

# Patogenia molecular de *Staphylococcus aureus*

Carlos Alberto Castañón-Sánchez\*

## RESUMEN

*Staphylococcus aureus* cuenta con un repertorio extraordinario de factores de virulencia que le permite sobrevivir en condiciones extremas en el hospedero humano. El aumento en la resistencia a antimicrobianos de este microorganismo virulento, aunado a su creciente prevalencia como un patógeno nosocomial, es motivo de gran preocupación. En esta revisión se presenta un panorama de los mecanismos bioquímicos y genéticos de patogenicidad de *S. aureus*.

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus*, biofilm, alfa-toxina, virulencia, resistencia a antibióticos.

## ABSTRACT

*Staphylococcus aureus* has an extraordinary repertoire of virulence factors that allows it to survive extreme conditions within the human host. The increase in the resistance of this virulent pathogen to antibacterial agents, coupled with its increasing prevalence as a nosocomial pathogen, is of major concern. In this article, an overview of the biochemical and genetic mechanisms of pathogenicity of *S. aureus* strains is presented.

**Key words:** *Staphylococcus aureus*, biofilm, alpha-toxin, virulence, antibiotic resistance.

## INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* es una de las principales causas de infecciones adquiridas en la comunidad y a nivel hospitalario, que pueden dar lugar a graves consecuencias.<sup>1</sup> Las infecciones nosocomiales por *S. aureus* pueden provocar bacteremias y afectar la piel, los tejidos blandos y el tracto respiratorio inferior. Puede ser responsable de bacteremia asociada a catéter venoso central y neumonía asociada a ventilación mecánica. También puede provocar graves infecciones como endocarditis y osteomielitis.<sup>2</sup> Además de las infecciones mencionadas anteriormente, esta bacteria es a menudo responsable de enfermedades mediadas por toxinas, tales como síndrome de choque tóxico, síndrome de la piel escaldada y enfermedades transmitidas por alimentos.<sup>3</sup> Los pacientes hospitalizados

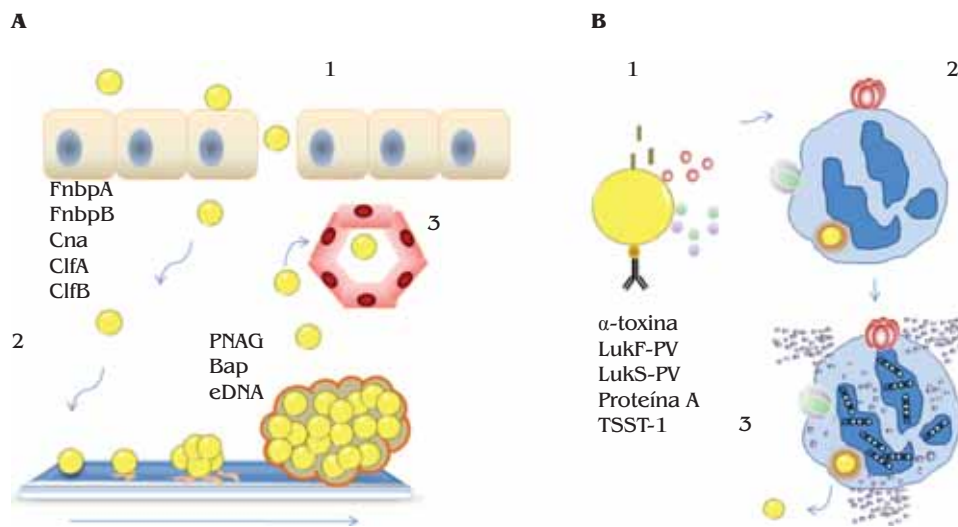
están particularmente expuestos a infecciones por *S. aureus* debido a que su sistema inmune se encuentra comprometido y asociado a catéter.<sup>4</sup> La importancia de este patógeno humano, aparte de su capacidad de ocasionar infecciones que ponen en riesgo la vida, es su potencial remarcable para desarrollar resistencia a los antimicrobianos.

El éxito de *S. aureus* como un patógeno y su capacidad de causar una amplia gama de infecciones se debe en gran medida a sus factores de virulencia (*Figura 1*).

## INFECCIONES POR *S. AUREUS*

*S. aureus* puede comportarse como un organismo comensal y como un agente patógeno. La mucosa nasal es el principal sitio de colonización en los seres humanos. Se

\* Subdirección de Enseñanza e Investigación. Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.



**Figura 1.** Mecanismos de daño de *S. aureus*. **A)** La pérdida de continuidad e integridad de la capa epitelial permite la interacción de la bacteria con componentes de la matriz extracelular a través de la participación de diferentes adhesinas (1). Esta asociación favorece la agrupación bacteriana en focos localizados denominados biofilms, con la finalidad de limitar la respuesta inmune del hospedero (2) y para su eventual diseminación a través del torrente sanguíneo. **B)** *S. aureus* es capaz de limitar la presencia de anticuerpos específicos (1) y de células del sistema inmune (2), mediante la secreción de proteínas formadoras de poros que tienen como función principal provocar la muerte de sus células blancas (3).

ha estimado que aproximadamente del 20 al 30% de la población general es portadora de esta bacteria.<sup>5</sup> La colonización aumenta significativamente el riesgo de infecciones, ya que proporciona un reservorio a partir del cual las bacterias se diseminan cuando las defensas del hospedero se ven comprometidas.<sup>3</sup> Se considera que la colonización precede a la infección. Los abscesos locales ocurren cuando el microorganismo es inoculado en la piel desde el sitio de transporte. La bacteria puede difundir a nivel local o tener acceso al torrente sanguíneo. Una vez en la sangre, *S. aureus* puede propagarse a sitios periféricos en órganos distantes. Como resultado de esta diseminación, se pueden presentar diversas infecciones. Finalmente, incluso si el microorganismo no invade, es posible que se presenten síndromes específicos provocados por el efecto de toxinas de acción local o sistémica.<sup>6</sup> Incluso, el empleo de ciertos antibióticos favorecen la síntesis de toxinas estafilocócicas.<sup>7</sup>

## MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

*S. aureus* posee diversas proteínas en su superficie, las cuales se denominan «moléculas adhesivas de matriz que reconocen componentes de superficie microbiana» (MSCRAMMs, por sus siglas en inglés) que median la adherencia a los tejidos del hospedero e inician la colonización, que podrá conducir al establecimiento de una infección<sup>8</sup>. Ejemplo de ello son las proteínas A y B de unión a fibronectina (FnbpA y FnbpB), cuya función es favorecer la unión de la bacteria a los componentes de la matriz extracelular como la fibronectina. La proteína Cna es la responsable de la adhesión de la bacteria a colágena de la matriz extracelular.<sup>9</sup> Por otro lado, las proteínas ClfA y ClfB (fac-

tor aglutinante A y B) se encargan de aglutinar y adherir a las bacterias al fibrinógeno. Estudios realizados con cepas de *S. aureus* con mutaciones en el gen *clfA* mostraron que las bacterias son menos virulentas en comparación con las cepas silvestres isogénicas.<sup>10</sup> La proteína A es característica de este microorganismo, se encuentra asociada a la pared celular y su función más importante es la de llevar a cabo el reconocimiento y la unión de la fracción Fc de las inmunoglobulinas G. De manera interesante, existen reportes que demuestran que la proteína A es capaz de unirse al factor von Willebrand, una proteína presente en el sitio de daño a endotelios y por tal motivo puede tener un papel importante en la adherencia y en la inducción de enfermedad endovascular.<sup>11</sup> Sin embargo, *S. aureus* también posee la capacidad de unirse a superficies de biomateriales y subsecuentemente formar un biofilm.

## FORMACIÓN DE BIOFILM

Un biofilm puede ser definido como una comunidad sétil derivada de microorganismos, formado por células que están adheridas a un sustrato, interfase o unidas unas con otras, embebidas en una sustancia polimérica de matriz extracelular y que exhibe fenotipos alterados respecto al crecimiento, expresión de genes y producción de proteínas.<sup>12</sup>

Algunas cepas de *S. aureus* utilizan un polímero de N-acetil glucosamina (PNAG), también referido como Adhesina Intracelular de Polisacárido (PIA, por sus siglas en inglés), para formar biofilms. El operón *ica* codifica para la maquinaria que sintetiza este polímero; sin embargo, no todas las cepas poseen dicho elemento genético. Es importante resaltar

que deleciones en el operón *ica* no impiden que la bacteria forme un biofilm, resaltando la existencia de una vía independiente del operón *ica*. En este mecanismo alternativo, *S. aureus* expresa una variedad de adhesinas que le permiten unirse y colonizar un gran número de superficies diferentes.<sup>13</sup> Se ha descrito la presencia de un grupo de proteínas denominadas Bap (proteínas asociadas a biofilm) que participan en este proceso. Las proteínas Bap se encuentran ancladas en la pared celular de *S. aureus* y favorecen la unión de la bacteria al biofilm, probablemente interactuando con otras proteínas en la superficie de sus células vecinas.

Además de los exopolisacáridos y las proteínas, los biofilms poseen ADN extracelular (eADN), y se ha establecido que su presencia proporciona estabilidad estructural al biofilm. Los mecanismos mediante los cuales el eADN se incorpora a la estructura del biofilm incluyen la lisis celular, la participación de hidrolasas de mureína, autolisinas y genes de fagos que permiten la transformación de una etapa lisogénica a una lítica. Se ha demostrado que los biofilms sometidos a tratamiento con ADNasa I afectan su estabilidad, resaltando la importancia de la presencia de este eADN en la arquitectura del biofilm.<sup>12</sup>

Diversos trabajos indican que los biofilms de *S. aureus*, una vez establecidos, son recalcitrantes a tratamientos antimicrobianos y a los mecanismos innatos del hospedero por eliminar al microorganismo. Es por este hecho que se consideran los responsables de muchas infecciones recurrentes y resistentes a la respuesta inmune del hospedero.<sup>14</sup>

## PRODUCCIÓN DE EXOTOXINAS

Una de las características importantes de *S. aureus* es su capacidad para secretar toxinas que dañan las membranas de las células del hospedero. Las toxinas citolíticas forman poros  $\beta$ -barril en las membranas citoplásmicas, provocando la liberación del contenido y la muerte de la célula.<sup>15</sup> *S. aureus* secreta diversas toxinas formadoras de poros, entre las que se encuentran la  $\alpha$ -hemolisina,  $\beta$ -hemolisina,  $\gamma$ -hemolisina, leucocidina y la leucocidina PVL (Panton-Valentine).<sup>16</sup>

La  $\alpha$ -hemolisina se encuentra codificada por el gen *hla* y, una vez liberada al medio, se asocia con su célula blanco, ya sea por un mecanismo dependiente de receptores específicos o favorecidos por la presencia de colesterol. La proteína monomérica asociada a las células eucariotas oligomeriza en un  $\beta$ -barril que forman un poro, el cual es responsable de la lisis celular. La  $\alpha$ -hemolisina es particularmente citotóxica para una gran variedad de células eucariotas, en particular células del sistema inmune y es considerada por ello como un importante factor de virulencia.<sup>17-19</sup>

La leucocidina PVL es clasificada como una citolisina de dos componentes, debido a que depende de que dos proteínas sean secretadas por *S. aureus*. Las proteínas LukF-PV y LukS-PV se liberan como monómeros y se insertan en la membrana plasmática del hospedero en una proporción estequiométrica 1:1, lo que conduce a la formación de un poro. La presencia de este poro tiene como consecuencia la liberación de iones y finalmente la muerte de la célula.<sup>16,17</sup> PVL exhibe una alta actividad por leucocitos y se encuentra comúnmente asociada con *S. aureus* resistente a meticilina adquirida de la comunidad (CA-MRSA), responsable de neumonía necrosante e infecciones de la piel.<sup>20</sup>

*S. aureus* genera un grupo potente de proteínas inmunostimuladoras implicadas en síndrome de choque tóxico y gastroenteritis. Estas proteínas son resistentes a la desnaturalización por calor y al efecto de proteasas. Otra característica es su capacidad para reaccionar con moléculas MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) clase II en las células presentadoras de antígenos con los receptores de las células T, formando un complejo trimolecular. La formación del complejo induce intensa proliferación de células T de una manera independiente de antígeno, lo que resulta en una producción y liberación masiva de citosinas que favorecen el daño epitelial. Se considera que la función primaria de los superantígenos se enfoca en debilitar el sistema inmune del hospedero lo suficiente para que el patógeno pueda propagarse y conducir a la progresión de la enfermedad. Ejemplos de ellos son las enterotoxinas A, B, C, D, E, G, Q y la proteína TSST-1, responsable del síndrome de choque tóxico.<sup>21</sup>

## PAPEL DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LA VIRULENCIA BACTERIANA

Cuando un microorganismo prolifera, los signos y síntomas de la infección se vuelven más evidentes. Se propone que este proceso se debe a la gran cantidad de bacterias que provoca la habitual reacción inflamatoria. Sin embargo, los patógenos cuentan con elementos adicionales para que la infección progrese. Algunas cepas de MRSA son virulentas sin importar el empleo de un antibiótico adecuado o no, es decir, los factores de virulencia están establecidos en su genoma. No obstante, existe evidencia que sugiere que un antibiótico inadecuado favorece o acelera la virulencia del microorganismo *in vivo*, incluyendo a las cepas que puedan sólo ser consideradas como comensales.<sup>4</sup> A continuación se describirán algunos ejemplos de este mecanismo.

Kernodle y colaboradores demostraron que cultivos de *S. aureus* en presencia del antibiótico nafcilina, incrementan la expresión de la  $\alpha$ -toxina y aumen-

ta la letalidad de filtrados de cultivos administrados en ratas.<sup>22</sup> Estos hallazgos llevaron a la especulación de que la terapia a base de  $\beta$ -lactámicos podría aumentar la virulencia de algunas cepas de *S. aureus* y a su vez empeorar los síntomas de la infección severa. Otros antibióticos han sido probados para determinar su efecto en la expresión de *hla* después de su exposición a diferentes cepas de *S. aureus*.<sup>23</sup> Se observó una fuerte inducción en la expresión de *hla* empleando concentraciones subinhibitorias de varios antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluyendo a las cefalosporinas e imipenem. Las fluoroquinolonas estimularon ligeramente la expresión de la  $\alpha$ -toxina, los antibióticos glicopéptidos no tuvieron efecto alguno, y con el empleo de eritromicina y aminoglicósidos se observó un efecto en la reducción de la expresión de la toxina. Por otra parte, parece que la expresión de *hla* inducida por metilicina puede ser un fenómeno común de cepas productoras de  $\alpha$ -toxina, tanto en organismos sensibles (MSSA) como resistentes a metilicina. Algunas cepas MRSA produjeron hasta 30 veces más toxina en presencia de 10 mg/mL de metilicina comparado con el control.<sup>23,24</sup>

La toxina PVL se ha establecido como un factor de virulencia asociado a cepas CA-MRSA.<sup>25</sup> Cepas productoras de PVL expuestas a concentraciones subinhibitorias de antibióticos mostraron resultados similares a los descritos para la  $\alpha$ -toxina. Clindamicina, linezolid y ácido fusídico inhibieron la producción de PVL, no así la vancomicina. Sin embargo, el uso de concentraciones subinhibitorias de oxacilina incrementó la liberación de la toxina PVL.<sup>26</sup>

Otra toxina asociada al síndrome de choque tóxico es la proteína TSST-1, la cual fue originalmente descrita en mujeres que utilizaban tampones. Sólo existe un reporte de dos casos pediátricos con síndrome de choque tóxico, los cuales recibieron tratamiento previo con cefalosporinas antes de observar un rápido deterioro que obligó a cambiar a una terapia más efectiva, sospechando de un efecto en el estímulo en la producción de la toxina TSST-1 debida al antibiótico empleado.<sup>27</sup> Se ha reportado que el uso previo de antibióticos puede favorecer el síndrome de choque tóxico no menstrual, así como de episodios recurrentes.<sup>28,29</sup>

Ciertos antibióticos tienen la capacidad de inducir la liberación de exotoxinas que incrementan los síndromes tóxicos relacionados a *S. aureus*. Sin embargo, diversos trabajos describen el uso efectivo de agentes que inhiben la producción de toxinas y, por lo tanto, atenúan los efectos virulentos del microorganismo.<sup>30,31</sup> Además, estos agentes tienen un efecto negativo en la regulación de la respuesta proinflamatoria del hospedero. Los antibióticos estreptogramina, quinupristina/dalfopristina, oxazolidino-

na y linezolid reducen de manera dosis dependiente de la inducción de la liberación del factor de necrosis tumoral activado por *S. aureus*.<sup>31</sup>

También se ha demostrado que el uso de concentraciones subinhibitorias de ciprofloxacina en *S. aureus* resistente a fluoroquinolonas incrementa de manera significativa la expresión de adhesinas de unión a fibronectina. Esto conduce a un aumento en la adherencia de las células bacterianas a fibronectina inmovilizada en un modelo *in vitro*.<sup>32,33</sup>

## EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE Y PERSISTENCIA INTRACELULAR

Muchos patógenos tienen una larga historia al interactuar con el sistema inmune de los humanos. Por lo tanto, no es de sorprendernos que *S. aureus* cuente con un amplio repertorio de mecanismos que han evolucionado para evadir la respuesta inmune. Estos elementos incluyen la modificación de su superficie bacteriana para evitar su reconocimiento, hasta la liberación de toxinas que inducen la muerte de células del sistema inmune.<sup>33</sup> La  $\alpha$ -toxina es capaz de destruir células epiteliales, eritrocitos, fibroblastos, monocitos, macrófagos, linfocitos y eosinófilos, además se considera uno de los principales factores de virulencia.<sup>34,35</sup> La producción de exopolímeros que formarán cápsulas, dificultarán la fagocitosis y la presencia de polisacáridos de adhesión intercelular formarán parte de los biofilms.<sup>36</sup> Adicionalmente, la bacteria cuenta con la proteína A que disminuye la opsonización y, por lo tanto, limita el proceso de fagocitosis.<sup>37</sup>

*S. aureus* no sólo penetra, sino también sobrevive dentro de diversos tipos de células del hospedero, incluyendo fagocitos y células no fagocíticas. Esta capacidad de persistir en el interior de las células juega un papel importante en la patogénesis de las infecciones producidas por este microorganismo y dicta la necesidad del empleo de antibióticos con actividad intracelular eficiente.<sup>38,39</sup> Estos hallazgos, indiscutiblemente aportan un elemento más en la complejidad de las infecciones provocadas por *S. aureus*.

## CONCLUSIÓN

La evolución de *S. aureus* de un organismo oportunista, sensible a antibióticos y a menudo adquirida en hospitales a un organismo virulento, resistente a antibióticos, y a un patógeno adquirido de la comunidad ocurrió en los últimos 60 años.<sup>40</sup> Para entender este proceso evo-

lutivo es necesario realizar más investigaciones que nos ayuden a explicar los procesos moleculares de virulencia, la transferencia horizontal de genes, así como los mecanismos de defensa y variación en el curso de las infecciones producidas por *S. aureus*. En su conjunto, estos factores le brindan a la bacteria los elementos necesarios que lo hacen un patógeno exitoso. Mucha de la evidencia presentada aquí se basa en estudios *in vitro*. Sin embargo, es importante resaltar que dichos resultados han ayudado al entendimiento de la patogenia de las infecciones persistentes provocadas por este interesante microorganismo.

### BIBLIOGRAFÍA

- Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M. Survey of infections due to *Staphylococcus species*: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the Inites Stated, Canada, Latin America, Europe, the Western pacific region for the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32: S114-S132.
- Schito GC. The importance of the development of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 3-8.
- Plata K, Rosato AE, Grzegorz W. *Staphylococcus aureus* as an infectious agent: overview of biochemistry and molecular genetics if its pathogenicity. *Acta Biochim Pol* 2009; 56: 597-612.
- Lindsay JA, Holden MT. *Staphylococcus aureus*: superbug super genome? *Trends Microbiol* 2004; 12: 378-385.
- Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 751-762.
- Archer GL. *Staphylococcus aureus*: a well-armed pathogen. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1179-1181.
- Dancer SJ. The effect of antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chem* 2008; 61: 246-253.
- Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S350-S359.
- Patti JM, Bremel T, Krajewska-Pietrasik D, Abdelnour A, Tarkowski A, Ryden C, Hook M. The *Staphylococcus aureus* collagen adhesion is a virulence determinant in experimental septic arthritis. *Infect Immun* 1994; 62: 152-162.
- Foster TJ, Hook M. Surface protein adhesions if *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 1998; 6: 484-488.
- Hartleib J, Kohler N, Dickinson RB, Chhatwal GS, Sixma JJ, Hartford OM. Protein A is the von Willebrand factor binding protein on *Staphylococcus aureus*. *Blood* 2000; 96: 2149-2156.
- Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, Leid JG, Powers ME, Shirtliff ME. *Staphylococcus aureus* biofilms. *Virulence* 2011; 5: 445-459.
- O'Gara JP. Ica and beyond: Biofilm mechanisms and regulation in *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 2007; 270: 179-188.
- Jones SM, Morgan M, Humphrey TJ, Lappin SH. Effect of vancomycin and rifampin on methicillin resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Lancet* 2001; 357: 40-41.
- Foster TJ. Immune evasion by *Staphylococci*. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 948-958.
- Kaneko J, Kamio Y. Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolitic toxins: structures pore-forming mechanism organization of the genes. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68: 981-1003.
- Aman MJ, Karauzum H, Bowden MG, Nguyen TL. Structural model of the pre-pore ring-like structure of panton-valentine leukocidin: providing dimensionality to biophysical and mutational data. *J Biol Mol Struc Dynam* 2010; 28: 1-12.
- Menestrina G, Serra MD, Prevost G. Mode of action of beta-barrel pore forming toxins of the staphylococcal alpha-hemolysin family. *Toxicon* 2001; 39: 1661-1672.
- Kubica M, Guzik K, Koziel J, Zarebski M, Richter W. A potential new pathway for *Staphylococcus aureus* dissemination: the silent survival of *S. aureus* phagocytosed by human monocyte-derived macrophages. *PLoS ONE* 2008; 1: e1409.
- Prince LR, Graham KJ, Connolly J, Anwar S, Ridley R. *Staphylococcus aureus* induced eosinophil cell death mediated by a hemolysin. *PLoS ONE* 2012; 2: e31506.
- Baker MD, Acharya KR. Superantigens: structure-function relationships. *Int J Med Microbiol* 2004; 293: 529-537.
- Kernodle DS, McGraw PA, Barg NL. Growth of *Staphylococcus aureus* with nafcillin *in vitro* induces a-toxin production and increases the lethal activity of sterile broth filtrates in a murine model. *J Infect Dis* 1995; 172: 410-419.
- Ohlsen K, Ziebuhr W, Koller KP. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on  $\alpha$ -toxin (hla) gene expression of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2817-2823.
- Essmann F, Bantel H, Totzke G, Engels H, Sinha B, Schulze-Osthoff K, Jänicke RU. *Staphylococcus aureus*  $\alpha$ -toxin-induced cell death: predominant necrosis despite apoptotic caspase activation. *Cell Death Differ* 2003; 10: 1260-1272.
- Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The role of Panton-Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007; 87: 3-9.
- Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* production of Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1515-1519.
- Taylor CM, Riordan FA, Graham C. New football boots and toxic shock syndrome. *BMJ* 2006; 332: 1376-1378.
- Kain KC, Schulzer M, Chow AW. Clinical spectrum of nonmenstrual toxic shock syndrome (TSS) comparison with menstrual TSS by multivariate discriminant analyses. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 100-106.
- Andrews MM, Parent EM, Barry M. Recurrent nonmenstrual toxic shock syndrome: clinical manifestation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1471-1579.
- Koszczol C, Bernardo K, Kronke M. Subinhibitory quinupristin/dalfopristin attenuates virulence of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 564-574.
- Bernardo K, Pakulat N, Fleer S. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 546-555.
- Bsognano C, Vaudaux PE, Lew DP. Increased expression of fibronectin-binding proteins by fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus* exposed to subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 906-913.
- Otto M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol* 2010; 64: 143-162.
- Bhakdi S, Trantum-Jensen J. Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Rev* 1991; 4: 733-751.
- Valeva A, Walev I, Pinkernell M, Walker B, Bayley H, Palmer M, Bhakdi S. Transmembrane beta-barrel of staphylococcal alpha-toxin forms in sensitive but not in resistant cells. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 11607-11611.



36. O'Riordan K, Lee JC. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 218-234.
37. Rigby KM, DeLeo FR. Neutrophils in innate host defense against *Staphylococcus aureus* infections. Semin Immunopathol 2012; 34: 237-259.
38. Almeida RA, Matthews KR, Cifrian E. *Staphylococcus aureus* invasion of bovine mammary epithelial cells. J Dairy Sci 1996; 79: 1021-1026.
39. Seral C, Barcia-Macay M, Migeot-Leclercq MP. Comparative activity of quinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and garenoxacin) against extracellular and intracellular infection by *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus* in J774 macrophages. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 511-517.
40. Moskowitz SM, Wiener-Kronish PW. Mechanism of bacterial virulence in pulmonary infections. Curr Opin Crit Care 2010; 16: 8-12.

Correspondencia:

**Carlos Alberto Castañón-Sánchez**

Subdirección de Enseñanza e Investigación.  
Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.  
Domicilio conocido s/n, Paraje El Tule,  
San Bartolo Coyotepec, 71256, Oaxaca.  
E-mail: carlos.ctn@gmail.com