



Red de Investigación Estudiantil de la Universidad del Zulia
Revista Venezolana de Investigación Estudiantil

REDIELUZ

Sembrando la investigación estudiantil

Vol. 12 Nº 2
Julio-Diciembre 2022



ISSN: 2244-7334
Depósito Legal: pp201102ZU3769



VAC

Universidad del Zulia
Vicerrectorado Académico

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE AISLADO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospitalized patients

Carmen Ullauri González, Loydi Zamora Gutiérrez, Daniela Ruiz Ruiz

Universidad Nacional de Loja, Facultad de la Salud Humana, Carrera de Laboratorio Clínico. Ecuador.

ORCID: 0000-0002-8555-7996

carmen80_2000@yahoo.es

RESUMEN

La resistencia a metilina y macrólidos en *Staphylococcus aureus*, pone en riesgo la eficacia del tratamiento antibiótico, convirtiéndose en un problema de salud pública; el objetivo de la investigación fue caracterizar desde el punto de vista molecular, cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina y aislada de pacientes hospitalizados. El estudio fue descriptivo, transversal, la identificación y determinación de la susceptibilidad antimicrobiana se realizó por métodos automatizados en el equipo Vitek 2 Compact de BioMérieux, el tamizaje fenotípico para la detección de metilina resistencia y D- test se llevó a cabo, según, las normas estandarizadas del manual M100 S20, del Clinical and Laboratory Standards Institute, mientras que la genotipación, se hizo por reacción en cadena de la polimerasa convencional. Se aislaron 57 cepas de *S. aureus* de pacientes hospitalizados en el Hospital General Isidro Ayora de Loja - Ecuador, durante 2019. El 50,88% (n=29) de las cepas, fueron resistentes a metilina y de éstas el 27,6% (n=8) presentó resistencia inducible a clindamicina. Los genes prevalentes de resistencia fueron *mecA* (100%) para metilina y *ermC* (87,5%) para clindamicina. En las cepas que presentaron multiresistencia, el tratamiento se vería limitado a otras familias de antibióticos, aumentando la toxicidad y el costo del tratamiento.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, farmacoresistencia bacteriana, macrólidos, lincosamidas.

ABSTRACT

The resistance to methicillin and macrolides in *Staphylococcus aureus* endangers the efficacy of antibiotic treatment, thus becoming a public health problem; the objective of this study was to characterize from the molecular point of view strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and isolated from hospitalized patients. This was a descriptive and cross-sectional study, the identification and determination of antimicrobial susceptibility was made by automated methods on the BioMérieux 2 Vitek Compact equipment, phenotypic screening for the detection of methicillin resistance and D-test was carried out according to the standardized norms of the manual M100 S20 of the Clinical and Laboratory Standards Institute, genotyping was carried out by conventional polymerase chain reaction. The following results were obtained, 57 strains were isolated of which 50.88% (n = 29) were resistant to methicillin and of these same strains 27.6% (n = 8) presented inducible resistance to clindamycin. The prevalent resistance genes were *mecA* (100%) for methicillin and *ermC* (87.5%) for clindamycin. In the strains that presented multiresistance, the treatment would be limited to other families of antibiotics, increasing the toxicity and the cost of the treatment.

Keywords: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, drug resistance, bacterial, macrolides, lincosamides.

Recibido: 22-04-2022 Aceptado: 10-06-2022

INTRODUCCIÓN

Las especies de *Staphylococcus* spp., son patógenos oportunistas que tienen una gran capacidad para adaptarse al medio en el que habitan; dentro de este género destaca el *Staphylococcus aureus*, microorganismo, que puede formar parte de la microbiota humano de la piel y mucosas, pero que también, representa el patógeno más común en el ambiente hospitalario, causando un amplio rango de infecciones nosocomiales, ya sea en piel, huesos y mucosas e incluso infecciones sistémicas como bacteriemias y endocarditis (Castro *et al.*, 2018).

El *Staphylococcus aureus*, puede desarrollar diversos mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. En 1940 se introdujo a la penicilina como tratamiento, sin embargo, al poco tiempo y hasta la actualidad, se ha descrito la capacidad de esta bacteria para producir mecanismos de resistencia a una o varias familias de antimicrobianos, lo que complica el tratamiento y contribuye al aumento de la mortalidad, las cepas de *S. aureus*, productoras de resistencia a meticilina, tienen resistencia intrínseca a todos los demás betalactámicos, incluyendo cefalosporinas y carbapenémicos (Martínez *et al.*, 2017; Toasa *et al.*, 2020).

La resistencia a meticilina se debe a la excesiva producción de PBP2a, una proteína de unión a penicilina (PBP), que posee una baja afinidad por los antibióticos b-lactámicos, la cual, está codificada por el gen *mecA*. La evolución ha dado origen a cepas que expresan la PBP2a, constitutivamente como el complejo *mec* de clases B y C, así como también, cepas que lo expresan solo bajo inducción por un betalactámicos, como es el complejo *mec* de clase A. (Aguayo, 2018). Se ha descrito al gen *mecA*, como un marcador molecular adecuado en la determinación de resistencia a meticilina en todos los estafilococos (Castellano *et al.*, 2012)

La resistencia a macrólidos, puede ser debido a varios mecanismos y entre ellos, los dos más importantes son la expulsión activa, la cual, está mediada por los genes *msrA* y la metilación del ribosoma, codificada por los genes *erm*. El mecanismo de eflujo ocasiona resistencia a los macrólidos y a las estreptograminas B; pero no a lincosamidas. La metilación ribosomal confiere resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B, conocido como fenotipo MIsB. En estafilococos, los genes *ermA*, *ermB* y *ermC* son responsables por este fenotipo de resistencia cruzada, controlando la

metilación del sitio de enlace de adenosina 2058 (A2058) del ARNr 23S (Díaz *et al.*, 2019; Gómez *et al.*, 2016).

En 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS), publica las problemáticas más serias con relación a los patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos, presentando una lista de 12 familias de bacterias peligrosas para la salud humana, dividiéndolas en tres categorías de prioridad de acuerdo a la urgencia en que se necesitan los nuevos antibióticos; en la cual *S. aureus* resistente a la meticilina, se ubica dentro de la lista con prioridad 2 o, elevada, ya que, demuestra una farmacorresistencia creciente (OMS, 2020; Toasa *et al.*, 2020).

El predominio de SARM, varía, según, el área geográfica, por ejemplo, Europa tiene un número inferior de MRSA por debajo del 5% en los países nórdicos: Dinamarca, Holanda, Suecia y Noruega, mientras que, en España, Italia, Portugal y Grecia, la prevalencia es mayor y se sitúa entre el 25 y el 50%. La notable diferencia se puede atribuir a las prácticas utilizadas en el control de infecciones y el uso de antibióticos por cada país; en América del Norte y Central, Estados Unidos y México, reportan frecuencias entre el 25% y 50%, mientras que, en América Latina, aún se tienen recursos limitados para la vigilancia epidemiológica, sin embargo, algunos estudios reportan la incidencia en países como: Ecuador, Colombia, Argentina y Paraguay entre el 25% y 50%, a diferencia de Uruguay, Guatemala, Chile y Perú, que indican tasas mayores o iguales al 50% (Aucay y Cárdenas, 2020); (Lee *et al.*, 2018).

El desarrollo de la infección por *S. aureus*, está mediado por la interacción entre factores ambientales, virulencia bacteriana y propiedades clínicas de los hospedadores, donde el papel de los factores ambientales está determinado por el contacto con el sistema de salud; factor que podría ser rectificado con la implementación de control de medidas de higiene, sin embargo, los factores genéticos serían no modificables (Mayorga *et al.*, 2020). El objetivo fue caracterizar, desde el punto de vista molecular, las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina y aislada de pacientes hospitalizados, en un Hospital de segundo nivel de complejidad ubicado en el sur ecuatoriano.

METODOLOGÍA

El estudio fue de tipo descriptivo y transversal, realizado en el Hospital Isidro Ayora de Loja, Ecuador, cuenta con 255 camas y recibe la referencia de los pacientes del nivel 1 de atención. Se trabajó con todas las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de 57 pacientes hospitalizados, durante el año 2019; de estas cepas, 29 constituyeron la muestra para determinar los genes de resistencia a betalactámicos, macrólidos y lincosamidas.

La identificación bacteriana y la susceptibilidad antimicrobiana, se realizó en el equipo VITEK 2 Compact de BioMérieux, y las cepas se mantuvieron congeladas en crioperlas hasta finalizar la recolección, luego, se procesó la parte fenotípica y molecular en el Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Nacional de Loja.

Los criterios de inclusión que se tomaron en cuenta para la selección de las cepas, fueron que éstas provinieran de pacientes hospitalizados a quienes se les había realizado un pedido médico de cultivo y antibiograma, se excluyeron las ce-

pas provenientes de pacientes ambulatorios. Una vez recuperadas las cepas, se realizó el tamizaje de meticilino resistencia con discos de cefoxitina (30:ug) y el test D, utilizando discos de eritromicina (15 µg) y clindamicina (2 µg) de acuerdo al método estandarizado en el Manual M100 S20, del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2020), mientras que, como control de calidad negativo, se empleó la cepa *S. aureus* ATCC® 25923.

En la extracción del ADN, se utilizó el kit de extracción de ADN genómico AccuPrep®, para las bacterias grampositivas, se preparó un tampón de lisis utilizando Tris-HCl 1M (pH 8.0), EDTA sódico 1M y Tritón al 2% ® X-100 y, para evaluar la calidad del ADN extraído, se usó el equipo espectrofotómetro NanoDrop.

La detección genotípica, se realizó a través de reacción en cadena de la polimerasa convencional (PCR). Se usó primers para *mecA*, *mecC1*, *mecC2*, *ermA*, *ermB* y *ermC*. de acuerdo a lo descrito en la Tabla 1. Los productos de PCR se visualizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,5%.

Tabla 1. Secuencia de primers usados para la identificación de los genes *mecA*, *mecC* y *erm* en las cepas *S. aureus* aisladas

Oligonucleótido	Secuencia	bp
<i>mecA_fw</i>	5' – GTAGAAATGACTGAACGTCCGAT – 3'	310
<i>mecA_rev</i>	5' – CCAATTCCACATTGTTTCGGTCT – 3'	
<i>mecC1_fw</i>	5' – TGAACGAAGCAACAGTACACC – 3'	238
<i>mecC1_rev</i>	5' – GATCTTTTCCGTTTTTCAGCCT – 3'	
<i>mecC2_fw</i>	5' – CCCGAATTATTGGTAAATCTGGC – 3'	163
<i>mecC2_rev</i>	5' – GCATTATAGCTGGCCATCCC – 3'	
<i>ermA_fw</i>	5' – TATCTTATCGTTGACAAGGGATT – 3'	139
<i>ermA_rev</i>	5' – CTACACTTGGCTTAGGATGAAA – 3'	
<i>ermB_fw</i>	5' – CTATCTGATTGTTGAAGAAGGATT – 3'	142
<i>ermB_rev</i>	5' – GTTTACTCTTGGTTTAGCATGAAA – 3'	
<i>ermC_fw</i>	5' – CTTGTTGATCACGATAATTTCC – 3'	190
<i>ermC_rev</i>	5' – ATCTTTTAGCAAACCCGTATTC – 3'	

Fuente: Ullauri, Zamora y Ruiz Ruiz (2019)

Las condiciones de reacción para los genes *mecA*, *mecC1* y *mecC2* fueron: 1 ciclo de predesnaturalización 95° por 5'; 35 ciclos de desnaturalización 95° por 45'', alineamiento 50° por 45'', extensión 72° por 1' y un ciclo para la extensión final a 72° por 2'. Mientras que, las condiciones para la identificación de los genes *erm* fueron 1 ciclo de predesnaturalización 96° por 5'; 35 ciclos de desnaturalización 95° por 20'', alineamiento 55° por 30'', extensión 72° por 30'' y un ciclo para la extensión final a 72° por 5'.

En la recolección de información se usaron registros de datos y fotografías, y para la tabulación, se utilizaron tablas y gráficos con herramientas de estadística descriptiva. Durante el desarrollo de la investigación, se respetó la confidencialidad de los participantes, quienes firmaron el consentimiento informado como requisito para la hospitalización y los resultados se emplearon con fines académicos y científicos.

RESULTADOS

De las 57 cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes hospitalizados, 29 presentaron resistencia a meticilina. Esto último, evidencia un predominio de este mecanismo de resistencia del 50,88%, de forma que, en más de la mitad de infecciones causadas por este agente, el tratamiento con betalactámicos no sería eficaz.

De acuerdo a la distribución de las cepas de *S. aureus* y según, las áreas de hospitalización, se nota que, a excepción de Neonatología y de la unidad de quemados, los aislamientos de *S. aureus* meticilino resistentes predominan. Así también, en el área de Pediatría y de Medicina Interna, donde constituyen el 66,7% y 56,2% de los aislados respectivamente, Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de las cepas de *Staphylococcus aureus* según las áreas del servicio de hospitalización del Hospital Isidro Ayora de Loja - Ecuador. 2019

MICROORGANISMO	ÁREAS DE HOSPITALIZACIÓN															
	Medicina		Interna		Cirugía		Pediatría		Unidad de cuidados intensivos		Neonatología		Unidad de Quemados		Total General	
	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%		
SASM	7	43,8	8	47,0	3	33,3	5	50,0	3	100,0	2	100,0	28	49,1		
SARM	9	56,2	9	53,0	6	66,7	5	50,0	0	0	0	0	29	50,9		
TOTAL	16	100,0	17	100,0	9	100,0	10	100,0	3	100,0	2	100,0	57	100		

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. F: Frecuencia. %: Porcentaje.

Fuente: Ullauri, Zamora y Ruiz Ruiz (2019)

De las cepas SARM, el 27,6% que corresponden a 8 cepas, presentaron también, resistencia inducible a clindamicina de forma que, tampoco podrán ser usados en el tratamiento los antibióticos macrólidos ni lincosamidas. El 100% de los genes que causaron la meticilino resistencia fueron del tipo *mecA*, Figura 1., mientras que, el 87,5% de las cepas que presentaron resistencia inducible a clindamicina, lo hicieron por la presencia del gen *ermC*; el 12,5% restante, expresó el gen *ermB*, y finalmente el gen *ermA*, no se identificó en ninguna cepa.



Figura 1. Gen *mecA* en *Staphylococcus aureus* aislados de muestras de pacientes hospitalizados.

Fuente: Ullauri, Zamora y Ruiz Ruiz (2019)

En la Figura 1 se aprecia que, desde los carriles 16 hasta el 31, se muestra una banda que corresponde a la amplificación del gen *mecA* (310pb). El carril P es un control positivo, mientras que el carril N es un control negativo; por su parte, el carril MP es el marcador de peso molecular.

DISCUSIÓN

Las infecciones hospitalarias, son problema de salud pública que acarrear consecuencias epidemiológicas y económicas con altas tasas de mortalidad y morbilidad. Es bien sabido que, la incidencia de *S. aureus* y su variedad resistente a la meticilina varía, según, el área geográfica; a pesar de ello, los recursos para monitorear la epidemiología del SARM en América Latina, siguen siendo limitados. Por tanto, el interés de este microorganismo está dado por su alta frecuencia, y su resistencia a diferentes fármacos (Cervantes *et al.*, 2014; Martínez *et al.*, 2017).

En la presente investigación, se analizaron 57 cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes hospitalizados durante el 2019, de las cuales 50,88% fueron resistentes a meticilina y el 27,6% de las mismas, también fueron resistentes a macrólidos y lincosamidas. Esta información concuerda con otras investigaciones como la realizada por Togneri *et al.* (2017) en la cual menciona que la frecuencia de SARM fue del 50%.

Por su parte, Castro *et al.* (2018), demostró la prevalencia de SARM con un 47,5%, el cual, es un valor cercano al indicado en la presente investigación, probablemente por la ubicación geográfica similar. Sin embargo, otros estudios presentaron menor prevalencia de SARM, como el realizado en Cuenca en el Hospital Vicente Corral Moscoso en los años 2017-2018, por Aucay y Cárdenas (2020) en la cual, obtuvieron una prevalencia de SARM del 26,92%. Igualmente, Martínez *et al.* (2020) reportaron una prevalencia del 25,7%, diferencias que, pueden deberse a que en los estudios mencionados también se incluyeron los aislados extrahospitalarios.

Si se analiza, la presencia de SARM de acuerdo al área de hospitalización, en este estudio se reportó que los servicios de Pediatría tienen un 66,7%, Medicina Interna 56,2% y Cirugía 53,0%, los cuales, son hallazgos similares al estudio de Aucay y Cárdenas (2020), quienes obtuvieron predominio en el área de Pediatría con 27,85%, seguida por Clínica con 25,95%.

De igual manera, Gómez *et al.* (2016) reportaron un 50% de aislados SARM en el servicio de Pediatría en Venezuela, por tanto, se describe como un mecanismo prevalente de importancia a la meticilino, resistencia expresada en *S. aureus*. La diferencia de predominio, en los diversos países, puede atribuirse a las prácticas de control y vigilancia epidemiológica de cada región, de cada hospital o, a la distinta capacidad resolutoria para la identificación correcta de mecanismos de resistencia bacteriana.

En este estudio se identificaron en todas las cepas de SARM el gen *mecA*, que es el predominante en ambientes hospitalarios humanos en todo el mundo, resultado que concuerda con otros estudios realizados como Fasihi *et al.* (2017) presentando un 39,5% y Aguayo (2020) en Chile, en el cual, todas sus cepas en estudio presentaron el gen *mecA*.

En este estudio, no se encontró ninguna cepa con el gen *mecC*, probablemente porque las cepas que tienen este tipo de gen, han sido asociadas con la actividad veterinaria, sin embargo, se han reportado cepas aisladas de seres humanos portadoras del gen de resistencia *mecC* en Dinamarca, en las que cepas de *S. aureus*, portadoras de *mecC* pueden ser responsables de hasta 2% de los casos de infecciones por cepas meticilino resistentes en humanos (Petersen *et al.*, 2013)

El CLSI recomienda el uso de la prueba D-test, método utilizado en esta investigación para diferenciar los aislamientos que tengan un alto potencial genético, para convertirse en resistentes durante la terapia con clindamicina. En este estudio, el mecanismo de resistencia inducible a clindamicina en cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina, se presentó en un 27,6%, demostrando la multiresistencia que haría que las cepas no puedan ser tratadas con betalactámicos, macrólidos ni lincosamidas; algunas investigaciones realizadas como la de Morales *et al.* (2016) obtuvo un 12% de resistencia inducible a la clindamicina, mientras que el estudio de Del Valle (2017) mostró un 14% de dicha resistencia.

En el análisis genotípico para el gen *MlsB*, se encontró con mayor proporción aislamientos con el gen *ermC* (87,5%), similar al estudio realizado en Paraguay por Silvagni *et al.* (2019) y Fasihi *et al.* (2017) en Irán, en los cuales el gen predominante fue *ermC*, con excepción de un estudio en Brasil, donde el gen predominante fue el *ermA*. En la literatura se ha reportado al gen *ermC*, con mayor potencialidad para desarrollar resistencia inducible a clindamicina, pero ambos genes *ermA* y *ermC* in vitro, desarrollan una prueba de disco D positivo (Del Valle, 2017).

Los resultados moleculares de la detección de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas, tuvieron 100% de concordancia con los obtenidos mediante el método fenotípico, empleado en esta investigación. La buena correlación entre los métodos fenotípicos (difusión con discos) y moleculares (PCR) permiten inferir, el mecanismo de resistencia e instaurar el tratamiento antimicrobiano más adecuado. Las técnicas de epidemiología molecular, permiten conocer características genéticas de los microorganismos, que no quedan reflejadas por otras técnicas de laboratorio fenotípicas en las que, en ocasiones, ocurren problemas de reproducibilidad y poder de discriminación (Morales *et al.*, 2016a).

De acuerdo con el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos, la proporción de infecciones resistentes a los antibióticos, ha ido en aumento, de forma que, se debería incrementar las normas de prevención y control de las infecciones nosocomiales, manteniendo actualizado al personal de salud en los aspectos microbiológicos y la sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos; estrategias que permitan el desarrollo de una política de racionalización en el uso de antibióticos, identi-

ficando los factores de riesgo asociados a infecciones intrahospitalarias, con la finalidad de brindar las recomendaciones y control permanente, para que las decisiones que se tomen dirijan el tratamiento inicial del paciente y su seguimiento hasta la recuperación de la salud (Mengana y Turcaz, 2016; Acosta, 2011).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos, demostraron que las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en pacientes hospitalizados, superó el 50%, al menos el 27% de estas cepas, también, fueron resistentes a macrólidos y lincosamidas; de forma que, el tratamiento se vería limitado a otras familias de antibióticos, aumentando la toxicidad y costo del tratamiento.

El gen que predominó para la producción de meticilino resistencia, fue *mecA* mientras que, *ermC*, fue el gen predominante para la resistencia a clindamicina y macrólidos, demostrando la importancia de identificar los mecanismos de resistencia presentes en cada servicio hospitalario, para facilitar las decisiones terapéuticas y disminuir la mortalidad asociada a la presencia de bacterias resistentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acosta, S. (2011). Manual de control de infecciones y epidemiología hospitalaria.
- Aguayo, A. (2020). Caracterización del cassette cromosómico estafilocócico SCCmec en aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina con fenotipo comunitario. <https://bit.ly/3xQl1Rx>
- Aguayo, A., Quezada, M., Mella, S., Riedel, G., Opazo, A., Bello, H., Domínguez, M., & González, G. (2018). Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. *Revista Chilena de Infectología*, 35(1), 7–14. <https://bit.ly/2UTUZPG>
- Castellano González, Maribel, Perozo-Mena, A., Parra, A., Ginestre Pérez, M., & Rincón, G. (2012). Genotipos de resistencia antimicrobiana y su expresión fenotípica en cepas de *Staphylococcus aureus*. *Kasmera*, 40(2), 146-159 <https://bit.ly/3nL7l2U>
- Castro, R., Villafañe, L., Rocha, J., & Alvis, N. (2018). Resistencia Antimicrobiana en *Staphylococcus Aureus* Y *Staphylococcus Epidermidis*: Tendencia Temporal (2010-2016) y Fenotipos de multirresistencia, Cartagena (Colombia), 17(2), 25–36. <https://bit.ly/3hPCnJz>
- Cervantes, E., Garcías, R., & Salazar, P. (2014). Importancia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 61(4), 196–204. <https://bit.ly/3kyTyRn>
- CLSI. (2020). M100Ed30 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition. In *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* (Vol. 9, Issue January 2008). <https://bit.ly/2VZBnKD>
- Del Valle, A. (2017). *Staphylococcus aureus* con resistencia inducible a clindamicina causante de infección de tejidos blandos, en el Hospital para el Niño Poblano. (Tesis de especialidad). Obtenido de: <https://bit.ly/3hNMaQo>
- Díaz, M. S., Guillén, R., Rodríguez, F., Espínola, C., Grau, L., & Velázquez, G. (2019). Inducible resistance to clindamycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Paraguayan children. *Revista Chilena de Infectología*, 36(4), 455–460. <https://bit.ly/2UX6RQW>
- Fasihi, Y., Saffari, F., Kandehkar Ghahraman, M. R., & Kalantar-Neyestanaki, D. (2017). Molecular detection of macrolide and lincosamide-resistance genes in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Kerman, Iran. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*, 5(1). <https://bit.ly/3sfZQHT>
- Gómez Gamboa, L., Núñez, D., Perozo-Mena, A., Bermúdez, J., & Marín, M. (2016). *Staphylococcus aureus* con resistencia múltiple a los antibióticos (MDR) en un Hospital de Maracaibo- Venezuela. *Kasmera*, 44(1). 53-65. <https://bit.ly/3Bj6ErT>
- Lee, A., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18033. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
- Martínez, A., Montes de Oca Rivero, M., Alemañy Co, J., Marrero Silva, I., Reyna Reyes, R., & Cedeno Morales, R. (2017). Resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima. In *MediSur* (Vol. 15, Issue 2). Centro de Información de la Facultad de Ciencias Médicas. <https://bit.ly/3hNsOuD>

- Martínez, R. M., Sandoval, F. D. M.-, Aquino, M. M.-, Figueroa, Y. T.-, & Urizar, J. T. P.-. (2020). Prevalencia y caracterización genotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina aisladas en un hospital regional mexicano. In *Revista Chilena de Infectología* (Vol. 1, Issue 1). <https://bit.ly/3CB3CzY>
- Mayorga, D., Arnao, A., & Pereira, H. (2020). Factores de Riesgo asociados con la Estancia Hospitalaria en niños con Bacteriemia por *Staphylococcus Aureus*. *Revista Ecuatoriana de Pediatría*, 21(2), 1–9. <https://bit.ly/3eyTIVi>
- Mengana, K., & Turcaz, M. (2016). Incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes pediátricos hospitalizados | Pascual Mengana | *Revista Información Científica*. <https://bit.ly/3rkH5SJ>
- Morales, G., Yaneth, M., & Zuleta, A. (2016a). Fenotipos de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas en *Staphylococcus aureus* aislados de un hospital de Valledupar, Colombia. *Artículos de Investigación Científica*. <https://bit.ly/3BiUBejv>
- Toasa, N., Medina Montoya, F., Anchundia, G., & Peñaranda Coloma, C. (2020). *Staphylococcus Aureus* Resistente a Meticilina. *Recimundo*, 4(3), 94-101. <https://bit.ly/3nNZ3fS>
- OMS. (2020). *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report*.
- Petersen, A., Stegger, M., Heltberg, O., Christensen, J., Zeuthen, A., Knudsen, L. K., Urth, T., Sorum, M., Schouls, L., Larsen, J., Skov, R., & Larsen, A. R. (2013). Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(1). <https://bit.ly/37D8uGC>
- Silvagni, M., Guillén, R., Rodríguez, F., Espínola, C., Grau, L., Velázquez, G., Silvagni, M., Guillén, R., Rodríguez, F., Espínola, C., Grau, L., & Velázquez, G. (2019). Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados de pacientes pediátricos en Paraguay. *Revista Chilena de Infectología*, 36(4), 455–460. <https://bit.ly/2VHpNUJ>
- Togneri, A., Podestá, L., Pérez, M., & Santiso, G. (2017). Estudio de las infecciones por *Staphylococcus aureus* en un hospital general de agudos (2002-2013). *Revista Argentina de Microbiología*, 49 (1), 24-31. <https://bit.ly/3lu03Oo>