

# Resistencia genética del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente: una revisión

Genetic resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review

 **Pedro Rafael Torres Tovar**<sup>1</sup>,  **Christian Ruíz Cometa**<sup>2</sup>,  **Llourenn Astrihd Pérez Mendoza**<sup>3</sup>  **María Eugenia Hernández Valenzuela**<sup>4</sup>

1. Médico. ESE Hospital departamental de San Andrés Providencia y Santa Catalina, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-6138-0110>
2. Médico general zona especial urgencias. Clínica Mediláser. Florencia, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-1555-2302>
3. Médico general. Clínica Mediláser, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-6683-3740>
4. Bacterióloga, Esp. Mg. Docente Facultad de Ciencias de la Salud en Fundación Universitaria Navarra, Neiva Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-5794-4369>

## Información del artículo

Recibido: 14 de septiembre de 2020

Evaluado: 28 de octubre de 2020

Aceptado: 10 de noviembre de 2020

**Cómo citar:** Torres Tovar PR, Ruíz Cometa C, Pérez Mendoza LA, Hernández Valenzuela ME. Resistencia genética del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente: una revisión. Rev. Navar. Medica. 2020; 6(2): 26 – 35. <https://doi.org/10.61182/rnavmed.v6n2a3>

## Resumen

La resistencia a los betalactámicos es producida por un componente genético denominado cassette cromosomal *mec* (*SSCmec*). Este codifica la proteína PBP2a (*Penicillin binding protein 2a*), responsable de producir cambios en la conformación de los peptidoglicanos, destinados a integrarse a la membrana celular. Este mecanismo de resistencia antibiótica genera una alta mortalidad en pacientes hospitalizados, especialmente, en aquellos en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), debido al arsenal farmacológico usado. El presente trabajo revisa la literatura en bases de datos como Clinicalkey, OVID, PubMed Central, BVS, SCIELO, Science Direct y la Librería Cochrane, entre 2010 y 2020. Aunque la literatura a nivel mundial coincide en que el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) es un agente patógeno y un microorganismo con una alta prevalencia en pacientes con infecciones intrahospitalarias, un adecuado estudio para cada caso determinará un mejor manejo terapéutico de esta infección.

## Palabras clave

*Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina, infección, genes.

## Abstract

Resistance to beta-lactams is produced by a genetic component called chromosomal cassette *mec* (*SSCmec*). This encodes the protein PBP2a (*Penicillin binding protein 2a*), responsible for producing changes in the conformation of peptidoglycans, destined to integrate into the cell membrane. This mechanism of antibiotic resistance generates high mortality in hospitalized patients, especially in those in the Intensive Care Unit (ICU), due to the pharmacological arsenal used. The present work reviews the literature in databases such as Clinicalkey, OVID, PubMed Central, BVS, SCIELO, Science Direct and the Cochrane Library, between 2010 and 2020. Although the worldwide literature agrees that methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a pathogenic agent and a microorganism with a high prevalence in patients with nosocomial infections, an adequate study for each case will determine a better therapeutic management of this infection.

## Keywords

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, infection, genes.

## Autor para correspondencia:

Pedro Rafael Torres. Correo: [rafael\\_torrestovar@yahoo.com](mailto:rafael_torrestovar@yahoo.com)

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).



## Introducción

*Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR o MRSA por sus siglas en inglés) es la bacteria causante de una variedad de infecciones que afectan tanto animales como humanos (1). Estas bacterias pueden ser adquiridas tanto en la comunidad como en centros hospitalarios o centros relacionados con el cuidado de la salud. Afectan potencialmente a la población general, por lo cual desencadenan una serie de alertas epidemiológicas en diferentes países del mundo (1,2). El patógeno fue descrito por primera vez en la década de los 60 en Europa, mediante el aislamiento en cultivos de pacientes hospitalizados (3); luego, en América del Norte. En Colombia, fue reportado por primera vez en el año 1996 (4).

La resistencia a la meticilina es un hallazgo habitual en el medio hospitalario. Representa un problema de salud pública a nivel mundial (1,2). La cepa de SAMR resistentes a la meticilina son las que se asocian más a las altas tasas de complicaciones, como la sepsis, y de mortalidad (5). Además, aumentan la estancia hospitalaria y los costos operacionales (5,6). Las cepas de SAMR son capaces de producir una proteína de unión a la penicilina (PBP); esta altera la afinidad a la gran variedad de penicilinas semisintéticas (5). El gen codificador de dicha proteína es conocido como *mec*; transporta un gen móvil en el cromosoma estafilocócico en cassette *mec* (*SCCmec*) (6).

El causante de esta resistencia es el cassette cromosomal *mec* (*SCCmec*). Está integrado al paquete genético de la bacteria y es tipificado mediante métodos moleculares y fenotípicos, entre ellos, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o por electroforesis de campo pulsado (PFGE) (7,8). Este gen móvil es el principal recurso para la resistencia betalactámica de amplio espectro producido por *SCCmec* (7,8). El cassette de cromosomas codificadores del gen *mec* produce una alteración en la proteína codificadora, a su vez, de la resistencia a los betalactámicos, mediante la expresión de una nueva proteína con baja afinidad por la meticilina, denominada PBP2a (*Penicillin binding protein 2a* por sus siglas en inglés) (3,7-10). Así, se produce una disminución en la afinidad a dichos antibióticos, debido a que solo posee un dominio para la transpeptidación. Esta modifica los peptidoglicanos de la pared bacteriana (7,10,11).

El *SCCmec* presenta tres elementos genéticos: el gen *mec*, el complejo de genes *ccr* (por sus siglas en inglés, *Cassette Chromosome Recombinases*) y una región *junkyard* (*J*), además de un elemento *IS431mec*, útil para la inserción y la decodificación de genes de resistencia (10,12). El complejo *mec* presenta unos genes de codificación y reguladores conocidos como *mecR1* y *mecI*. Dicho paquete presenta cuatro clases de genes *mec*: A, B, C, D (13,14). Mientras que en los genes *ccr* se han descrito cinco tipos y la región *J* comprende tres fragmentos (*J1*, *J2* y *J3*), responsables de presentar transposones con genes de resistencias para antibióticos no betalactámicos y metales pesados (13,14).

Las características genéticas mencionadas anteriormente convierten al SAMR en un germen con gran capacidad de virulencia. Esto lo convierte en el responsable de un importante número de muertes, principalmente, en pacientes ingresados en la UCI. En Colombia, se ha reportado que el SARM es el principal germen responsable de las infecciones en este servicio (32,9% de los casos) y es el más frecuentemente aislado en los cultivos (12,15%), según datos del Grupo Nacional de Vigilancia Epidemiológica de las Unidades de Cuidado Intensivo de Colombia (GRUVECO) (15,16). Estas cifras son alarmantes si se tiene en cuenta que, en otros países, como Alemania, el porcentaje de pacientes reportados como infectados por SARM está en torno al 18% - 20%. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó en el 2014 que el 64% de la población infectada por SARM

presentan una alta probabilidad de muerte causada por la infección producida por un patógeno en particular (17–19). Por todo lo anterior, es importante conocer los mecanismos de resistencia, el comportamiento y el impacto de la infección por SARM (19).

## Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión de literatura. Se escogieron los artículos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión. Las fechas de publicación debían ser entre 2010 y 2020. Debían reposar en buscadores de especialidad de medicina como ClinicalKey, y en bases de datos como OVID, PubMed Central (US National Library of Medicine National Institute of Health), BVS (Biblioteca Virtual en Salud), SCIELO, Science Direct y la Librería Chrochrane. Importante que se tratase de casos reportados por las UCI adultos y colonizados por SAMR, con reportes moleculares. También, se incluyeron reportes de casos con revisión sistemática y con sepsis. Por último, en idioma español e inglés.

Los términos utilizados para la búsqueda con la combinación de términos en Decs fueron: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, infección, *Staphylococcal*, *Unidad de Cuidados Intensivos*, sepsis, genes, resistencia, bacteriana, infecciones estafilocócicas, resistencia a la meticilina, proteínas, proteínas bacterianas. La terminología MeSH: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus*, resistant to methicillin, infection, *Staphylococcal*, Intensive Care Unit, Sepsis, Genes, Resistance, Bacterial, *Staphylococcal* infections, resistance to methicillin, proteins, bacterial proteins. Se utilizaron los conectores AND, OR y NOT. Posteriormente, se evaluaron los artículos para determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión.

## Resultados y discusión

### Mutaciones y clones

La selección natural ha ejercido una presión selectiva sobre el SAMR debido al uso indiscriminado de antibióticos a nivel intra- como extrahospitalario. Esto conlleva a cambios en el material genético de la bacteria para que resista al ataque de los antimicrobianos; es su forma de sobrevivir a un ambiente hostil, o sea, de mutar con resistencia a los antibióticos. En la Tabla 1, se observan los genes reportados (19–21).

**Tabla 1.** Estudios con reportes de aislamientos con SAMR y los genes y/clones reportados

Estudio	Genes y/o clones reportados
Sánchez et al., 2013	SSCmec (I, II, III, IV)
Olarte et al., 2010	Clon Chileno, USA 300, SSCmec IV Y I, clon pediátrico y PVL
Álvarez et al., 2010	SSCmec IV y PVL
Escobar-Pérez et al., 2014	Clon USA-300
Yomayusa et al., 2009	Clon Chileno 162 (64.8 %), USA-300 66 (26.5 %), clon Pediátrico 4 (1.6 %) y otros genes no relacionados 18.
Ocampo et al. 2014	CC5-SCCmecIV, CC8-SCCmecIVc, spa t008 y t1610, clon USA 300
Blake et al., 2010	CC5-SCCmecI, con las de tipo spa t149, MRAS 109 Y 141
Tawil et al., 2013	CMRSA-1, CMRSA-2/USA300, CMRSA-7/USA400

Estudio	Genes y/o clones reportados
	CMRSA-10
	USA700
	USA1100

### ***SAMR: Staphylococcus aureus resistente a meticilina, PVL: Leucoidina Panton***

Esta resistencia bacteriana se produce por una proteína que se expresa en la superficie de la membrana. Son esenciales en la supervivencia como patógenos. Entre las proteínas de la membrana están presente los componentes de la superficie microbiana que reconocen las moléculas de adherencia (MSCRAMN) (20).

Aparte de estas proteínas de membrana, la bacteria ha llegado un paso más en la evolución y efectúa modificaciones genéticas, transmitidas mediante pilis o adquiridas en el ambiente. El paquete cromosomal presenta alteración dependiendo del antibiótico atacante de la bacteria, ya sea la proteína de la membrana o en la síntesis de los ácidos nucleicos y/o proteínas. Esto, como gen SCCmec (mecAIR), inhibidor de la producción de la penicilinas, productor de resistencia a la penicilina (20,22,23) (Tabla 1).

En Colombia, se ha hallado la presencia de mutaciones y clones de dicha bacteria. Esto ha prendido las alarmas en el precario sistema de salud del país. Se reportan genes de resistencia en la comunidad, lo cual obliga a tomar medidas para evitar su propagación. En la Tabla 2, se mencionan los genes y clones reportados hasta el momento.

### ***Mecanismos de resistencia***

La estructura natural y la combinación de sus partes constitutivas producen mecanismos de resistencia como la absorción de un fármaco, la modificación del punto diana, la inactivación del fármaco y su expulsión de la bacteria (24,25). Algunos mecanismos son utilizados por SAMR; entre ellos: la producción de  $\beta$ -lactamasas, resistencia por proteínas fijadoras de penicilina (PBP) y resistencia intrínseca a la meticilina (26).

### ***Producción de B-lactamasa (resistencia "border-line" a oxacilina)***

La producción de B-lactamasa consiste en la hiperproducción de penicilinas estafilocócica normal mediada por plásmidos (23,26–28). Dichas cepas generan considerables porciones de enzima. Esto provoca que oxacilina y meticilina, antibióticos desarrollados para repeler la acción hidrolítica de la penicilinas, se dilaten y degraden. Con esto, se presenta una resistencia límite a oxacilina con una Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de hasta 4  $\mu\text{g/ml}$  (29). Esta resistencia, adicionalmente, está basada en la ausencia de PBP2a en su pared celular. Pertenecen, en su gran mayoría, al fago-grupo 94/96. Poseen un plásmido común de betalactamasa de 17,3 Kb que codifica para la B-lactamasa estafilocócica (26).

El gen bacteriano MecA produce una baja afinidad de unión con la penicilina generada por las proteínas PBPs (30–32). Esto llevó a que desarrollaran técnicas para la detección de cepas, basadas en la utilización de discos de cefoxitin de 1 a 4 microgramos para determinar la resistencia a la meticilina (30). Este tipo de proceso está recomendado por la CLSI (Clinical Laboratory Standards Institut) y el Comité de la Sociedad Francesa de Antimicrobiana (CA-SFM) (30,31).

Un reporte llevado a cabo en el Sfax University Hospital en Túnez, donde realizaron 1895 aislamientos en que el 21.9 % fueron SAMR y 1,2% (23) presentaron susceptibilidad reducida a la oxacilina (31). Además, reportaron que estas cepas resultaron sensibles a cefatoxina (zona de inhibición >25 mm; MICs, 0,5 a 2 µg/ml), imipenem (zona de inhibición >42 mm; MICs, < 0,125 a 0,125 µg/ml) y amoxicilina-ácido clavulánico (zona de inhibición >0,25 mm; MICs, <0,125 a 125 µg/ml).

La resistencia borderline a la oxacilina también fue descrita por Tawil et al. (33), en el Laboratoire National de Santé Publique du Québec (LSPQ) en Canadá. Allí, se estudiaron 250 aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* para determinar la resistencia a antibióticos β-lactámicos (28,32,33). De estos aislamientos, 16 eran *Staphylococcus aureus* sensible a metilina, 207 eran SAMR y 27 eran *Staphylococcus aureus* límite resistente a oxacilina (BORSA). Se estudió la manera de poder diferenciar las cepas de SAMR y BORSA. Para ello, utilizaron un biosensor de resonancia capaz de diferenciar la detección específica del PBP2a, que exhibe baja afinidad por los betalactámicos. Descubrieron que el sistema permite la detección específica en tiempo real y sin etiquetas de patógenos para concentraciones tan bajas como 10 unidades formadoras de colonias / mililitro (UFC / ml), en menos de 20 minutos (28,32,33). Gracias a ellos, pueden contribuir a la mejora en el diagnóstico del patógeno y su sensibilidad a los fármacos.

### **Modificación de las proteínas de unión a las penicilinas (PBPs)**

Las PBPs tienen como función de transpeptidasa o carboxipeptidasa realizar la biosíntesis de las proteínas (34). Además de catalizar las proteínas, las PBPs ayudan con el crecimiento de la pared celular mediante la acción mureína-hidrolasa y de mureína-sintasa (34). Estas proteínas se asocian con la membrana donde ocurre la degradación de la biosíntesis de la mureína: en el extremo D-Ala-D-Ala. En el extremo, se encuentra el ácido N-acetil-muránico-L-Ala-D-Glu-L-Lys-D-Ala-D-Ala y el disacárido N-acetilglucosamina (34). Es en esta región, los antibióticos inhiben dichas enzimas, pues actúan en la unión del L-Ala-D-Glu-Lys-D-Ala-D-Ala y logran el ingreso a la bacteria. Además, poseen el gen *pbp4*, que ayuda al fenotipo de *Staphylococcus aureus* a producir una menor cantidad del neuropéptido y una mayor resistencia a la vancomicina. Estas pequeñas modificaciones en las PBPs generan diferentes tipos de subtipos donde producen resistencia a los antibióticos (34).

Corresponde a una modificación mínima de la PBP1, PBP2, PBP3 y PBP4, inhibidas por los β-lactámicos, incluyendo la metilina. Estas PBPs son de peso molecular normal, pero de baja afinidad por los antibióticos β-lactámicos (23,26,35). Hay que aclarar que estas cepas no producen β-lactamasas y presentan baja resistencia a metilina. Se describe que está asociado a la hiperexpresión de alguna de estas PBPs o la consecuencia de mutaciones genéticas que alteren la afinidad de la proteína final por el antibiótico (Tabla 2).

**Tabla 2.** Genes modificados con resistencia a cierto grupo de fármacos

<b>Antibióticos</b>	<b>Genes involucrados</b>
Penicilina	<i>blaZIR</i>
Vancomicina	<i>vanA</i>
Glycolipopeptidos	Genes de síntesis de membrana
Metilina	<i>SCCmec (mecAIR)</i>

Antibióticos	Genes involucrados
Quilolonas	gr1A
Rifampicina	rpoB
Tetraciclinas	tetA(M)
Quinolonas	gr1A, gyrA
Trimetropin	dfr
Lincosamida	ermB
Aminoglucosidos	aac,aad, aph
Macrolidos	ermA, ermC

*Nota.* Tomado y editado de Gosbell y Espedido (20).

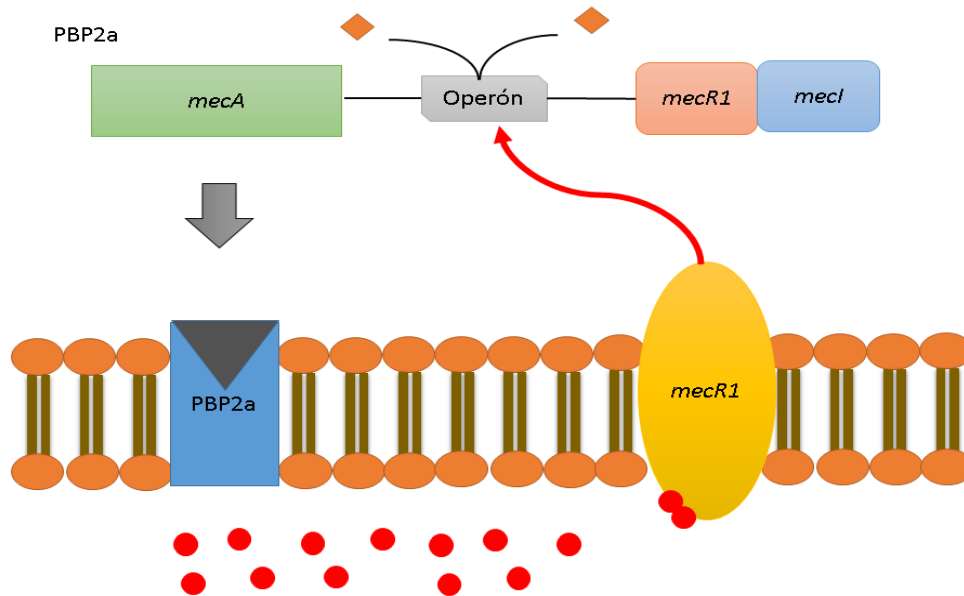
La resistencia del *Staphylococcus aureus* a la meticilina y otros betalactámicos está definida por el casete cromosómico de *Staphylococcus* (*SCCmec*) (36). Este es un elemento genético móvil transportador del determinante central para la resistencia: el gen *mecA*, ubicado en el cromosoma bacteriano de cepas SAMR, que codifica una proteína de unión a la penicilina (PBP) 2<sup>a</sup> de 78 kDa (Figura 1) (36,37).



**Figura 1.** Complejo *mec*.

El complejo *mec* contiene un gen estructural para la PBP2a (*mecA*): un represor (*mecI*) y un inactivador de *mecI* (*mecR1*). Estos últimos actúan como reguladores de la transcripción del *mecA* y de 20 a 45Kb del ADN asociado al cromosoma (38).

Este mecanismo no destruye el antibiótico por acción de enzimas  $\beta$ -lactamasas. Es conferido por la acción de una PBP denominada PB2 o PBP2a, no presente en las cepas susceptibles a la meticilina (Figura 2). Esta proteína permite que, en presencia de meticilina, al ser inhibidas las PBPs normales, continúe la síntesis de pared celular, debido a que bloquea la unión de cualquier antibiótico B-lactámicos a su sitio activo, pero permite que continúe el proceso de transpeptidación (29,39). Las cepas de SAMR lo son también a todos los B-lactámicos, incluyendo las penicilinas, cefalosporinas (40), a excepción de las nuevas cefalosporinas anti-SAMR (ceftobiprol y ceftarolina) y carbapenemes (29,39).



**Figura 2.** Inducción de la expresión de PBP2a.

La activación de la transcripción de la PBP2a es inducida por la presencia del antibiótico. De esta manera, el *mecl* en ausencia de antibiótico reprime tanto la transcripción de *mecA* como de *mecR1* (38). Sin embargo, en presencia de antibiótico, el *mecR1* se escinde de forma autocatalítica, y el dominio metaloproteasa, en la parte citoplasmática, se activa. Una vez activa, escinde *mecl*, unido al operador del *mecA*. Esto permite la transcripción del gen y la producción posterior de PBP2a (38).

### Conclusiones

De acuerdo con la revisión de la literatura, el *Staphylococcus aureus* ha venido evolucionando desde el descubrimiento de la penicilina. También, ha reflejado su capacidad de resistencia múltiple a varios grupos de antibióticos, lo cual se convierte en un problema con afectaciones a la salud y economía de los sistemas sanitarios. El uso excesivo e indiscriminado de antibióticos contribuye al aumento de las muertes relacionadas por sepsis en pacientes internados en unidades de cuidado intensivo (UCI). En este sentido, más que una revisión bibliográfica, se pretende resaltar lo sustancial que representa la vigilancia del fenómeno en la gran mayoría en las instituciones hospitalarias y a nivel ambulatorio, con la intención de establecer la asiduidad del SAMR a la meticilina y definir pautas locales de manejo; igualmente, resaltar la inmediata necesidad de profundizar en su mecanismo de acción y modificaciones genéticas para la fabricación de nuevos fármacos para el control de la infección, así como terapias antiinfecciosas mucho más eficaces.

### Conflictos de interés

Los autores investigadores declaran que en esta investigación no se tienen conflictos de intereses.

### Fuentes de financiación

Los recursos requeridos para esta investigación fueron asumidos por los autores.



## Referencias

1. Zendejas-Manzo GS, Avalos-Flores H, Soto-Padilla MY. Microbiología general de *Staphylococcus aureus*: Generalidades, patogenicidad y métodos de identificación. *Rev Biomed* [Internet]. 2014 [citado el 12 de marzo de 2020];(25):129–43. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2014/bio143d.pdf><https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2014/bio143d.pdf>
2. Grema HA, Geidam YA, Gadzama GB, Ameh JA, Suleiman A. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): A Review. *Adv Anim Vet Sci*. 2015;3(2):79–98. <http://dx.doi.org/10.14737/journal.aavs/2015/3.2.79.98>
3. Sánchez M, Hernández O, Velásquez LA, Rivas D, Marín A, González LA, et al. Caracterización del gen *mecA* de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados de tres grupos poblacionales de la ciudad de Medellín. *Infectio*. 2013;17(2):66–72. [https://revistainfectio.org/P\\_OJS/index.php/infectio/article/view/609/586](https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/609/586)
4. Sánchez-Lerma L, Pavas-Escobar NC, Rojas-Gulloso A, Pérez-Gutiérrez N. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad en pacientes de Villavicencio, Colombia. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2016 [citado el 18 de julio de 2020];68(1). Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/125/109>
5. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00020-18. <https://doi.org/10.1128/cmr.00020-18>
6. Liu J, Chen D, Peters BM, Li L, Li B, Xu Z, et al. Staphylococcal chromosomal cassettes *mec* (SCC*mec*): A mobile genetic element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog*. 2016;101:56–67. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.10.028>
7. International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*): guidelines for reporting novel SCC*mec* elements. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):4961–7. <https://doi.org/10.1128/aac.00579-09>
8. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Internet]. WHO. 2014 [citado el 13 de junio de 2020]. p. 1–256. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1)
9. Ballhausen B, Kriegeskorte A, Schleimer N, Peters G, Becker K. The *mecA* Homolog *mecC* Confers Resistance against  $\beta$ -Lactams in *Staphylococcus aureus* Irrespective of the Genetic Strain Background. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3791–8. <https://doi.org/10.1128%2FAAC.02731-13>
10. Jiménez Quiceno JN, Correa Ochoa MM. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: bases moleculares de la resistencia, epidemiología y tipificación. *Iatreia*. 2009;22(2):147–58. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.4544>
11. Adaleti R, Nakipoglu Y, Karahan ZC, Tasdemir C, Kaya F. Comparison of polymerase chain reaction and conventional methods in detecting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dev Ctries*. 2008;2(01):046–50. <https://doi.org/10.3855/jidc.321>
12. Becker K, Denis O, Roisin S, Mellmann A, Idelevich EA, Knaack D, et al. Detection of *mecA*- and *mecC*-Positive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolates by the New Xpert MRSA Gen 3 PCR Assay. *J Clin Microbiol*. 2016;54(1):180–4. <https://doi.org/10.1128/jcm.02081-15>
13. Nunes Ramos J, dos Santos Rodrigues I, Pereira Baio PV, Carneiro Veras JF, Jucá Ramos RT, Pacheco LG, et al. Genome sequence of a multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* isolated from



- bloodstream infection from a nosocomial outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(9):e180051. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180051>
14. Yang Y, Song W, Lin H, Wang W, Du L, Xing W. Antibiotics and antibiotic resistance genes in global lakes: A review and meta-analysis. *Environ Int*. 2018;116:60–73. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.011>
15. Carrillo JS, Leal AL, Álvarez CA, Cortés JA, Henríquez DE, Buitrago G, et al. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en la unidad de cuidados intensivos: revisión de los estudios de pronóstico. *Infectio*. 2011;15(1):25–32. [https://www.revistainfectio.org/P\\_OJS/index.php/infectio/article/view/5](https://www.revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/5)
16. Granados M, Londoño H, Vargas M, Arango J, Benítez F, Barciela E, et al. Epidemiología de la bacteriemia asociada a catéteres endovasculares en 35 unidades de cuidados intensivos de Colombia (2007-2008). *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* [Internet]. 2009 [citado el 16 de enero de 2020];9:36–42. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/267770238\\_Epidemiologia\\_de\\_la\\_bacteriemia\\_asociada\\_a\\_cateteres\\_endovasculares\\_en\\_35\\_unidades\\_de\\_cuidados\\_intensivos\\_de\\_Colombia\\_2007-2008](https://www.researchgate.net/publication/267770238_Epidemiologia_de_la_bacteriemia_asociada_a_cateteres_endovasculares_en_35_unidades_de_cuidados_intensivos_de_Colombia_2007-2008)
17. Köck R, Mellmann A, Schaumburg F, Friedrich AW, Kipp F, Becker K. The Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(45):761–7.
18. Organización Mundial de la Salud. El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo [Internet]. OMS. 2014 [citado el 16 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/30-04-2014-who-s-first-global-report-on-antibiotic-resistance-reveals-serious-worldwide-threat-to-public-health>
19. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Med Intensiva* [Internet]. 2011 [citado el 13 de junio de 2020];35(1):41–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2010.07.011>
20. Gosbell IB, Espedido BA. Chromosomal mutations involved in antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Biosci*. 2012;S4(3):900–15. <https://doi.org/10.2741/s307>
21. Elshabrawy WO, Zaki ME, Kamel MF. Genetic and phenotypic study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients and health care workers in Mansoura University Hospital, Egypt. *Iran J Microbiol*. 2017;9(2):82–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5715281/>
22. Elhassan MM, Hemeg HA, Elmekki MA, Ahmed LM, Ozbak HA. Absence of the *mecA* Gene in Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Different Clinical Specimens in Shendi City, Sudan. *Biomed Res Int*. 2015;895860. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26290877>
23. Milheiriço C, de Lencastre H, Tomasz A. Full-Genome Sequencing Identifies in the Genetic Background Several Determinants That Modulate the Resistance Phenotype in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains Carrying the Novel *mecC* Gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e02500-16. <https://doi.org/10.1128/aac.02500-16>
24. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(8):595–603. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(11\)70126-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(11)70126-8)
25. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018;4(3):482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
26. Castellano González MJ, Perozo Mena AJ. Mecanismos de resistencia a antibióticos  $\beta$ -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera* [Internet]. 2010 [citado el 14 de junio de 2020];38(1):18–35.

- Disponibile en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0075-52222010000100003&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0075-52222010000100003&script=sci_abstract&tlng=pt)
27. Ramazanzadeh R, Salimizand H, Shahbazi B, Khonshah M, Narenji H. Prevalence of mecA Gene of Methicillin Resistant Staphylococcus spp. Isolated from Nosocomial Infections and Environmental Specimens in Sanandaj Hospitals, Kurdistan, Iran. *Research in Molecular Medicine*. 2015;3(3):38–42. <http://dx.doi.org/10.7508/rmm.2015.03.008>
  28. Hryniewicz MM, Garbacz K. Borderline oxacillin-resistant Staphylococcus aureus (BORSA) – a more common problem than expected? *J Med Microbiol*. 2017;66(10):1367–73. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000585>
  29. Castellano González MJ, Perozo-Mena AJ. Mecanismos de resistencia a Glicopéptidos en Staphylococcus aureus. *Kasmera*. 2010;38(1):36–44. [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0075-52222010000100004](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000100004)
  30. Song Y, Cui L, Lv Y, Li Y, Xue F. Characterisation of clinical isolates of oxacillin-susceptible mecA - positive Staphylococcus aureus in China from 2009 to 2014. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;11:1–3.
  31. Maalej SM, Rhimi FM, Fines M, Mnif B, Leclercq R, Hammami A. Analysis of Borderline Oxacillin-Resistant Staphylococcus aureus (BORSA) Strains Isolated in Tunisia. *J Clin Microbiol*. 2012;50(10):3345–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33889447>
  32. Buchan BW, Ledebor NA. Identification of two borderline oxacillin-resistant strains of Staphylococcus aureus from routine nares swab specimens by one of three chromogenic agars evaluated for the detection of MRSA. *Am J Clin Pathol*. 2010;134(6):921–7. <https://doi.org/10.1309/ajcpo9toid1epuim>
  33. Tawil N, Mouawad F, Lévesque S, Sacher E, Mandeville R, Meunier M. The differential detection of methicillin-resistant, methicillin-susceptible and borderline oxacillin-resistant Staphylococcus aureus by surface plasmon resonance. *Biosens Bioelectron*. 2013;49:334–40. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.05.031>
  34. Sahra Kirmusaoglu. The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in Staphylococcus aureus. Intechopen; 2017. <https://www.intechopen.com/books/6045>
  35. Navratna V, Nadig S, Sood V, Prasad K, Arakere G, Gopal B. Molecular basis for the role of Staphylococcus aureus penicillin binding protein 4 in antimicrobial resistance. *J Bacteriol*. 2010;192(1):134–44. <https://doi.org/10.1128/jb.00822-09>
  36. Amoako DG, Somboro AM, Abia ALK, Allam M, Ismail A, Bester L, et al. Genomic analysis of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from poultry and occupational farm workers in Umgungundlovu District, South Africa. *Science of The Total Environment*. 2019;670:704–16. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.110>
  37. Palavecino EL. Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Aspects of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. En: *Methods in Molecular Biology*. Springer; 2014. p. 1–24. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-468-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-468-1_1)
  38. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of Staphylococcus aureus. *Infection, Genetics and Evolution*. 2008;8(6):747–63. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2008.07.007>
  39. Lacueva Arnedo M. Resistencia a antibióticos en Staphylococcus aureus. Evolución y perspectiva actual [Internet] [Trabajo fin de grado]. Madrid: Universidad Complutense; 2017 [citado el 13 de junio de 2020]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MANUEL%20LACUEVA%20ARNEDO.pdf>
  40. Blázquez Garrido RM, Cuchí Burgos E, Martín Salas C y Ruíz-Garbajosa P. Métodos microbiológicos para la monitorización de la limpieza, desinfección y esterilización de dispositivos médicos. 2017. Blázquez Garrido MR (coordinadora). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2017. <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia1a.pdf>