

# Frecuencia del gen *mecA* en *Staphylococcus aureus* meticiliorresistente en un hospital de tercer nivel en Perú

Frequency of the *mecA* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary care hospital in Peru

Anthony Martín Bustamante-Cabrera<sup>1</sup>, Hans Ramón Quiroz-Ruiz<sup>2</sup>, Jorge Arturo Vega-Fernandez<sup>3</sup>, Marco A. Rivera-Jacinto<sup>4</sup>

## Resumen

**Objetivos:** determinar la frecuencia del gen *mecA* en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) aislados de pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel en la región Cajamarca, Perú; asimismo, determinar cuál de los dos antibióticos usados como screening fenotípico tiene mayor utilidad para explicar la presencia de dicho gen. **Métodos:** se analizaron 71 aislamientos bacterianos provenientes de muestras del Hospital Regional Docente de Cajamarca, la identificación de *S. aureus* se llevó a cabo mediante el equipo MicroScan. El screening fenotípico para resistencia a meticilina se realizó mediante la técnica de difusión, con discos de cefoxitina y oxacilina. La extracción de ADN se realizó mediante shock térmico, la detección del gen *mecA* se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v.25. **Resultados:** de los 71 aislados, 40 (56,3%) fueron MRSA portadores del gen *mecA*, la mayoría de estos aislamientos correspondieron a pacientes hospitalizados 22 (31,0%), siendo más frecuentes en muestras de secreción bronquial 27 (38,0%). El screening fenotípico con disco de cefoxitina predijo mejor la presencia del gen *mecA* [ $P=0,010$ ;  $\text{Exp}(B)= 12,3$ ] en comparación con el disco de oxacilina. **Conclusiones:** este estudio demostró alta frecuencia de MRSA *mecA* positivo en muestras de origen clínico, principalmente de pacientes hospitalizados. Es importante establecer medidas de vigilancia para identificar MRSA en todos los hospitales de la región.

**Palabras claves:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, reacción en cadena de la polimerasa, farmacorresistencia microbiana, Perú.

## Abstract

**Objective:** to determine the frequency of the *mecA* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from patients treated at a third-level hospital in the Cajamarca region, Peru; as well as, to determine which of the two antibiotics used as phenotypic screening is more useful in explaining the presence of said gene. **Methods:** 71 bacterial isolates were analyzed from samples obtained from the Hospital Regional Docente of Cajamarca. The identification of *S. aureus* was carried out using the MicroScan system. Phenotypic screening for resistance to methicillin was performed using the diffusion technique with cefoxitin and oxacillin discs. DNA extraction was performed by heat shock, *mecA* gene detection was performed through polymerase chain reaction. For data analysis, the statistical software SPSS v.25 was used. **Results:** from 71 isolates, 40 (56,3%) were MRSA carriers of the *mecA* gene, the majority of these isolates corresponded to hospitalized patients 22 (31,0%), being more frequent in bronchial secretion samples 27 (38,0%). Phenotypic screening with cefoxitin disc was a better predictor for the presence of the *mecA* gene [ $P=0,010$ ;  $\text{Exp}(B)= 12,3$ ] compared to the oxacillin disc. **Conclusions:** It is shown a high frequency of positive MRSA *mecA* in samples of clinical origin, mainly from hospitalized patients. It is important to establish surveillance guidelines to identify MRSA in all hospitals in the region.

**Keywords:** methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, polymerase chain reaction, microbial drug resistance, Peru

*Staphylococcus aureus* es una bacteria grampositiva con forma de coco, siendo el más importante desde el punto de vista clínico. Está presente en el microbioma habitual de la mucosa nasal en el 20-40 % de los seres humanos<sup>1,2</sup> y es

el principal agente causal de neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio, sitio quirúrgico, prótesis articular e infecciones cardiovasculares, así como de un importante número de casos de bacteriemia nosocomial<sup>3</sup>. Además, *S. aureus* puede generar infecciones moderadamente graves de la piel, incluidos forúnculos, abscesos e infecciones de heridas, que por lo general no ponen en riesgo la vida, pero pueden acompañarse de morbilidad y dolor significativos y debido a su frecuencia representan una carga considerable para la salud pública<sup>4</sup>.

Recientemente las infecciones ocasionadas por *S. aureus* han adquirido mayor complejidad, como consecuencia de la resistencia antimicrobiana que muchas cepas han adquirido, entre las cuales *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) es la especie más relevante clínicamente<sup>5</sup>, cuyos reportes incrementaron ya sea en el ámbito hospitalario como en el comunitario<sup>6</sup>. Las infecciones por MRSA se acompañan de un aumento de morbilidad, estancia hospitalaria y mortalidad, en comparación a las causadas por

<sup>1</sup>Biólogo Biotecnólogo. Laboratorio de Microbiología, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Cajamarca; Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública, Dirección Regional de Salud – Cajamarca, Perú.

<https://orcid.org/0000-0003-1545-4753>

<sup>2</sup>Maestro en Salud Pública; Biólogo Microbiólogo. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque; Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública, Dirección Regional de Salud – Cajamarca, Perú.

<https://orcid.org/0000-0002-8482-8328>

<sup>3</sup>Maestro en Microbiología Clínica, Biólogo y Microbiólogo., Huánuco. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque; Laboratorio de Referencia Regional de Salud Pública, Dirección Regional de Salud – Cajamarca, Perú.

<https://orcid.org/0000-0003-0073-033X>

<sup>4</sup>Doctor en Ciencias Biomédicas; Biólogo Microbiólogo. Laboratorio de Microbiología, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Cajamarca, Cajamarca, Perú. <https://orcid.org/0000-0002-9046-5359>.

Correspondencia a: Anthony Martín Bustamante-Cabrera

Correo electrónico: anmarbusca12.2000@gmail.com

Recibido el 29 de noviembre de 2022. Aceptado el 17 de febrero de 2023.

cepas sensibles a la meticilina<sup>7</sup>.

El mecanismo molecular que confiere resistencia a la meticilina consiste en la síntesis de la proteína de unión a penicilina 2a (PBP2a) codificada por el gen *mecA*, la cual tiene una afinidad extremadamente baja por muchos antibióticos betalactámicos<sup>6</sup>. *S. aureus* al desarrollar este mecanismo de resistencia, adquiere resistencia a antibióticos como penicilinas, cefalosporinas de hasta la cuarta generación y a los carbapenemes<sup>8</sup>.

Los reportes de resistencia a la meticilina en aislamientos clínicos varían según el país, reportándose tasas de hasta más del 50% en países como Estados Unidos y China<sup>9</sup> y del 25,7%, en México<sup>10</sup>. El primer reporte de MRSA en Sudamérica se dio en el 2005<sup>11</sup>, a partir de allí, diversos reportes se hicieron en todo el continente incluyendo hospitales de Perú con tasas que varían del 27% al 58%<sup>12,13</sup>.

Conociendo el rol patogénico de *S. aureus* en las infecciones asociadas a la atención en salud, una identificación errónea de MRSA puede conllevar a consecuencias graves en un centro hospitalario ocasionando fallas en el tratamiento e implicando costos elevados en el mismo; peor aún, generando un riesgo selectivo de resistencia<sup>14</sup>. Ante esta problemática y debido que, hasta la fecha, los reportes de este tipo de resistencia en el país aún son escasos, el objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia del gen *mecA* en *S. aureus* resistente a meticilina aislados de pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel, en la región Cajamarca, en el norte del Perú; asimismo, evaluar la utilidad de los discos de oxacilina (OXA) y cefoxitina (FOX) en el screening fenotípico para predecir la presencia del gen *mecA*.

## Materiales y métodos

**Aislamientos bacterianos.** Se evaluaron 71 aislamientos procedentes de pacientes atendidos en los diferentes servicios del Hospital Regional Docente de Cajamarca, los cuales fueron identificados como *S. aureus* por el laboratorio de Microbiología de dicho nosocomio, empleando el sistema automatizado MicroScan autoSCAN4. Para la recolección de datos de cada aislamiento se elaboró una ficha, consignándose origen (hospitalario y comunitario), tipo de muestra clínica, sexo y edad del paciente. Los aislamientos bacterianos fueron transportados en cadena de frío, en un rango de temperatura de 2-8 °C, hacia la Universidad Nacional de Cajamarca, específicamente al Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la Salud para su determinar su patrón de resistencia fenotípica y la detección molecular del gen *mecA*.

**Detección fenotípica de la resistencia a meticilina.** Se sometió a todos los aislamientos a una prueba de tamizaje la técnica de difusión con discos de FOX de 30 µg y OXA de 1 µg, en agar Mueller Hinton, con un inóculo equivalente al tubo 0,5 del nefelómetro de McFarland e incubándolos durante 18 horas a 37 °C. Se estableció que *S. aureus* era resistente a FOX cuando halo de inhibición del disco tuvo un diámetro menor o igual a 21 mm<sup>15</sup>, y resistente a OXA cuando el diámetro del halo de inhibición del disco fuese menor o igual a 10 mm<sup>16</sup>.

Todos los aislamientos con resistencia a alguno de los dos antimicrobianos pasaron al estudio molecular.

**Extracción de ADN mediante shock térmico.** Del cultivo bacteriano de 18 h de crecimiento, se tomaron tres colonias las cuales fueron suspendidas en 150 µL de agua de grado molecular, se llevaron al vórtex por 5 segundos y se colocaron en baño María a 80 °C durante 10 minutos, y a continuación se llevó a -20 °C por 10 minutos. Posteriormente se descongeló la muestra y se centrifugó por 8 minutos a 10 000 rpm; se tomaron 60 µL del sobrenadante y se evaluó la pureza del ADN extraído usando un espectrofotómetro de micro-volúmenes, NanoDrop™ 2 000 (Thermo Scientific™).

**Detección del gen *mecA*.** La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con un volumen final de reacción de 50 µL de acuerdo a lo indicado por el kit KOD Hot Start ADN Polymerase (Novagen®, Toyobo, Merck Millipore). Las concentraciones exactas para la PCR fueron de 1 µL de ADN bacteriano, 5 µL de dNTP's, 5 µL de buffer 10X, 32 µL de agua grado molecular, 1 µL de KOD polimerasa, 1,5 µL de cada primer y 3 µL de MgSO<sub>4</sub> 25 mM. Las condiciones de PCR consistieron en una activación inicial de la polimerasa a 95 °C por 2 min, seguido de 35 ciclos con desnaturalización inicial a 95°C por 20 s, hibridación de primers a 57 °C por 1 min, extensión a 72°C por 2 min, y una extensión final a 70 °C por 15 s. Los primers fueron el *mecI* 5'-AAAATCGATGGTAAAGGTTGGC'-3 y el *mec2* 5-'AGTTCTGGCACTACCGGATTTGC'-3 (17). La corrida electroforética del producto (533 pb) se realizó en un gel de 1.5 % de agarosa y con el marcador de peso molecular ADN Ladder 100pb (Life Technologies, Invitrogen™). El gel se corrió a 100 voltios por 30 minutos. Las bandas se evaluaron y fotografiaron a través del transiluminador de luz UV 25 Visi-Blue.

**Técnicas de Análisis y Procesamiento de Datos.** El análisis estadístico se realizó empleando el paquete estadístico SPSS v.25. La asociación entre las variables (presencia del gen *mecA* y servicio, tipo de muestra, sexo, edad de los pacientes, resistencia a OXA y a FOX) fue establecida mediante la prueba Chi cuadrado y/o el test exacto de Fisher. La significancia estadística o p-valor se estableció con un  $p \leq 0,05$  considerando un nivel de confianza del 95 % y error de 5 %. Además, para establecer la utilidad de los discos (FOX u OXA) para predecir la resistencia fenotípica a meticilina con la presencia del gen *mecA* se utilizó regresión logística binaria.

## Resultados

Para el screening fenotípico 49/71 (69,0%) mostraron resistencia a OXA y 43/71 (60,6%) resistencia a FOX; asimismo, la PCR confirmó la presencia del gen *mecA* en 40/71 (56,3%) de los aislamientos. Respecto al tipo de muestra biológica, 43/71 (60,6 %) correspondieron a secreción bronquial, 10/71 (14,1%) a hemocultivos y 4/71 (5,6%) secreción faríngea y 14/71 (19,7%) a otro tipo de muestras (**Tabla 1**).

La frecuencia de aislamientos *mecA* positivos y resistentes a OXA y FOX fue 39/71 (54,9%) y 37 (52,1%) respectivamente. Los aislamientos con la presencia del gen *mecA*, 22/40 (55%)

**Tabla 1.** Características de los aislamientos de *S. aureus*

Características		Frecuencias (%)
Servicio	Hospitalización	38 (53,5)
	Ambulatorio	33 (46,5)
Sexo	Masculino	42 (59,2)
	Femenino	29 (40,8)
Muestra Biológica		
	Secreción bronquial	43 (60,6)
	Hemocultivos	10 (14,1)
	Secreción faríngea	4 (5,6)
	Otros	14 (19,7)
Screening fenotípico de resistencia a meticilina		
	Resistencia a OXA	49 (69,0)
	Resistencia a FOX	43 (60,6)
	Sin Resistencia	22 (31,0)
Detección molecular de resistencia a meticilina		
	Gen <i>mecA</i> +	40 (56,3)
	Gen <i>mecA</i> -	31 (43,7)

se aislaron de pacientes hospitalizados y 18/40 (45%) de pacientes de atención ambulatoria. En cuanto al sexo 25/40 (62,5%) fueron hombres y 15/40 (37,5 %) mujeres. La prueba de Chi cuadrado mostró que no hubo asociación entre el tipo de muestra ( $p = 0,352$ ), el sexo ( $p = 0,628$ ) y la condición del paciente (hospitalizado o ambulatorio) ( $p = 0,814$ ) con la

presencia del gen *mecA*. El 14,1 % de los aislamientos MRSA detectados mediante screening con OXA no tenían el gen *mecA*, mientras que en el 8,5% de aislamientos con resistencia a FOX no tuvieron el gen *mecA* (Tabla 2).

Respecto a la regresión logística binaria, el modelo clasificó correctamente 87,3% de los casos, siendo un modelo aceptable.

**Tabla 2.** Contraste de la detección molecular del gen *mecA* según el tipo de atención, muestra biológica, sexo y screening fenotípica de resistencia a meticilina.

Indicador	Detección del gen de resistencia		
	<i>mecA</i> +	<i>mecA</i> -	p valor
Tipo de atención			
Hospitalario	22	16	0,814
Ambulatorio	18	15	
Muestra biológica			
Secreción bronquial	27	16	0,352
Hemocultivos	6	4	
Secreción faríngea	2	2	
Otros	5	9	
Sexo			
Masculino	25	17	0,628
Femenino	15	14	
Screening fenotípico con OXA			
Sensible	1	21	<0,001
Resistente	39	10	
Screening fenotípico con FOX			
Sensible	3	25	<0,001
Resistente	37	6	

**Tabla 3.** Regresión logística binaria, paso 1a: análisis de dependencia entre el screening fenotípico con discos de OXA y FOX y presencia del *gen mecA*.

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% CI para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup>	OXA	2,351	1,341	3,076	1	0,079	10,500	0,758	145,359
	FOX	2,512	0,971	6,688	1	0,010	12,333	1,837	82,789
	Constante	-7,908	2,094	14,265	1	0,000	0,000		

a. Variables especificadas en el paso 1: OXA. FOX.

CI: Intervalo de Confianza

El screening fenotípico positivo de resistencia a meticilina con disco de FOX tuvo mayor utilidad para detectar el *gen mecA* [ $p = 0,010$ ;  $\text{Exp}(B) = 12,3$ ] en comparación con el disco de OXA (Tabla 3).

### Discusión

El método fenotípico llevado a cabo para la detección de MRSA se basa en un screening con antibióticos de OXA y FOX<sup>15</sup>, estos antibióticos inducen la producción de la proteína PBP2a la cual reemplaza a la proteína nativa en la pared celular<sup>18</sup>, generando resistencia bacteriana a meticilina, asimismo, la expresión de dicha proteína se ve influenciada por las condiciones de cultivo, afinidad con el antibiótico y por la expresión del gen que codifica dicha proteína, siendo necesario utilizar metodologías confirmatorias como la PCR, la cual es una prueba altamente sensible, que detecta específicamente genes asociados a este mecanismo de resistencia, por lo que se recomienda como el método de detección estándar para la detección de MRSA<sup>19,20</sup>.

Este estudio constituye el primero de este tipo realizado en un hospital de nivel III de atención en la Región Cajamarca, en el norte del Perú. Encontrándose la presencia del *gen mecA* en 40 (56,3%) aislamientos de *S. aureus*, situación que es comparable a lo reportado en diversos estudios<sup>21,22</sup>; en estudios realizados en Perú se ha reportado frecuencias muy similares a las obtenidos en este estudio<sup>13</sup>.

El *gen mecA* se encontró con mayor frecuencia en aislamientos procedentes de hospitalización, lo que implica una elevada frecuencia de MRSA a nivel hospitalario, esto es concordante con la literatura pues los aislamientos de MRSA de ambientes hospitalarios se caracterizan por ser portador del *gen mecA*<sup>13,20</sup>; sin embargo, los resultados del presente estudio no mostraron diferencias significativas entre los aislamientos de hospitalización y los de atención ambulatoria, siendo preocupante la alta frecuencia del *gen mecA* en pacientes que fueron atendidos de manera ambulatoria 18/40 (45%), esto demuestra que las cepas MRSA adquiridas de manera hospitalaria ahora se han extendido a otros entornos de atención médica<sup>7</sup>, siendo imperativo establecer medidas en los ambientes hospitalarios que interrumpan la transmisión de MRSA y que permitan vigilar los niveles de resistencia a nivel comunitario<sup>23</sup>. Estos resultados no indican necesariamente que la frecuencia de aislamientos de MRSA detectados a nivel ambulatorio hayan sido adquiridos necesariamente

en ambientes comunitarios, este elevado porcentaje debería servir de base para realizar estudios orientados a la detección de *gen mecA* en MRSA adquiridos en la comunidad<sup>23</sup>.

Respecto al sexo de los pacientes con aislamientos positivos para MRSA, encontramos mayor presencia del *gen mecA* en pacientes masculinos, sin embargo, al igual que otros reportes<sup>24</sup> se encontró que el sexo no tuvo ningún efecto estadísticamente significativo en la detección de cepas positivas para el *gen mecA*. En lo concerniente al tipo de muestra obtenida, se encontró con mayor frecuencia el *gen* en muestras bronquiales, seguidas de hemocultivos, resultados similares fueron reportados en un estudio llevado a cabo en un hospital de otra región de Perú, sin embargo, en dicho estudio gran cantidad de aislados *mecA* positivos provenían de muestras de secreciones no especificadas<sup>13</sup>. La elevada proporción del *gen mecA* de aislamientos de secreciones bronquiales concuerda con otros reportes donde muestran que los pacientes con MRSA aislados en dichas secreciones, tienen más ingresos hospitalarios por año, así como mayor tiempo de hospitalización en comparación a los pacientes con aislamientos sensibles<sup>7,25</sup>.

Respecto a la detección de MRSA mediante métodos fenotípicos, los resultados mostraron que el screening fenotípico se asocia significativamente a la detección del *gen mecA*; debido a esto, en distintos laboratorios se utilizan ambos discos de manera convencional para detectar MRSA<sup>16,26,27</sup>. En este estudio se buscó también evaluar cuál de los dos métodos de screening tiene mayor utilidad para predecir la presencia del *gen mecA* en los MRSA, la regresión logística binaria mostró que el disco de FOX (30  $\mu\text{g}$ ) es de mayor utilidad que el disco de OXA (1  $\mu\text{g}$ ); estos hallazgos concuerdan con estudios sobre la utilidad del disco de FOX para detectar MRSA los cuales reportan hasta un 93 % de especificidad superior al 74 % alcanzado con el disco de OXA<sup>19,28-30</sup>.

Asimismo, como se muestra en la tabla 2, de los 71 aislamientos, 10 (14,1%) fueron resistentes a OXA y no tuvieron el *gen mecA*, valor superior comparado con los aislamientos FOX resistentes sin el *gen mecA*, esta elevada proporción de falsos positivos por OXA podría estar influenciada por la hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas, dando lugar a la expresión fenotípica de resistencia a la oxacilina pero sin un *mecA* mecanismo de resistencia genético, disminuyendo la especificidad del método de screening con disco de OXA<sup>29</sup>. Esto ha conllevado a que el screening fenotípico de MRSA con

disco de OXA deje de utilizarse, y a que el CLSI recomiende el uso de disco de FOX para la detección de MRSA, ya que es un mejor inductor de PBP-2a<sup>a</sup> codificada por el gen *mecA*<sup>8,15,28</sup>, así como mejor inductor del gen *mecC*<sup>6</sup>. Adicionalmente al gen *mecA*, la resistencia desarrollada generada a meticilina puede estar mediada por otros genes como *mecB* y *mecC*<sup>6,24</sup>.

La amplificación del gen *mecA* mediante PCR se reconoce como la prueba estándar de oro para la detección de MRSA, sin embargo, es un método costoso y no está disponible para la mayoría de laboratorios<sup>8,31</sup> siendo poco factible su aplicación como prueba de rutina en la práctica clínica, debido a esto, los laboratorios que no puedan realizar la detección molecular deben utilizar las pruebas de detección fenotípica siendo el disco de FOX una opción útil para detectar la expresión del gen *mecA*<sup>29</sup>, basándose en los resultados del presente estudio desaconsejamos el uso del disco de OXA como screening para detección de MRSA *mecA* positivo.

Una limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra, ya el período de recolección fue corto, obteniendo poca cantidad de aislamientos de *S. aureus*. Además, este estudio

no permitió analizar la presencia de aislados MRSA sigilosos, es decir, aquellos positivos a *mecA* pero que no muestran resistencia a cefoxitina y oxacilina.

En conclusión, el presente estudio encontró un elevado porcentaje de MRSA *mecA* positivo, principalmente en aislados de pacientes hospitalizados, es importante establecer medidas de vigilancia constante de aislamientos MRSA en todos los hospitales de la región, con la finalidad reducir la propagación entre pacientes y la comunidad, identificar portadores y/o pacientes y seleccionar un tratamiento antibiótico adecuado. Considerando que la detección fenotípica es más accesible para los laboratorios, comprobamos que el screening con disco de cefoxitina es mejor para detectar MRSA *mecA* positivo.

**Agradecimientos:** A la bióloga Gladys Esther Huayán Dávila del Laboratorio Central del Hospital Regional de Cajamarca por facilitar los aislamientos bacterianos.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

- Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, Van Leeuwen W, Van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(12):751-62. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4)
- Becker K, Schaumburg F, Fegeler C, Friedrich AW, Köck R, Prevalence of Multiresistant Microorganisms PMM Study. *Staphylococcus aureus* from the German general population is highly diverse. *Int J Med Microbiol*. 2017;307(1):21-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2016.11.007>
- Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
- McCaig LF, McDonald LC, Mandal S, Jernigan DB. *Staphylococcus aureus*-associated skin and soft tissue infections in ambulatory care. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1715-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17283622/>
- Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, Holland TL, Fowler VG Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):203-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>
- Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18033. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
- Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 4:S7-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.003>
- Madhavan A, Sachu A, Balakrishnan A, Vasudevan A, Balakrishnan S, Vasudevapannicker J. Comparison of PCR and phenotypic methods for the detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Iran J Microbiol*. 2021;13(1):31-6. Disponible en: <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i1.5489>
- Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, Friedrich AW, Kearns AM, Westh H, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(4):273-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.030>
- Martínez-Medina RM, Montalvo-Sandoval FD, Magaña-Aquino M, Terán-Figueroa Y, Pérez-Urizar JT. Prevalencia y caracterización genotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina aisladas en un hospital regional mexicano. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(1):37-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000100037>
- Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho MC, Berquó L, Ferreira FA, Soares Santos RN, et al. First report of infection with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol*. 2005;43(4):1985-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.43.4.1985-1988.2005>
- Tamariz J, Horna G, Tapia E, Vicente W, Silva M, Zerpa R, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Perú. *Rev Med Hered*. 2010;21(1). Disponible en: <https://doi.org/10.20453/rmh.v21i1.1139>
- Cabrejos-Hirashima L, Vives-Kufoy C, Inga-Salazar J, Astocondor L, Hinostrero N, García C. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente adquirido en la comunidad en un hospital de tercer nivel en Perú. *Rev perú med exp salud pública*. 2021;38(2):313-7. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342021000200313&lng=es&nr=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342021000200313&lng=es&nr=iso&tlng=es)
- Salazar de Vegas E, Tiappa A, Marval J, Gámez L, Trujillo D, Guzmán M, et al. Detección del gen *mecA* en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes atendidos en el Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" Cumaná, estado Sucre. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2017;37(2):44-6. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562017000200003](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562017000200003)
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 32th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
- Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(6):325-32. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.009>
- Cotaquispe R, Sarmiento R, Lovón S, Rodríguez J. Caracterización fenotípica y genotípica de *Staphylococcus* spp con resistencia a meticilina en pollos comerciales. *Rev investig vet Perú*. 2021;32(3):e20395. Disponible en: <https://doi.org/10.15381/rivpe.v32i3.20395>
- Yin S, Daum RS, Boyle-Vavra S. VraSR two-component regulatory system and its role in induction of *pbp2* and *vraSR* expression by cell wall antimicrobials in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):336-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/>

aac.50.1.336-343.2006

19. Torres C, Cercenado E. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enferm Infecc Microbiol. Clín.* 2010;28(8):541-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.02.003>
20. Cikman A, Aydin M, Gulhan B, Karakecili F, Kurtoglu MG, Yuksekkaya S, et al. Absence of the *mecC* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from various clinical samples: The first multi-centered study in Turkey. *J Infect Public Health.* 2019;12(4):528-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.01.063>
21. Abente S, Carpinelli L, Guillén R, Rodríguez F, Fariña N, Laspina F, et al. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y del factor de virulencia PVL en pacientes ambulatorios con infección de piel y partes blandas de Asunción, Paraguay. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2016;14(2):8-16. Disponible en: [https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014\(02\)08-016](https://doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(02)08-016)
22. Hussein N, Salih RS, Rasheed NA. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitals and Community in Duhok, Kurdistan Region of Iraq. *Int J Infect.* 2019;6(2):e89636. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.5812/iji.89636>
23. Raupach-Rosin H, Rübssamen N, Szkopek S, Schmalz O, Karch A, Mikolajczyk R, et al. Care for MRSA carriers in the outpatient sector: a survey among MRSA carriers and physicians in two regions in Germany. *BMC Infect Dis.* 2016;16:184. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1503-5>
24. Abimana JB, Kato CD, Bazira J. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization among Healthcare Workers at Kampala International University Teaching Hospital, Southwestern Uganda. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019;2019:4157869. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/4157869>
25. Mohamed SOO, Ali AHM, Ibrahim AAH, Elnil M, Elhassan ABE, Salman MST, et al. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in patients with Cystic Fibrosis: a meta-analysis. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.2.11668/v1>
26. Pillai MM, Latha R, Sarkar G. Detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction and conventional methods: a comparative study. *J Lab Physicians.* 2012;4(2):83-8. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0974-2727.105587>
27. Panda RK, Mahapatra A, Mallick B, Chayani N. Evaluation of Genotypic and Phenotypic Methods for Detection of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* in a Tertiary Care Hospital of Eastern Odisha. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(2):DC19-21. Disponible en: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/17476.7278>
28. Vyas A, Sharma M, Kumar S, Kumar M, Mehra SK. A comparative study of Oxacillin screen agar, Oxacillin disc diffusion and Cefoxitin disc diffusion, Oxacillin E-test method for routine screening of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Intl J Cur Res Rev.* 2015;7(10):55-60. Disponible en: [https://ijcrr.com/article\\_html.php?did=547](https://ijcrr.com/article_html.php?did=547)
29. Ramandinianto SC, Khairullah AR, Effendi MH. *MecA* gene and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from dairy farms in East Java, Indonesia. *Biodiversitas.* 2020;21(8):3562-8. Disponible en: <https://doi.org/10.13057/biodiv/d210819>
30. Rajeswarie S, Pradha V, D'Souza AO, Vinod R. Comparison of Phenotypic and Genotypic Characterization Methods for the Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Cureus.* 2022;14(3):e23396. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.23396>
31. Pramodhini S, Thenmozhivalli PR, Selvi R, Dillirani V, Vasumathi A, Agatha D. Comparison of Various Phenotypic Methods and *mecA* Based PCR for the Detection of MRSA. *J Clin Diag Res.* 2011;5:1359-62. Disponible en: [https://www.jcdr.net/articles/pdf/1659/3269\\_f.pdf](https://www.jcdr.net/articles/pdf/1659/3269_f.pdf)