therefore the effective treatment of antibiotics are the minimum inhibitory concentrations (MIC), due to the fact that these inhibit bacterial growth. It is concluded that bacterial virulence is influenced by elements of the bacterial structure such as: the capsule, peptidoglycan, teichoic acid, superficial proteins and by the secretion products that this bacterium generates such as toxins, enzymes and also the application of subinhibitory concentrations, will allow the bacteria to become stronger and produce several pathologies.

Keywords: hydrophobicity, subinhibitory concentrations, antibiotics, bacterial strains, virulence factors.

ÍNDICE

DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTO	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
ÍNDICE	5
2.1 INTRODUCCIÓN	7
2.1.1 OBJETIVO GENERAL	9
2.1.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
2.2 DESARROLLO	10
2.2.1 MARCO TEÓRICO	10
2.2.1.1 GENERALIDADES DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS	10
2.2.1.1.1 MORFOLOGÍA	10
2.2.1.1.2 ESTRUCTURA	10
2.2.1.1.3 FORMA DE IDENTIFICACIÓN	10
2.2.1.2 PATOGENICIDAD DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS	10
2.2.1.2.1 FACTORES DE VIRULENCIA	10
2.2.1.2.1.1 Componentes de la estructura:	10
2.2.1.2.1.2 Productos de secreción:	10
2.2.1.2.2 FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA VIRULENCIA BACTERIANA	11
2.2.1.3 ADHERENCIA	11
2.2.1.3.1 HIDROFOBICIDAD	11
2.2.1.4 FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS DE S. AUREUS	11
2.2.1.4.1 BIOPELÍCULAS	11
2.2.1.4.2 ETAPAS DE FORMACIÓN	11
2.2.1.4.2.1 ADHESIÓN BACTERIANA:	11
2.2.1.4.2.2 MADURACIÓN:	12
2.2.1.4.2.3 DISPERSIÓN:	12
2.2.1.5 FÁRMACOS QUE INHIBEN S. AUREUS	12
2.2.1.5.1 Linezolid:	12
2.2.1.5.2 Ceftriaxona:	12
2.2.1.5.3 Vancomicina:	12
2.2.1.5.4 Clindamicina:	12
2.2.1.5.5 Oxacilina:	12
2.2.1.5.6 Nafcilina:	12
2.2.1.6 CONCENTRACIÓN SUBINHIBITORIA DE ANTIBIÓTICOS	13
2.2.1.7 TÉCNICA DE IDENTIFICACIÓN	13
2.2.2 METODOLOGÍA	14
2.2.2.1 CASO PRÁCTICO	14
2.2.2.2 PREGUNTA DEL CASO PRÁCTICO	15
2.2.2.3 ANÁLISIS DEL CASO	15

2.3 CONCLUSIONES	17
3. COMPLEMENTARIOS	18
3.1 BIBLIOGRAFÍA	18

2.1 INTRODUCCIÓN

El *Staphylococcus aureus* es un microorganismo virulento por el cual se ha considerado muy peligroso para el huésped y posee gran resistencia a diversos antibióticos. Una de las causas que provoca su virulencia, es la mala aplicación terapéutica, su epidemiología, la relación que posee con otros microorganismos. La prolongación bacteriana ha provocado una problemática en los centros hospitalarios y se debe a varios elementos entre ellos está la resistencia a sobrevivir frente a los antibióticos utilizados en instituciones de salud. Este patógeno al momento de provocar una infección genera algunos factores virulentos como sustancias que se interponen en la quimiotaxis de neutrófilos, lo cual va a provocar la infección¹. Otro factor que existe es la Leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) esta guarda relación epidemiológica con enfermedades extrahospitalarias como el *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), la prevalencia tanto de la SARM o *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM), cambia de una zona geográfica a otra diferente. El *S. aureus* integra una parte primordial en los eventos de SARM en los EE. UU, pero estos casos son menores en Europa. Los índices de LPV son elevados en países con una mayor prevalencia de SARM como son Argentina y Grecia en estos países se han pronunciado elevados niveles de SARM, pero con respecto a Turquía la incidencia de SASM es elevada, estas infecciones son un conflicto las cuales provocan un crecimiento de forma veloz en instituciones pediátricas².

Actualmente la creación de biofilms es de gran interés en la industria alimentaria, está compuesta de bacterias de unión irreversible, proliferación y elaboración de sustancia polimérica extracelular, esta sustancia provoca la adhesión bacteriana a la superficie, actúa como protectora frente a fármacos antimicrobianos, este desarrollo de biopelículas por la *S. aureus* está comprometida por ciertos factores de virulencia como son la hidrofobicidad de la superficie celular, diseminación de colonias y la formación de limo. Con respecto a la hidrofobicidad este guarda relación con la adhesión de la bacteria, cambia su grado de hidrofobia de un organismo a otro y también de cepa a cepa³.

Ciertos estudios han reportado que las propiedades fisicoquímicas de la matriz extracelular que envuelve a las células microbianas tienen la función de rechazar el ingreso de antibióticos. Este rechazo se debe a las cargas opuestas que se da entre los antibióticos y la matriz extracelular, en antibióticos como aminoglucósidos la cual contienen carga positiva estos se quedan implantados en las sustancias poliméricas extracelular por su carga opuesta de la matriz celular. En agentes antimicrobianos que acceden a la matriz extracelular, las cargas opuestas retrasan su recorrido al sitio

diana, provocando que los antimicrobianos estén en concentraciones subinhibitorias, ya que estos van a provocar una reacción de estrés frente a los microorganismos que conducen mecanismos de resistencia de fármacos y de factores de virulencia⁴. Este proyecto de investigación tiene como objetivo analizar la influencia de la concentración subinhibitoria de clindamicina sobre la hidrofobicidad y el comportamiento de las cepas de *Staphylococcus aureus* a través de revisión bibliográfica demostrando su contribución en la virulencia bacteriana.

2.1.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la influencia de la concentración subinhibitoria de clindamicina sobre la hidrofobicidad y el comportamiento de las cepas *Staphylococcus aureus* a través de revisión bibliográfica demostrando su contribución en la virulencia bacteriana.

2.1.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los tipos de virulencia en las cepas de *S. aureus* mediante la revisión de literatura científica para establecer su relación con las concentraciones subinhibitorias de clindamicina.
- Estudiar los diferentes factores que contribuyen a la virulencia bacteriana a través de revisión bibliográfica para el conocimiento de su patogenicidad.
- Determinar la acción de las concentraciones subinhibitorias de antibióticos sobre el *S. aureus* mediante artículos científicos para la inhibición de su propagación.

2.2 DESARROLLO

2.2.1 MARCO TEÓRICO

2.2.1.1 GENERALIDADES DE *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus fue descubierta por Alexander Ogston en 1880, quien identificó a la bacteria mediante el microscopio en una muestra de pus proveniente de heridas originadas por cirugías. En 1882 le asignó el nombre *Staphylococcus* que quiere decir "racimo de uvas"; Posteriormente, en 1884, el cirujano Anton Rosenbach encontró 2 cepas bacterianas y las denominó según la pigmentación que generaban, en el *S. aureus* fue color oro y con respecto al *S. albus* fue color blanco⁵.

2.2.1.1.1 MORFOLOGÍA

Es una bacteria aerobia y anaerobia facultativa, inactiva, pertenece a la familia Micrococcaceae, presenta aspecto cocoide, Gram + y se aglomera en forma de racimo de uvas⁶.

2.2.1.1.2 ESTRUCTURA

El *S. aureus* está compuesta por cápsula polisacárida que permite la adherencia bacteriana, la capa de peptidoglicano, que ayuda a la quimiotaxis de neutrófilos, el ácido teicoico que interviene en la adherencia de bacterias a las áreas mucosas⁷.

2.2.1.1.3 FORMA DE IDENTIFICACIÓN

La identificación de la bacteria se la realiza por tinción de Gram donde se visualizan cocos Gram +, la técnica de coagulasa ayuda a la confirmación de especies como *S. aureus* y un medio cultivo como Baird Parker ayuda a conocer y desarrollar la bacteria⁵.

2.2.1.2 PATOGENICIDAD DE *Staphylococcus aureus*

La bacteria posee un sistema de virulencia complicada que provocan la infección.

2.2.1.2.1 FACTORES DE VIRULENCIA

2.2.1.2.1.1 Componentes de la estructura:

La cápsula es una adhesina que evita la quimiotaxis y fagocitosis, el peptidoglicano facilita el equilibrio osmótico, el ácido teicoico equilibra la concentración catiónica de la membrana celular⁸. También están las proteínas superficiales como: proteína A modifica la actividad ciliar, favorece la respuesta inflamatoria, proteína de unión a colágeno, proteína de unión a fibronectina son de importancia para la etapa inicial de *S. aureus* durante la fase infecciosa, proteína de unión a fibrinógeno favorecen la agregación plaquetaria⁹.

2.2.1.2.1.2 Productos de secreción:

Son secretadas por la bacteria como las enzimas: estas van a actuar sobre las proteínas de la matriz celular del huésped dentro de ellas están coagulasa, catalasa ,

hialuronidasa, fibrolisina, lipasa, nucleasa⁸. Además están las toxinas extracelulares: su actividad es transformar el tejido del huésped en nutrientes que ayudarán a su desarrollo¹⁰. Dentro de éstas se encuentran toxinas con actividad en las membranas como; toxinas α , β , γ , σ y LPV, también están las toxinas con acción de superantígenos como enterotoxinas, A-E y G-J, toxinas de choque tóxico 1, TSST-1, toxinas exfoliativas (A y B)⁸.

2.2.1.2.2 FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA VIRULENCIA BACTERIANA

Los factores que participan en la virulencia son los componentes que se encuentran en la estructura provocando alteraciones como la adhesión, bloqueo de fagocitosis, inactivación del sistema inmune y también productos de secreción de la bacteria como enzimas extracelulares que van atacar a las proteínas para su posterior invasión a la célula huésped y secreción de exotoxinas bacterianas que conducen a la necrosis tisular⁸.

2.2.1.3 ADHERENCIA

Es la fase inicial para originar la infección, este proceso permite que se produzca la colonización, además se efectúa la adherencia entre sustancias de la superficie bacteriana llamada adhesinas como las fimbriales y no fimbriales¹¹.

2.2.1.3.1 HIDROFOBICIDAD

Es una característica biofísica que interviene en la adhesión o separación de la superficie celular¹². Esta adherencia permite la formación de biopelículas, éstas secretan una matriz extracelular que forma una capa viscosa para evitar la diseminación de antibióticos al interior de la matriz¹³.

2.2.1.4 FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS DE S. AUREUS

2.2.1.4.1 BIOPELÍCULAS

Son comunidades bacterianas, particularmente estas bacterias se encuentran en una matriz extracelular de sustancias poliméricas mayormente hidratadas, son beneficiosas para la agregación, estructura y estabilidad de vida de la población bacteriana¹³.

2.2.1.4.2 ETAPAS DE FORMACIÓN

2.2.1.4.2.1 ADHESIÓN BACTERIANA:

Esta fase ayuda a los patógenos a que se almacenen en una superficie e inicia la formación de biofilm, y se origina en 2 etapas: atracción y adhesión; la atracción permite a los microorganismos en estado libre ser captados y almacenados en áreas inactivas a través de las fuerzas de Van der Waals, gravitacionales, electrostáticas e hidrofóbicas, encontradas en la pared celular bacteriana y enseguida empieza la fase de adhesión y esta es irreversible⁴.

2.2.1.4.2.2 MADURACIÓN:

Esta fase de crecimiento consiste en la separación y dispersión de las células por la zona colonizada, generando la matriz extracelular. Además, participa un mecanismo llamado quorum sensing (QS), que actúa como sistema de comunicación que va a permitir que la biopelícula funcione como una población y no en forma individual, estabilizando los factores de virulencia bacteriana⁵.

2.2.1.4.2.3 DISPERSIÓN:

Es la etapa final en la que se separan las células bacterianas, las fuerza mecánicas asociadas al flujo de sangre, suspensión de los exopolisacáridos y componentes enzimáticos pueden llegar a eliminar sustancias poliméricas extracelulares para el desprendimiento y agrupación de patógenos en nuevas áreas al momento de una infección¹⁴.

2.2.1.5 FÁRMACOS QUE INHIBEN *S. AUREUS*

2.2.1.5.1 Linezolid:

Familia oxazolidinonas, bacteriostático, impregna en la subunidad del ribosoma 50S, en el intermedio peptidiltransferasa, evitando la unión del formilmetionil-ARNt para evitar la formación del complejo de iniciación¹⁵.

2.2.1.5.2 Ceftriaxona:

Familia cefalosporina, bactericida, se adhiere a proteínas de unión a penicilina en el interior de la pared bacteriana, inhibe la transpeptidación de polímeros de glicopéptidos¹⁶.

2.2.1.5.3 Vancomicina:

Es un glucopéptido, bacteriostático, inhibe la síntesis de la pared bacteriana cuando se da la replicación, su CMI es ≤ 2 ug/MI¹⁷.

2.2.1.5.4 Clindamicina:

Pertenece a las lincosamidas, bacteriostático y bactericida, inhibe la síntesis de proteína al adherirse a la subunidad 50s del ribosoma y evitando la actividad del peptidiltransferasa¹⁵.

2.2.1.5.5 Oxacilina:

Pertenece a los β -lactámicos, bactericida estos se encargan de inhibir la síntesis y reparación de la pared celular bacteriana¹⁸.

2.2.1.5.6 Nafcilina:

Pertenece a los β -lactámicos, efecto bactericida se encarga de evitar la síntesis del peptidoglucano, el cual es un polímero primordial en la pared bacteriana¹⁹.

2.2.1.6 CONCENTRACIÓN SUBINHIBITORIA DE ANTIBIÓTICOS

Son las concentraciones menores a las concentraciones mínima inhibitoria, que tienen como función ayudar al desarrollo de resistencia antibacteriana, permitiendo que se dé la transferencia y recombinación genética²⁰.

2.2.1.7 TÉCNICA DE IDENTIFICACIÓN

Reacción de cadena polimerasa (PCR): Técnica que permite amplificar de manera exponencial un fragmento de ADN específico. Es un instrumento primordial de diagnóstico en epidemiología (bacterias, parásitos y virus)²¹.

2.2.2 METODOLOGÍA

2.2.2.1 CASO PRÁCTICO

Paciente de 12 años presentaba fiebre, dificultad respiratoria y coxalgia, los signos vitales eran temperatura de 39°C, pulso de 162/min, frecuencia respiratoria de 80/min, presión arterial de 90/50 mmHg, su respiración era superficial, los resultados de laboratorio fueron hemoglobina de 14g/dL, recuento de leucocitos $1590 \times 10^9/L$, recuento de trombocitos $39 \times 10^{12}/L$, proteína C- reactiva 378 mg/L. En la radiografía de tórax presentó líquido pleural y en el hemitórax izquierdo y lesiones cavitarias. Además, la ecografía de la cadera mostró un absceso del psoas izquierdo. Al paciente se le trató con 100 mg/kg/día de ceftriaxona y 40 mg/kg/día de vancomicina. Al 6 día, el paciente presentaba temperatura de 39.5°C y proliferación en el hemocultivo, por lo que se interrumpió la vancomicina y se aplicó linezolidina en dosis de 30mg/kg/día, luego de 15 días de hospitalización el niño se recuperó, tuvo una mejor respiración, además se realizó PCR para identificar los genes de lukS/F-PV LPV en el ADN extraído de cepas *S. aureus*, los resultados fueron positivos. Además, se interrumpió el tratamiento intravenoso a los 21 días y se inició clindamicina por vía oral en dosis de 30 mg/kg/día. Existen factores que afectan el estado del portador como lugares poblados, la cantidad de individuos en la familia , la condición socioeconómica y la higiene personal, con respecto al paciente este convive con una familia numerosas, en los antecedentes del paciente incluía infección cutánea simple, embolia pulmonar séptica, en efecto tras el drenaje del absceso del psoas, la manifestación clínica mejoró, también presentaba leucopenia y trombocitopenia marcada, a pesar de esto no se trató con oxacilina ni nafcilina porque en Turquía no están disponibles. Sin embargo se interrumpió el tratamiento de vancomicina por la proliferación bacteriana existía y se la sustituyó por linezolidina².

2.2.2.2 PREGUNTA DEL CASO PRÁCTICO

¿Cómo influye el grado de hidrofobicidad en el comportamiento de cepas bacterianas cuando son tratadas con antibióticos en concentraciones subinhibitorias?

2.2.2.3 ANÁLISIS DEL CASO

La hidrofobicidad es una propiedad biofísica que permite la unión de cepas bacterianas produciendo la formación de biopelículas, liberan agua para compactarse, poseen un pH ácido, bajo O₂ y elevado CO₂; la pared celular bacteriana se vuelve viscosa y evita la difusión del antibiótico¹³. De acuerdo al análisis de estudios científicos, se demuestra que los microorganismos con características hidrofóbicas se adhieren preferentemente y con mayor fuerza a superficies que no absorben agua, pero las bacterias que poseen menor hidrofobicidad habitan en superficies acuosas²².

Además, esta propiedad también está comprometida con interacciones como la atracción de Van der Waals y fuerza gravitacional, estas permiten que se promueva la adhesión, la misma que al momento de formar la biopelículas va a secretar una matriz extracelular que genera una pared celular viscosa, evitando la diseminación del antibiótico en el interior de las capas de la comunidad bacteriana.

El tratamiento con antibióticos en concentraciones subinhibitorias dirigido a cepas bacterianas influye en el aumento de su virulencia, colaborando a la resistencia bacteriana, permitiendo que la bacteria ejerza su acción (adherencia) sobre la célula huésped, la formación de biopelículas y la alteración en su morfología. En un estudio realizado en Madrid- España, se manifiesta que el efecto producido por las concentraciones subinhibitorias sobre la adherencia bacteriana depende de los antibióticos utilizados, el mecanismo de acción de los antibióticos, las fuerzas electrostáticas de la bacteria y su hidrofobicidad²³.

En estudios analizados, se ha demostrado que la concentración subinhibitoria de la clindamicina puede provocar un estrés transcripcional sobre el *S. aureus* (eleva la resistencia) y eleva el estado de expresión de genes relacionados a biopelículas²⁴. La mayoría de antibióticos en concentraciones subinhibitorias no son eficaces para tratar infecciones por bacterias como el *S. aureus*, porque promueven la virulencia de la bacteria, por ello el tratamiento que resulta eficaz es la aplicación de antibióticos en CMI debido a que estos inhiben el crecimiento bacteriano.

El tratamiento aplicado al paciente pediátrico como la ceftriaxona y la vancomicina no ha sido eficaz para infecciones de SASM, porque ha provocado mortalidad y la permanencia de bacteriemia e insistencia de recaídas que han sido elevadas, por ello el tratamiento de vancomicina fue sustituido por linezolid debido a que este antibiótico

ha permitido tener efectos positivos sobre la neumonía, bacteriemia y en infecciones en piel y partes blandas en SARM²⁵. El tratamiento más eficaz para estas infecciones por SARM es la clindamicina. No fue posible tratar esta infección con β -lactámicos como oxacilina y nafcilina, debido a la indisponibilidad en Turquía.

2.3 CONCLUSIONES

- Los tipos de virulencias que presentan las cepas *S. aureus* para atacar a la célula huésped, son los componentes estructurales de la bacteria como: la cápsula, el peptidoglicano, el ácido teicoico, las proteínas superficiales, pero también están los productos que secreta este patógeno como toxinas, enzimas, productos terminales del metabolismo, todos estos factores contribuyen a la bacteria para provocar alteraciones en la célula huésped como necrosis tisular, inactivación del sistema inmune y capacidad de invadir los tejidos del huésped.
- Los diferentes factores que participan en la virulencia son los componentes que se encuentran en la estructura provocando alteraciones como la adhesión, bloqueo de fagocitosis, inactivación del sistema inmune y también productos de secreción de la bacteria como enzimas que van atacar a las proteínas para su posterior invasión a la célula huésped y secreción de exotoxinas bacterianas que conducen a la necrosis tisular.
- Las concentraciones subinhibitorias actúan sobre las cepas de *S. aureus* promoviendo la deformación de cepas bacterianas para provocar una alteración en el sistema inmune del huésped, induce a la formación de biopelículas para el desarrollo de la infección, permitiendo la adhesión e invasión de la bacteria en superficies celulares y biomateriales.

3. COMPLEMENTARIOS

3.1 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hernández Loriga, W.; Padrón Álvarez, J. E.; Pérez Pedraza, A.; González Díaz, J.; Riesgo Mayea, L.; Barrabí Arango, I.; Boligan Dupeyrón, G.; López Piñera, O.; Álvarez Moreno, M.; Camejo Lima, Y.; López Labrador-Piloto, O.; Díaz Rodríguez, D.; Sánchez Portela, J.; Sánchez Cámara, L. Staphylococcus aureus resistente a meticilina [Methicillin-resistant Staphylococcus aureus]. *Rev. Cubana Med. Trop.* **2018**, *70* (2), 1-9.
- (2) Karli, A.; Yanik, K.; Paksu, M. S.; Sensoy, G.; Aykanat, A.; Yener, N.; Belet, N.; Ceyhan, M. Infección diseminada por Staphylococcus aureus positive para leucocidina de Pantón-Valentine en un niño. *Arch. Argent. Pediatr.* **2016**, *114* (2), e75-e77. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.e75>.
- (3) Kim, B. R.; Bae, Y. M.; Hwang, J. H.; Lee, S. Y. Biofilm formation and cell surface properties of Staphylococcus aureus isolates from various sources. *Food Sci. Biotechnol.* **2016**, *25* (2), 643-648. <https://doi.org/10.1007/s10068-016-0090-y>.
- (4) Ortega-Peña, S.; Hernández-Zamora, E. Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* **2018**, *75* (2), 79-88. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.M18000012>.
- (5) Pasachova Garzón, J.; Ramirez Martínez, S.; Muñoz Molina, L. Staphylococcus aureus: generalidades, mecanismos de patogenicidad y colonización celular. *Nova* **2019**, *17* (32), 25-38. <https://doi.org/10.22490/24629448.3631>.
- (6) Rodas Pazmiño, K.; Pazmiño Gómez, B.; Rodas Neira, E.; Cagua Montaña, L.; Núñez Rodríguez, P.; Coello Peralta, R.; Rodas Pazmiño, J.; Rodas Pazmiño, A.; Pazmiño Montalvan, A.; Pazmiño Montalvan, E.; Ayol Pérez, L. Presencia de Staphylococcus aureus en quesos

comercializados en la Ciudad de Milagro, Octubre –Noviembre 2013. *Cumbres* **2016**, 2 (2), 25-29. <https://doi.org/10.48190/cumbres.v2n2a3>.

- (7) Pérez López, M.; Vargas Parra, A.; Vega Álvarez, M. Revisión Exploratoria De La Literatura Sobre Staphylococcus aureus-Meticilino Resistente En El Área De La Atención En Salud, 2021.
- (8) Zendejas, G.; Avalos, H.; Soto, M. Microbiología general de Staphylococcus aeurus: Generalidades de patogenicidad, métodos de identificación. *Rev. Biomed* **2014**, 25 (3), 129-143. <https://doi.org/https://doi.org/10.32776/revbiomed.v25i3.42>.
- (9) Acosta, A. C.; Matiuzzi Costa, M.; Pinheiro Junior, J. W.; Mota, R. A. Factores de virulência de Staphylococcus aureus. *Med. Veterinária* **2017**, 11 (4), 252-269. <https://doi.org/10.26605/medvet-n4-1955>.
- (10) Bien, J.; Sokolova, O.; Bozko, P. Characterization of Virulence Factors of Staphylococcus aureus : Novel Function of Known Virulence Factors That Are Implicated in Activation of Airway Epithelial Proinflammatory Response . *J. Pathog.* **2011**, 2011, 1-13. <https://doi.org/10.4061/2011/601905>.
- (11) Vidales, L.; Delgado, P.; De Santiago, D.; Sánchez, S.; Ramírez, R. Los patrones de adherencia de Escherichia Coli patogénica aviar y E. coli patogénica de humanos a células epiteliales en cultivos son similares. *Arch. Med.* **2014**, 10 (1), 1-8. <https://doi.org/10.3823/1232>.
- (12) Krasowska, A.; Sigler, K. How microorganisms use hydrophobicity and what does this mean for human needs? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2014**, 4 (AUG), 1-7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00112>.
- (13) Troncoso, C.; Pavez, M.; Santos, A.; Salazar, R.; Barrientos, L. Structural and physiological implications of bacterial cell in antibiotic resistance mechanisms. *Int. J. Morphol.* **2017**, 35 (4), 1214-1223. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022017000401214>.

- (14) Constanza, L.; Pinilla, G.; Navarrete, J. Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica , AC Mesa Directiva 2016-2018 Vocales Comité Ejecutivo Revista de Infectología y Microbiología Clínica Coordinación Administrativa Consejo Mexicano de Certificación en Infectología , AC Coordinac. **2016**, 38, 67-98.
- (15) Calvo, J.; Martínez-Martínez, L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2009**, 27 (1), 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>.
- (16) Pires, C.; Fernandes, A. Ceftriaxone: clinical review, consumption in Portugal and safety alerts. *J. Biomed. Biopharm. Res.* **2018**, 15 (2), 224-242. <https://doi.org/10.19277/bbr.15.2.189>.
- (17) Wolff, M.; Quintanilla, R.; Carrasco, J. P.; Cifuentes, M. Análisis crítico de un antimicrobiano sub-óptimo, de frecuente sobre-utilización e inadecuada dosificación: Vancomicina. *Rev. Chil. infectología* **2019**, 36 (6), 687-697. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182019000600687>.
- (18) Hernandez Martínez, A. ESTUDIO DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL “SAN JUAN DE DIOS” SAN MIGUEL, 2002.
- (19) Barcia, O. T. Sistemas dispensadores de medicamentos para la liberación controlada de antibióticos, 2019.
- (20) Alós, J.-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2015**, 33 (10), 692-699. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>.
- (21) Zardoya, R. Sebbm divulgación la ciencia al alcance de la mano. *Sebbm* **2019**, N.º 3, 0-1. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2019.03.1.
- (22) Danchik, C.; Casadevall, A. Role of Cell Surface Hydrophobicity in the Pathogenesis of Medically-Significant Fungi. *Front. Cell. Infect.*

Microbiol. **2021**, *10* (January), 1-7.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.594973>.

- (23) Daoud, Z. Efectos de concentraciones subinhibitorias De Antimicrobianos Sobre Las Interacciones Fibronectina-Staphylococcus aureus, 1995.
- (24) Chen, J.; Zhou, H.; Huang, J.; Zhang, R.; Rao, X. Virulence alterations in staphylococcus aureus upon treatment with the sub-inhibitory concentrations of antibiotics. *J. Adv. Res.* **2021**, *31*, 165-175.
<https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.01.008>.
- (25) Mensa, J.; Barberán, J.; Llinares, P.; Picazo, J. J.; Bouza, E.; Lerma, F. Á.; Borges, M.; Serrano, R.; León, C.; Guirao, X.; Arias, J.; Carreras, E.; Sanz, M. A.; Rodríguez, J. A. G. Guía de tratamiento de la infección producida por Staphylococcus aureus resistente a meticilina. *Rev. Esp. Quimioter.* **2008**, *21* (4), 234-258.