



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



ORIGINAL

Correlación entre la detección de superantígenos y resistencia a oxacilina en aislamientos hospitalarios de *Staphylococcus aureus*



José-Ignacio Moncayo-Ortiz^{a,*}, Luisa-Fernanda Corredor-Arias^a,
Jenna-Samara Luligo-Espinal^b, Adalucy Álvarez-Aldana^a y Jorge-Javier Santacruz-Ibarra^a

^a Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Risaralda, Colombia

^b Centro de Biología Molecular y Biotecnología, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

Recibido el 26 de septiembre de 2014; aceptado el 20 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 29 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Staphylococcus aureus;
Superantígenos;
Enterotoxinas;
Staphylococcus aureus resistente a metilicina;
Staphylococcus aureus sensible a metilicina;
Oxacilina

Resumen

Objetivo: Establecer la correlación entre la detección de superantígenos (MSSA) y la susceptibilidad a oxacilina de *Staphylococcus aureus* (MRSA) en aislamientos hospitalarios.

Materiales y métodos: En 81 aislamientos de *Staphylococcus aureus* de origen hospitalario, la susceptibilidad a oxacilina se estableció por un sistema automatizado y la detección de 22 genes de superantígenos fue realizada mediante PCR individual y múltiple.

Resultados: La MRSA fue del 38,3%. Todos los aislamientos MRSA portaban uno o más genes de superantígenos; y el 92% de MSSA. El número de genotipos fue variable, pero un hallazgo relevante fue que el *cluster egc* solo fue detectado en MRSA (48,4%). Los genes no clásicos más detectados en MRSA fueron *sem* (53,1%) y *seg* (28,4%); y *sem* (37%) y *seq* (30,9%) para MSSA. El gen *sec* clásico (13,6%) fue más prevalente en MSSA, y en MRSA, los clásicos fueron de muy baja frecuencia. Para todos los genes, los genes *seg*, *sej*, *sen*, *seo* y *seq* mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los aislamientos MRSA y MSSA.

Conclusión: Este estudio no permitió sacar conclusiones concluyentes para establecer la relación entre la detección de superantígenos y la susceptibilidad a oxacilina (MRSA vs. MSSA). Aunque, el número de genotipos fue variable, la presencia del *cluster egc* solamente en aislamientos MRSA es un hallazgo interesante, y en posteriores estudios se podría determinar la importancia del *cluster egc*.

© 2014 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jimo@utp.edu.co (J.-I. Moncayo-Ortiz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.02.004>

0123-9392/© 2014 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Staphylococcus aureus;
 Superantigen;
 Enterotoxins;
 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*;
 Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*;
 Oxacillin

Correlation between detection of superantigens and oxacillin resistance of *Staphylococcus aureus* in hospital isolates

Abstract

Objective: To establish the relationship between the detection of superantigens (MSSA) and *Staphylococcus aureus* resistance to oxacillin in hospital isolates.

Material and methods: In 81 isolates of *Staphylococcus aureus* of hospital origin, an oxacillin susceptibility test was performed by an automated system and 22 superantigenic genes were obtained using single and multiplex PCR.

Results: The MRSA was 38.3%. All MRSA isolates carried one or more genes for superantigens and 92.0% of MSSA. The numbers of genotypes for the 2 groups were variable, but the most important finding was that the *egc cluster* was detected only in MRSA (48.4%). The non-classic genes more often detected in MRSA were *sem* (53.1%) and *seg* (28.4%); in MSSA they were *sem* (37.0%) and *seq* (30.9%). The gen classic *sec* (13.6%) was more prevalent in MSSA and in MRSA; the classic genes were very low in frequency. For all genes, the genes: *seg*, *sej*, *sen*, *seo* and *seq* showed statistically significant differences between MRSA and MSSA isolates.

Conclusion: This study did not reveal a clear relationship between the detection of superantigens and oxacillin susceptibility (MRSA vs. MSSA). Although the number of genotypes varied, the presence of *egc cluster* only in the MRSA isolate was an important finding. Further studies are needed to establish the importance of the *egc cluster*.

© 2014 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) es uno de los patógenos humanos más importantes capaz de causar un amplio rango de infecciones, como infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones intrahospitalarias, intoxicación alimentaria, y también produce otras enfermedades más severas como síndrome de choque tóxico, endocarditis, osteomielitis, meningitis y neumonía^{1,2}.

La patogenicidad de *S. aureus* es muy compleja, involucra numerosos productos bacterianos así como vías de regulación sofisticadas³. Han sido descritos muchos factores de virulencia, mecanismos de resistencia a los antibióticos, producción de exotoxinas y enzimas que contribuyen a la habilidad para colonizar y causar enfermedad^{1,2,4}.

En Colombia, al igual que en otros países a nivel mundial, *S. aureus* es una causa importante de infecciones intrahospitalarias; a nivel local, el Hospital Universitario San Jorge de Pereira, Risaralda, reporta datos epidemiológicos de aislamientos de *S. aureus* del 9-12% entre los años 2010-2012, siendo la segunda causa de infecciones hospitalarias después de *Escherichia coli*.

Una de las propiedades de algunos factores de virulencia es la superantigenicidad, la cual se refiere a la capacidad de activación entre un 5-20% de linfocitos T con una producción masiva de citocinas proinflamatorias y quimiocinas que pueden producir fiebre, hipotensión y otros desórdenes que incluyen un choque potencialmente letal^{1,5,6}, mientras que los antígenos convencionales solo activan un 0,01% de los linfocitos T. Los superantígenos incluyen enterotoxinas estafilocócicas clásicas y no clásicas (*staphylococcal enterotoxins [SE]*), la toxina del síndrome del choque tóxico y toxinas exfoliativas⁷. Varias enterotoxinas de *S. aureus* se incluyen en los serotipos clásicos SEA, SEB, SEC, SED y SEE. Sin embargo, técnicas moleculares han revelado

enterotoxinas estrechamente relacionadas (no clásicas) donde se incluyen SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEL, SEM, SEN, SEO, SEP, SER y SEU^{1,4}. Estos productos se han detectado en muestras de alimentos implicados en la intoxicación alimentaria y en muestras clínicas derivadas de pacientes infectados con *S. aureus*. Así, más de 20 genes de enterotoxinas han sido identificados junto a otras moléculas tipo enterotoxinas (*enterotoxin-like molecules [SEI]*) (SEA-SEIV) que conservan relaciones filogenéticas, estructura y secuencias²⁻⁴. Los superantígenos son codificados en plásmidos, bacteriófagos, islas de patogenicidad y en elementos genéticos móviles¹⁻⁴. Los genes que codifican algunas enterotoxinas están físicamente agrupados; 6 genes (*seg*, *sei*, *sem*, *sen*, *seo* y *seu*) están localizados en *egc* (*enterotoxin gene cluster*)⁵.

La virulencia y la resistencia antimicrobiana en las cepas de *S. aureus* lo ha convertido en un problema de salud pública. La reconocida multiresistencia de *S. aureus* está generando un serio problema de salud pública a la hora de abordar el tratamiento y manejo de las infecciones estafilocócicas. Los primeros antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus* fueron las penicilinas; la oxacilina y la meticilina fueron introducidas en la década de 1960, pero desafortunadamente a los pocos años las cepas de *S. aureus* se tornaron resistentes y fueron colectivamente denominados *S. aureus* meticilino resistentes (MRSA: *methicillin-resistant S. aureus*). Estas cepas portan el gen *mecA*, el cual se encuentra en un elemento genético móvil conocido como casete cromosómico estafilocócico *mec* (*SCCmec: staphylococcal cassette chromosome mec*).

El surgimiento de MRSA y otros antibióticos inicialmente ocurrió en los hospitales, y en tiempos más recientes han sido detectados circulando en la comunidad, aumentando la morbimortalidad en la población^{8,9}. A nivel mundial se

realiza un seguimiento epidemiológico de *S. aureus* resistente y lo mismo acontece en América Latina y Colombia donde existen muchos estudios relacionados con la resistencia a meticilina en *S. aureus*¹⁰⁻¹³.

Muchas de las cepas de *S. aureus*, especialmente MRSA, producen una o más exoproteínas estafilocócicas específicas, incluyendo superantígenos tipo enterotoxinas, toxina del síndrome del choque tóxico y toxinas exfoliativas^{7,8}.

Existen diferentes métodos convencionales y moleculares para la detección de aislamientos MRSA. Así, uno de los primeros métodos de rutina para establecer la resistencia a meticilina fue la utilización de técnicas de dilución o difusión en disco para la oxacilina¹⁴. En muchos hospitales del mundo, en los paneles de los sistemas automatizados para identificación y determinación de la susceptibilidad antimicrobiana se incluye la susceptibilidad a oxacilina/cefotina¹⁴⁻¹⁶. En el caso del Hospital Universitario San Jorge de Pereira para la recolección de los aislamientos incluidos en el estudio se utilizó el sistema automatizado *WalkAway/Microscan*® (Dade Behring) incluyendo a la oxacilina.

La escasa información disponible en Colombia acerca del grado de variabilidad genética de los genes que codifican superantígenos con respecto a la susceptibilidad a oxacilina nos permitió plantear para nuestro medio una posible correlación entre el perfil genético de los superantígenos con la susceptibilidad a la oxacilina, considerando este método como patrón convencional de resistencia a meticilina (MRSA).

Materiales y métodos

Aislamientos bacterianos

En el período comprendido entre 2010 y 2012 se recolectó un total de 81 aislamientos de *S. aureus* del Hospital Universitario San Jorge de la ciudad de Pereira, Departamento de Risaralda, Colombia.

La identificación de los aislados clínicos y la susceptibilidad antibiótica fueron realizadas por el sistema automatizado *WalkAway/Microscan*® (Dade Behring) en el Hospital Universitario San Jorge, y confirmados por la PCR utilizando la pareja de iniciadores: Sa442-1 5'-AAT CTT TGT CGG TAC ACG ATA TTC TTC ACG -3' y Sa442-2 5'-CGT AAT GAG ATT TCA GTA GAT AAT ACA ACA -3', que amplificó una porción del gen específico de especie Sa442 de *S. aureus*¹⁷.

Clasificación de los aislamientos de *Staphylococcus aureus*

Los 81 aislamientos se clasificaron de acuerdo al tipo de muestra clínica (sangre, secreciones y otros). Para determinar la presencia de aislamientos resistentes a meticilina (MRSA) y sensibles a meticilina (MSRSA: *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*) se utilizó la susceptibilidad a oxacilina, puesto que el sistema automatizado *WalkAway/Microscan*® no determinó la susceptibilidad a cefotina; y el origen hospitalario (HA: *hospita-acquired*) o de la comunidad (CA: *community-acquired*) fue establecido por el Hospital Universitario San Jorge.

Extracción de ADN

La extracción del ADN genómico se estandarizó por el método *cetyltrimethylammonium bromide* con lisostafina y la metodología descrita por Johnson et al.¹⁸. El ADN extraído se almacenó a -20 °C en alícuotas de 20 ng/μl, para su posterior amplificación por la PCR.

Identificación de los genes que codifican superantígenos

Los 81 aislamientos se examinaron para detectar 22 genes de superantígenos, clasificados como genes de enterotoxinas clásicas: *sea* a *see*; gen de la toxina del síndrome de choque tóxico: *tsst-1*; genes de enterotoxinas no clásicas: *seg* a *ser* y *seu*; y los genes de las toxinas exfoliativas: *eta*, *etb* y *etd*, mediante el método de la PCR individual o múltiple. Se utilizaron 5 cepas de referencia como control positivo que contienen uno o más genes de los superantígenos: ATCC 700699, ATCC BAA-1707, ATCC 13565, ATCC 13566 y ATCC 19095 (FRI137). Los controles negativos fueron *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Finalmente, se utilizó agua destilada estéril como control negativo de la reacción.

Las secuencias de nucleótidos para todos los iniciadores usados en este estudio y sus respectivos productos de amplificación han sido reportados previamente en la literatura¹⁹⁻²². Se realizaron 2 series de PCR múltiple para detectar los genes de las enterotoxinas clásicas (genes *sea* a *see*), la toxina del síndrome de choque tóxico (gen *tsst-1*) y las toxinas exfoliativas (genes *eta* y *etb*). La primera PCR múltiple detectó los genes de enterotoxinas *sea* a *see* y la segunda serie incluyó los genes de las toxinas exfoliativas *eta* y *etb* con la *tsst-1* siguiendo la metodología descrita por Mehrotra, et al.¹⁹.

Para detectar los genes de las enterotoxinas no clásicas *seg* a *ser* y *seu*, y la toxina exfoliativa *etd* se realizaron PCR individuales; las parejas de iniciadores se describen en artículos previamente publicados¹⁹⁻²². Los controles positivos y negativos fueron los mismos descritos anteriormente. Los parámetros de amplificación de las PCR fueron previamente descritos por Omoe et al.²⁰.

La detección y análisis de todos los productos amplificados se realizó por electroforesis en gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio.

Análisis estadístico

Se elaboraron tablas de contingencia y se analizaron diferentes correlaciones entre la presencia o ausencia de genes de los superantígenos frente a la susceptibilidad a la oxacilina, tipo de muestra clínica y el origen del aislamiento de *S. aureus* hospitalario o comunitario. Se aplicó la prueba exacta de Fisher y se consideraron estadísticamente significativos los valores de probabilidad ($p \leq 0,05$) con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Todos los aislamientos de *S. aureus* identificados por el sistema automatizado *WalkAway/Microscan*® fueron confirmados por amplificación de 108 pb del gen Sa442 (100%).

Tabla 1 Correlación total entre susceptibilidad a oxacilina frente a genes superantígenos

Susceptibilidad/SAg	SAg ⁺ (%)	SAg ⁻ (%)	Total
MSSA	46 (56,8)	4 (4,9)	50 (61,7)
MRSA	31 (38,3)	0 (0)	31 (38,3)
Total	77 (95,1)	4 (4,9)	81 (100)

p=0,1384.

La distribución de los aislamientos según el género fue del 48,1% (39/81) para género masculino y del 51,9% (42/81) para género femenino.

La prevalencia de los 22 genes detectados por la PCR en los 81 aislamientos de *S. aureus* fue del 95,1% (77/81) y en el 4,9% (4/81) no se detectó ningún gen.

La sensibilidad a oxacilina fue del 61,7% (50/81) para aislamientos MSSA, y la resistencia del 38,3% (31/81) para aislamientos MRSA. Todos los aislamientos MRSA (100%) portaban uno o más genes de superantígenos; y en el 92% de los MSSA. El número de genotipos para los 2 grupos fue variable, pero un hallazgo relevante fue que el *cluster egc* (genotipo *gimnou*) solo fue detectado en MRSA (48,4%). A nivel de detección de genes individuales, los más detectados en MRSA fueron *sem* (53,1%) y *seg* (28,4%); y para MSSA fueron *sem* (37%) y *seq* (30,9%). El gen *sec* (13,6%) fue más prevalente en MSSA, y en los MRSA se detectaron los clásicos con muy baja frecuencia.

En la **tabla 1** se muestran los resultados de la correlación total de la detección o no de los superantígenos y la susceptibilidad a oxacilina; no hubo diferencia estadística significativa (p=0,1384).

Al comparar la susceptibilidad de la oxacilina frente al tipo de espécimen clínico, la resistencia en aislamientos de sangre fue del 6,2% (5/81), en secreciones del 19,8% (16/81) y en otros del 12,4% (10/81). Los aislamientos sensibles a oxacilina en sangre fueron del 22,2% (18/81), en secreciones

del 28,4% (23/81) y en otros del 11,1% (9/81), con diferencia estadísticamente significativa (p=0,002).

En la **tabla 2** se muestran los resultados de las correlaciones entre la detección de superantígenos clásicos, toxina del síndrome del choque tóxico, superantígenos no clásicos y superantígenos de las toxinas exfoliativas frente a la susceptibilidad a oxacilina. El análisis estadístico mostró significación únicamente cuando se correlacionó con los superantígenos clásicos (p=0,0029); los demás análisis no mostraron diferencias significativas.

El análisis estadístico de los resultados para los 22 genes analizados frente a la susceptibilidad a la oxacilina mostró que los genes *seg*, *sej*, *sen*, *seo*, *seq* y *sec* tuvieron diferencias estadísticas significativas entre los 2 grupos de aislamientos (MRSA vs. MSSA).

La distribución de la susceptibilidad a oxacilina en aislamientos HA y CA indicó que la resistencia fue mayor en los aislamientos HA (28,4%) que en los CA (9,8%) con diferencia estadísticamente significativa (p=0,0002).

La comparación de la susceptibilidad a oxacilina y la detección de los superantígenos en los aislamientos de origen hospitalario y comunitario se muestran en la **tabla 3**. Los análisis estadísticos indicaron que solamente en los HA resistentes (HA-R) mostraron diferencia estadísticamente significativa (53,9% vs. 5,1%) con p=0,0001.

Discusión

El *S. aureus* es un patógeno versátil capaz de causar muchos procesos infecciosos de alta morbimortalidad debido a la combinación de factores de virulencia mediada por toxinas, invasibilidad y resistencia antimicrobiana^{23,24}.

La resistencia fenotípica a la meticilina se determina utilizando el antibiótico oxacilina y/o cefoxitina, por lo que se ha sugerido que estas cepas deberían llamarse *S. aureus* resistentes a oxacilina («oxacillin-resistant

Tabla 2 Correlación entre susceptibilidad a oxacilina frente a genes superantígenos: clásicos, *tsst-1*, no clásicos y toxinas exfoliativas

Genes	Clásicos (%)		<i>tsst-1</i> (%)		No clásicos (%)		Toxinas exfoliativas (%)	
	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA
SAg ⁺	22 (27,2)	04 (4,9)	04 (4,9)	01 (1,2)	46 (56,8)	31 (38,3)	19 (23,5)	17 (21)
SAg ⁻	28 (34,6)	27 (33,3)	46 (56,8)	30 (37)	04 (4,9)	0 (0)	31 (38,3)	14 (17,3)
p	0,0029	0,3613	0,1384	0,1052				

Tabla 3 Correlación entre la susceptibilidad a oxacilina frente a genes de superantígenos clásicos en aislamientos de origen hospitalario o comunitario

SAg/Aislamiento	CA-S (%)	CA-R (%)	Total CA	HA-S (%)	HA-R (%)	Total HA
SAg+	10 (23,8)	1(2,4)	11	12 (30,8)	2 (5,1)	14
SAg-	24 (57,2)	7(16,6)	31	4 (10,3)	21(53,8)	25
Total	34	8	42	16	23	39

CA-R: comunitario resistente; CA-S: comunitario sensible; HA-R: hospitalario resistente; HA-S: hospitalario sensible.

S. aureus», ORSA); sin embargo, es aceptado universalmente denominarlas cepas MRSA¹⁴⁻¹⁶. El estudio estableció que el 38,3% eran resistentes a oxacilina (MRSA) y el 61,7% sensibles a oxacilina (MSSA). La resistencia a nivel mundial es variable entre los países y aun a nivel regional o local; en Europa de acuerdo al reporte del *European Centre for Disease Prevention and Control*, en el año 2011, la ocurrencia de MRSA fue estable o aun en decrecimiento en varios de los países europeos. El porcentaje de MRSA del 25% permaneció en 8 de los 28 que hicieron el reporte de aislamientos MRSA para el año 2011; el promedio fue de 38,3%, siendo el de menor prevalencia Noruega (0,3%) y el de mayor prevalencia Portugal (54,6%)²⁵. En Colombia, para el 2006 fue reportada una frecuencia de MRSA del 47% con variaciones entre diferentes regiones^{9,26,27}. La frecuencia de nuestro estudio es muy similar a la reportada en otras regiones de Colombia y Europa.

Adicionalmente a la resistencia de *S. aureus* a meticilina, varios reportes recientemente han analizado la prevalencia de los genes de superantígenos en aislamientos MRSA y MSSA. Sila et al.²⁸ encontraron 7 genes más frecuentemente detectados en MRSA (*sea*, *seb*, *sed*, *seg*, *sei*, *sej* y *eta*), y para MSSA los genes *pvl*, *tsst-1* y *sec*; el análisis estadístico de la frecuencia de comparación entre los 2 grupos (MRSA y MSSA) mostró diferencia significativa en la detección de los genes *seg* y *sei*. En nuestro estudio no fue posible ratificar este encuentro, puesto que los genes de enterotoxinas no clásicas más frecuentes fueron *seg*, *sei*, *sen*, *seo* y *seu* para MRSA, y para MSSA fueron *seh*, *sej*, *sek*, *sel*, *sem* y *seq*. Los genes clásicos fueron más frecuentes en MSSA que en MRSA, resultados comparables a los de Sila et al.²⁸. Existen en la literatura diferentes combinaciones de genes, lo cual no permite sacar un patrón característico de superantígenos que caractericen a uno u otro grupo de aislamientos (MRSA vs. MSSA).

Los genes que codifican enterotoxinas no clásicas que mostraron diferencia significativa fueron: *seg*, *sei*, *sen*, *seu* y *seo*, pero para el total de genes no clásicos no hubo diferencia significativa. En cuanto a los genes de enterotoxinas clásicas, solo hubo diferencia significativa para el gen *sec*, y también existió diferencia significativa para el total de clásicas. Para los genes *tsst-1* y las toxinas exfoliativas no hubo diferencia significativa. Lo anterior demuestra que, al igual que ha ocurrido con otros estudios, hasta ahora la correlación de la resistencia a oxacilina y la enterotoxigenicidad de *S. aureus* no ha sido claramente apoyada por los resultados publicados²⁴. La única excepción a lo anterior es el papel de la resistencia a los antimicrobianos en la patogenicidad de *S. aureus* productor de enterotoxinas, que ha sido revelado bajo condiciones específicas como es el caso del desarrollo de diarrea asociada a antibióticos. La alteración de flora intestinal por la terapia antibiótica parece ser importante para la expresión de propiedades patogénicas de MRSA intestinal, capaz de sobrevivir en presencia de los antimicrobianos. Desde el punto de vista clínico, la severidad es mayor en los pacientes con diarrea asociada a antibióticos colonizados con MRSA enterotoxigénicos que en aquellos que sufren diarrea no asociada a antibióticos con MRSA o colonizados con MRSA no toxigénicos²⁹.

En cuanto a la relación de resistencia a meticilina, la detección de los genes de superantígenos y el origen hospitalario o comunitario de los aislamientos de *S. aureus*,

se evidenció que los genes *seg*, *seu*, *sec* y *sea* mostraron diferencia significativa dentro de los aislamientos HA, pero no hubo diferencias significativas en ninguno de los genes analizados para aislamientos CA. La anterior evidencia no establece si algunos de los genes detectados confieren especiales características de virulencia a los aislamientos HA-MRSA.

La detección del *cluster egc* únicamente en los aislamientos de MRSA en este estudio estaría en oposición a que la prevalencia del *cluster egc* en *S. aureus* es negativamente correlacionada con la severidad de la infección^{5,30}. Lo anterior aumenta la controversia de la importancia del *cluster egc* en la virulencia del *S. aureus*, lo cual requiere hacer estudios comparativos entre aislamientos de diferentes orígenes (hospitalarios, comunitarios, portadores, etc.).

Conclusiones

La resistencia a meticilina (MRSA) por método fenotípico estableció que la prevalencia está acorde con la reportada en otros estudios. La presencia de superantígenos en MRSA no permite establecer un patrón claramente definido con respecto a MSSA. Sin embargo, aunque el número de genotipos para los 2 grupos de aislamientos fue variable, el hallazgo relevante del *cluster egc* (genotipo *gimnou*) en los aislamientos MRSA hace necesarios estudios adicionales de su verdadero impacto en la virulencia de *S. aureus*.

La relación entre resistencia a oxacilina, la detección de los genes de superantígenos y el origen hospitalario o comunitario de los aislamientos de *S. aureus* permitió establecer que algunos de los genes detectados mostraron diferencias significativas en los aislamientos MRSA pero no en MSSA.

Los resultados obtenidos en este estudio no permiten sacar conclusiones precisas para establecer la relación entre la detección de superantígenos y la susceptibilidad a oxacilina. Por ello se hace necesario continuar investigando este tipo de relaciones y poder finalmente establecer la verdadera asociación entre estos parámetros.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Recursos de la convocatoria interna de la Universidad Tecnológica de Pereira Risaralda Colombia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

El grupo investigador expresa los más sinceros agradecimientos a la Universidad Tecnológica de Pereira, por su generosa colaboración en el financiamiento y apoyo durante el desarrollo de la investigación y al grupo de bacteriólogas y directivas del Hospital Universitario San Jorge, E.S.E. Pereira por la donación de los aislamientos de *S. aureus*.

Bibliografía

- Larkin EA, Carman RJ, Krakauer T, Stiles BG. *Staphylococcus aureus*: The toxic presence of a pathogen extraordinaire. *Curr Med Chem*. 2009;16:4003–19.
- Principato M, Qian BF. Staphylococcal enterotoxins in the etiopathogenesis of mucosal autoimmunity within the gastrointestinal tract. *Toxins (Basel)*. 2014;6:1471–89.
- Hennekinne JA, Ostyn A, Guillier F, Herbin S, Pruffer AL, Dragacci S. How should staphylococcal food poisoning outbreaks be characterized? *Toxins (Basel)*. 2010;2:2106–16.
- Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Staphylococcal enterotoxins. *Toxins (Basel)*. 2010;2:2177–97.
- Van Berlkum A, Melles D, Sijnders S, van Leeuwen W, Wertheim H, Nouwen J, et al. Clonal distribution and differential occurrence of the enterotoxin gene cluster, *egc*, in carriage- versus bacteremia-associated isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1555–7.
- François P, Scherl A, Hochstrasser D, Schrenzel J. Proteomic approaches to study *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *J Proteomics*. 2010;73:701–8.
- Varshney AK, Mediavilla JR, Robiou N, Guh A, Wang X, Gialanella P, et al. Diverse enterotoxin gene profiles among clonal complexes of *Staphylococcus aureus* isolates from the Bronx, New York. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75:6839–49.
- Holtfreter S, Grumann D, Schmutte M, Nguyen H, Eichler P, Strommenger B, et al. Clonal distribution of superantigen genes in clinical *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2669–80.
- Dong-Liang H, Omoe K, Inoue F, Kasai T, Yasujima M, Shinagawa K, et al. Comparative prevalence of superantigenic toxin genes in methicillin-resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* isolates. *J Med Microbiol*. 2008;57:1106–12.
- Guzmán-Blanco M, Mejía C, Isturiz R, Álvarez C, Bavestrello L, Gotuzzo E, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:304–8.
- Rodríguez-Noriega E, Seas C, Guzmán-Blanco M, Mejía C, Álvarez C, Bavestrello L, et al. Evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e560–6.
- Buitrago G, Cortés JA, Castillo JS, Leal AL, Sánchez R, Álvarez CA, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Community-acquired phenotype spread in hospitals in Bogotá, Colombia. Abstract n.º P1438. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14 Suppl 7:S411.
- Cruz C, Moreno J, Renzoni A, Hidalgo M, Reyes J, Schrenzel J, et al. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Colombian hospitals over 7 years (1996–2003): Emergence of a new dominant clone. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:457–62.
- Marlowe ME, Bankowski MJ. Conventional and molecular methods for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2011;49 Suppl:S53–6.
- Barry AL, Jones RN. Reliability of high-content disks and modified broth dilution tests for detecting staphylococcal resistance to the penicillinase-resistant penicillins. *J Clin Microbiol*. 1987;25:1897–901.
- Swenson JM, Tenover FC, the Cefoxitin Disk Study Group. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of *mecA* in *Staphylococcus* spp. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3818–23.
- Martineau F, Picard JR, Roy PR, Ouellette M, Bergeron MG. Species-specific and ubiquitous-DNA-based assays for rapid identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 1998;36:618–23.
- Johnson WM, Tyler SD, Ewan EP, Pollard DR, Rozee KR. Detection of genes for enterotoxins, exfoliative toxins, and toxic shock syndrome toxin 1 in *Staphylococcus aureus* by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1991;29:426–30.
- Mehrotra M, Wang G, Johnson WM. Multiplex PCR for detection of genes for *Staphylococcus aureus* enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1032–5.
- Omoe K, Hu DL, Takahashi-Omoe H, Nakane A, Shinagawa K. Comprehensive analysis of classical and newly described staphylococcal superantigenic toxin genes in *Staphylococcus aureus* isolates. *FEMS Microbiol Letters*. 2005;246:191–8.
- Chiang YC, Liao WW, Fan CM, Pai WY, Chiou CS, Tsen HY. PCR detection of staphylococcal enterotoxins (SEs) N, O, P, Q, R, U, and survey of SE types in *Staphylococcus aureus* isolates from food-poisoning cases in Taiwan. *Int J Food Microbiol*. 2008;121:66–73.
- Ruzickova V, Voller J, Pantůček R, Petráš P, Doškař J. Multiplex PCR for detection of three exfoliative toxin serotype genes in *Staphylococcus aureus*. *Folia Microbiol*. 2005;50:499–502.
- Cercenado E, Ruiz de Gopeguib E. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:19–24.
- Ortega E, Abriouel H, Lucas R, Galvez A. Multiple roles of *Staphylococcus aureus* enterotoxins: Pathogenicity, superantigenic activity, and correlation to antibiotic resistance. *Toxins (Basels)*. 2010;2:2117–31.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data 2013 [acceso 15 Sep 2014]. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx
- Cortés J, Gómez C, Cuervo S, Leal A, GREBO. Implicaciones en salud pública de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad en Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2007;9:448–54.
- Pérez N, Pavas N, Rodríguez E. Resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos en un hospital de la Orinoquia colombiana. 2010;14:167–73.
- Sila J, Sauer P, Kolar M. Comparison of the prevalence of genes coding for enterotoxins, exfoliatins, panton-valentine leukocidin and *tsst-1* between methicillin-resistant and methicillin-susceptible isolates of *Staphylococcus aureus* at the University Hospital in Olomouc. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2009;153:215–8.
- Boyce JM, Havill NL. Nosocomial antibiotic-associated diarrhea associated with enterotoxin-producing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1828–34.
- Ferry T, Thomas D, Genestier A-L, Bes M, Lina G, Vandenesch F, et al. Comparative prevalence of superantigen genes in *Staphylococcus aureus* isolates causing sepsis with and without septic shock. *Clin Infect Dis*. 2005;41:771–7.