

Revisiones Bibliográficas:

PAPEL DE LOS *staphylococcus* spp. EN LA MUCOSITIS ORAL: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Recibido para arbitraje: 15/10/2009

Aceptado para publicación: 19/07/2010

- **Cyntia Helena Pereira de Carvalho**¹
- **Emeline das Neves de Araújo Lima**¹
- **Joabe dos Santos Pereira**¹
- **Kênio Costa Lima**²

1. Alumnos del curso de Máster en el Programa de Pos-Graduación en Patología Oral de la Facultad de Odontología de la UFRN.
2. Profesor Doctor de la Facultad de Odontología de la UFRN.

Correo: cyntia_helena@yahoo.com.br

RULE OF *staphylococcus* spp IN ORAL MUCOSITIS: REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT

It is estimated that more than 500 bacterial species inhabit the human oral environment. Among them, more than 400 species are known, and also a huge diversity of microorganisms that have been discovered because of the innovations in molecular biology techniques. Talking about *staphylococcus* spp., its presence in oral environment of health individuals and local or systemic wounded ones is at least controversial, what guides to the necessity of accurate studies in order to clarify this bacteria profile in this microenvironment ecology, as well as in oral and systemic disease etiology. This study aimed to gather the current knowledge concerning the staphylococcal presence in oral environment and its implications in oral mucositis development, in this case called "oral staphylococcal mucositis", a clinical condition that affects more commonly ancient patients, systemic weakened or immunologically wounded.

Key-words: Stomatitis; Mucositis; Bacterial infections; *Staphylococcus*.

PAPEL DE LOS *staphylococcus* spp. EN LA MUCOSITIS ORAL: REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN

Se estima que más de 500 especies bacterianas habitan el medio ambiente oral de seres humanos. Entre ellas, son conocidas más de 400 especies, además de una gran diversidad de microorganismos que han sido descubiertos gracias a innovaciones en las técnicas de biología molecular. Con relación a los *staphylococcus* spp., su presencia en el medio ambiente oral de individuos saludables, local o sistémicamente comprometidos es bastante controversia, lo que remite a la necesidad de estudios cuidadosos con intención de aclarar el papel de esas bacterias en la ecología de ese microambiente, así como en la etiología de enfermedades orales y sistémicas. Ese estudio propuso reunir los conocimientos actuales sobre la presencia de staphylococcus en el medio ambiente oral y sus implicaciones en el desarrollo de mucositis oral, denominada en ese caso de "mucositis estafilocócica oral", una condición clínica que afecta más comúnmente pacientes mayores, sistémicamente debilitados o inmunológicamente comprometidos.

Palabras clave: Estomatitis; Mucositis; Infección bacteriana; *Staphylococcus*.

INTRODUCCIÓN

Los estafilococos son bacterias esféricas, Gran-positivas, piogénicas por excelencia, y su proceso de división celular se da de tal modo que se parecen con racimos de uvas. Poseen amplia distribución en la naturaleza y no son esencialmente parásitos humanos, pudiendo también ser encontrados en alimentos, objetos inanimados u otros animales. En el hombre, esos microorganismos se establecen principalmente en la piel y sus manifestaciones clínicas se revelan con mayor o menor intensidad de acuerdo con la localización primaria o secundaria de la infección. En pacientes hospitalizados, recién nacidos, mayores o inmunológicamente comprometidos, esas manifestaciones tienden a ser de mayor importancia y, recientemente, una manifestación clínica clasificada como mucositis estafilocócica ha emergido entre esos pacientes ^{1,2}.

La mucositis es una respuesta inflamatoria de células epiteliales mucosas a efectos citotóxicos, principalmente quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, otras causas han sido relacionadas con su surgimiento, como interferencias bacterianas en la superficie de la mucosa. Esa condición se caracteriza por ulceración en la mucosa oral, esofágica y/o gastrointestinal, que puede resultar en dolor, disfagia, diarrea y disfunción, dependiendo del tejido afectado ^{2,3}.

El desarrollo de enfermedades sistémicas, alteración de la composición salivar, modificaciones en los hábitos alimenticios e higiénicos de la cavidad oral, así como el uso de prótesis dentarias facilitan las mudanzas en la microbiota y el surgimiento de lesiones en la mucosa oral ⁴.

Debido a la importancia de los estafilococos como potenciales patógenos, su presencia en el medio ambiente oral como componentes de la microbiota residente debe ser investigada, además de su involucramiento en la patogenia de enfermedades orales y sistémicas.

Delante de lo expuesto, este trabajo propuso reunir los conocimientos actuales acerca de la presencia de estafilococos en la cavidad oral y sus implicaciones en el desarrollo de mucositis oral.

ESTAFILOCOCOS Y LA CAVIDAD ORAL

Los estafilococos representan un grupo de bacterias Gran-positivas que poseen formato de cocos. La mayoría de esos microorganismos no son patogénicos y residen principalmente en la piel y membranas mucosas de humanos. Sin embargo, cuando la superficie es damnificada por alguna razón, esa bacteria puede invadir los tejidos y causar infección ⁵.

Existen más de 30 especies bacterianas pertenecientes a la familia de los *staphylococcus spp.*, las cuales pueden estar relacionadas con diversas enfermedades. Sin embargo, la mayoría de las infecciones estafilocócicas son causadas por especies de *Staphylococcus aureus* ⁶. Esas bacterias provocan comúnmente infecciones en la piel como foliculitis, impétigo, furúnculos y celulitis, enfermedades esas que están limitadas a una pequeña área de la piel. *S. aureus* pueden también liberar toxinas, llevando al desarrollo de episodios de infecciones alimenticias o síndrome del choque tóxico ⁷.

Aunque en casos raros, infecciones causadas por esos microorganismos pueden ocasionalmente volverse graves. Eso ocurre cuando existe una ruptura en la piel (o mucosa), y la bacteria penetra en la circulación sanguínea, pudiendo causar infecciones en otras partes del cuerpo como pulmones, huesos, articulaciones, corazón, sangre y sistema nervioso central. Generalmente esas infecciones afectan personas cuyo sistema inmune esté debilitado por otra patología o por el uso de ciertos medicamentos como los quimioterapéuticos ^{8,9}.

Aunque la presencia de *S. aureus* en el medio ambiente oral sano haya sido relatada en algunos estudios,

su distribución en esa área particular del cuerpo humano continúa desconocida. Existe una posibilidad de que esa bacteria esté inserida en la microbiota oral residente aunque en pequeñas cantidades. Estudios recientes han colectado estafilococos de las placas bacterianas dentarias tanto supra como subgingivales^{10,11}. La literatura actual muestra que las especies de estafilococos pueden ser colectadas frecuentemente del medio ambiente oral de niños y adultos, tanto en pacientes saludables como en los enfermos^{11,12}. Eso implica que ese sitio debe ser considerado como un medio potencial de propagación para locales distantes cuando otros medios evidentes sean eliminados¹³.

Las evidencias han mostrado que el *S. aureus* puede ser colectado del medio ambiente oral de algunos grupos específicos de pacientes como niños, personas mayores y otros con enfermedades sistémicas, como las hematológicas malignas, enfermedades terminales y artritis reumatoide¹⁴. Jackson et al (1999)⁸ verificaron en su estudio que todos los mayores y más de 90% de los adultos y niños saludables examinados albergaban estafilococos en ese microambiente.

Aunque haya una extensa literatura sobre los estafilococos, todavía han pocos trabajos que demuestren aspectos cuantitativos y cualitativos de la colonización o infección oral por esos microorganismos. De forma general, se sabe que algunas infecciones orales son causadas por *S. aureus*. Estas incluyen queilitis angular, algunas infecciones endodónticas, parotiditis y, más recientemente reconocida, una forma de mucositis oral en personas mayores, pacientes dependientes de nutrición parenteral, niños inmunocomprometidos^{13,15} y pacientes con enfermedades sistémicas como artritis reumatoide, *diabetes mellitus* y malignidades hematológicas¹⁴.

Por lo tanto, es de especial importancia el estudio del medio ambiente oral como reservatorio para los estafilococos. En ese sentido, investigaciones recientes han buscado establecer la relación entre el *S. aureus* y la incidencia de mucositis en los tejidos orales.

MUCOSITIS ORAL

La mucositis oral se caracteriza por inflamación y ulceración de la mucosa oral, la cual se ve hinchada, eritematosa y friable, resultando en dolor, malestar, disfagia y debilidad sistémica¹⁶. En su proceso de desarrollo, se deben considerar los efectos directos e indirectos de los quimioterapéuticos y de la radiación sobre las células^{2,5}. La acción directa es determinada por la interferencia en la producción, madurez y reposición celular. Como la acción deletérea de las drogas no es selectiva, las células normales sufren también intenso proceso de destrucción, generando un déficit en la renovación celular y, consecuentemente, atrofia del epitelio oral. El rompimiento de este delgado limitante epitelial por la acción de pequeños traumas funcionales lleva al surgimiento de la mucositis. Por otro lado, la acción indirecta es determinada por el carácter mielosupresivo de las drogas, que desregula el sistema inmunológico y el proceso de reparo, potencializando el riesgo de septicemia asociado a mucositis¹⁷.

Alteraciones salivares también están implicadas en el desarrollo de lesiones en la mucosa oral. Eso puede ser explicado por las propiedades de la saliva como presencia de elementos del sistema inmunológico, limpieza y formación de película protectora que dificulta la adhesión de los microorganismos. Por esa razón, condiciones que provocan reducción del flujo salivar como, por ejemplo, la senilidad y el uso de algunos medicamentos, entre ellos hipoglucemiantes y antihipertensivos, están directamente relacionadas con la promoción de mucositis. Esa relación explica la incidencia de esas lesiones en pacientes debilitados, mayores o inmunocomprometidos que usan diversas drogas^{2 e 16}.

Sonis (1998)¹⁸ relata que las lesiones ulcerativas producidas por la quimioterapia funcionan como puerta de entrada de microorganismos componentes de la microbiota oral para la circulación y, consecuentemente, son sitios de infección secundaria. Ese mismo autor propuso un mecanismo patofisiológico, que incluye una cascada de eventos inflamatorios destructivos, iniciados por agentes citotóxicos y exacerbados por la presencia de factores locales y sistémicos. En una revisión sistemática realizada por Napeñas et al (2007)¹⁹, que se propuso a verificar la relación entre mucositis y los cambios

en la microbiota oral durante el tratamiento quimioterapéutico, se observó que en 10 de 13 estudios analizados, fueron aisladas bacterias Gran-positivas, siendo que en 8 de esos estudios esas bacterias fueron identificadas como *staphylococcus* spp.

MUCOSITIS ESTAFILOCÓCICA

Como ya fue mencionado, la mucositis se caracteriza por un proceso de inflamación y ulceración doloroso de las membranas mucosas que revisten el tracto digestivo, ocurriendo generalmente como un efecto adverso del tratamiento de quimioterapia y radioterapia contra el cáncer. En algunos casos, esa lesión constituye un sitio favorable para la colonización y proliferación de bacterias que pueden aprovechar la solución de continuidad de la mucosa como vehículo para alcanzar otros locales de los tejidos orales y/o del organismo²⁰. Según Stokman et al (2003)²¹, diversos mecanismos pueden estar envueltos en la etiología de la mucositis oral, entre ellos: alteración celular en la camada basal del epitelio, proceso inflamatorio e infecciones bacterianas en la mucosa.

Infecciones por el *S. aureus* pueden ser diseminadas a través de contacto con exudado purulento de una herida infectada o por el contacto de piel u objetos personales entre un individuo saludable y un infectado²². Esa familia de bacterias es capaz de secretar varias toxinas diferentes dependiendo de la variante, estando cada una de ellas asociada con una patología específica²³. Las principales son: toxina pirogénica superantigénica, toxinas exfoliativas y toxinas estafilocócicas²².

En relación a la etiología de la mucositis oral, no está establecido en la literatura un vínculo directo entre la detección de *S. aureus* y la enfermedad, una vez que el mismo puede hacer parte de la microbiota oral residente en esos grupos de pacientes. Sin embargo, ambos datos (clínicos y microbiológicos) ayudan a sostener esas hipótesis¹¹. Napeñas et al (2007)¹⁹ relata que el papel del *S. aureus* en la etiología de la mucositis oral es controvertida debido a la diversidad existente en la microbiota oral residente y a la presencia de esa entidad también en el medio ambiente oral de pacientes saludables. Síntomas exacerbados como dolor, eritema y supuración pueden estar relacionados con su presencia¹⁰.

Bagg et al (1995)²⁴ relatan la asociación entre estafilococos y la mucositis oral en pacientes mayores deshidratados recibiendo medicación intravenosa. Gibson et al (2000)¹⁰ también afirman que, además de pacientes con enfermedades intestinales, la mucositis estafilocócica en mucosa oral ocurre en pacientes con granulomatosis orofacial y enfermedad de Crohn. Corroborando con esos hallazgos, Donnelly et al (2003)²⁵ confirmaron la íntima relación del microorganismo con la patogénesis de la enfermedad cuando trataron la mucositis oral con medicación antiestafilocócica y estos pacientes obtuvieron una buena respuesta.

Los estudios sugieren que la presencia de *S. aureus* en el medio ambiente oral puede ser más significativa de lo que era estimado previamente, remitiendo a la importancia de una reevaluación del papel de ese microorganismo en la salud oral.

CONCLUSIÓN

Esa revisión demostró que los estafilococos son frecuentemente encontrados en el medio ambiente oral tanto en pacientes comprometidos sistémicamente como en los saludables. Por ser un microorganismo oportunista, el *Staphylococcus aureus* tiene la posibilidad de causar enfermedades en ese microambiente así como en sitios distantes, pues produce y secreta enzimas y toxinas que han sido implicadas en el desarrollo de enfermedades, destacándose entre ellas la mucositis oral. Sin embargo, con la intención de dilucidar la real participación del *S. aureus* en la mucositis oral, se necesita de estudios clínicos y de laboratorio que aclaren la patogénesis de esa nueva manifestación estomatológica conocida como Mucositis Estafilocócica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilani SJK, Gonzales M, Hussain I, Finlay AY, Patel GK. *Staphylococcus aureus* re-colonization in atopic dermatitis: beyond the skin. Clin. Experiment. Dermatol.. 30: 10-13, 2005.
2. Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. Seminars in Oncology Nursing. 20 (1): 16-21, 2004.
3. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 25 (9): 579-86, 2007.
4. Baena-Monroy T, Moreno-Maldonado V, Franco-Martínez F, Aldape-Barrios B, Quindós G, Sánchez-Vargas LO. Candida albicans, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans* colonization in patients wearing dental prosthesis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 10: E27-E39, 2005.
5. González-Barca E, Carratalá J, Mykietiuk A, Fernández-Sevilla A, Gudiol F. Predisposing Factors and Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Neutropenic Patients with Cancer. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 20 (2): 117-19, 2001.
6. Kennedy HF, Morrison D, Kaufmann ME, Jackson MS, Bagg J, Gibson BES et al. Origins of *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus oralis* causing bacteraemia in a bone marrow transplant patient. J Med Microbiol. 49 (4): 367-70, 2000.
7. Thuler LCS, Velasco E, Martins CAS, D'Assunção MV. Determinants of mortality in oncology patients colonized or infected with *staphylococcus aureus*. Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo. 54 (2): 47-52, 1999.
8. Jackson MS, Bagg J, Gupta MN, Sturrock RD. Oral carriage of staphylococci in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol. 38: 572-5, 1999.
9. Rovira M, Ruiz I. Infecciones en el transplante de progenitores hematopoyéticos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 25 (7): 477-86, 2007.
10. Gibson J, Wray D, Bagg J. Oral staphylococcal mucositis: a new clinical entity in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 89 :171-6, 2000.
11. Santos BRM. Prevalência e susceptibilidade antimicrobiana de *Staphylococcus* ssp. em quadros de saúde e doença periodontal. Natal (RN); 2007. Mestrado [Dissertação]- UFRN.
12. Smith AJ, Brewer A, Kirkpatrick P, Jackson MS, Young J, Watson S et al. *Staphylococcal* species in the oral cavity from patients in a regional burns unit. J Hosp Inf. 55: 184-9, 2003A.
13. Smith AJ, Robertson D, Tang MK, Jackson MS, Mackenzie D, Bagg J. *Staphylococcus aureus* in the oral cavity: a three-year retrospective analysis of clinical laboratory data. Br Dent J. 195 (12): 701-3, 2003B.
14. Smith AJ, Jackson MS, Bagg J. The ecology of *Staphylococcus* species in the oral cavity. J Med Microbiol. 50: 940-6, 2001.
15. Capdevila JA, Martino R, Planes AM, Ramila E, Rovira M, Ortega M et al. Bacteremia por

- Captocytophaga* spp. en pacientes neutropénicos. Resultado de un estudio multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 20(Suppl 1): 1-208, 2002.
16. Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting evidence into practice: Evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clin J Oncol Nur.* 12 (1): 141-51, 2007.
 17. Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Cur Opin Oncol.* 11 (4): 261, 1999.
 18. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 34: 39-43, 1998.
 19. Napeñas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB, Charlotte NC. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol oral Radiol Endod.* 103: 48-59, 2007.
 20. Feld R. The role of surveillance cultures in patients likely to develop chemotherapy-induced mucositis. *Supp Care Cancer.* 5(5): 371-5, 1997.
 21. Stokman MA, Spijkervet FKL, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EGE et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer.* 88: 1012-16, 2003.
 22. Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 46(Suppl 5): S350-9, 2008.
 23. Fujiki H, Takeuchi H, Nishitani N, Yamanaka H, Suzuki K, Kurusu M et al. Carcinogenic potential of tobacco tar-resistant *Staphylococcus aureus* in buccal cavity. *J Cancer Res Clin Oncol.* 130: 301-5, 2004.
 24. Bagg J, Sweeney MP, Harvey Wood K, Wiggins A. Possible Role of *Staphylococcus aureus* in Severe Oral Mucositis among Elderly Dehydrated Pacientes. *Microb Ecol Health Dis.* 8 (2): 51-6, 1995.
 25. Donnelly JP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis.* 3 (7): 405-12, 2003.