

Elementos de interés clínico en la microbiología molecular de *Staphylococcus aureus*

Elements of clinical interest in the molecular microbiology of *Staphylococcus aureus*

Martha Julia Alfonso González, Yendrys Pérez Elías

Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil. San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba.

RESUMEN

El Staphylococcus aureus es uno de los microorganismos de mayor importancia en la asistencia médica, emergente en la comunidad y en el medio hospitalario. El objetivo de este trabajo es presentar una actualización sobre los elementos de interés clínico de la microbiología molecular del *Staphylococcus aureus*. Para confeccionar esta revisión se utilizaron las bases de datos de Scielo, HINARI, Pubmed-Medline y bibliografías disponibles sobre el tema y los descriptores empleados fueron: *Staphylococcus aureus*, resistencia a la meticilina, genes, epidemiología molecular, virulencia y la combinación entre ellos. Se revisaron los elementos que determinan sus factores de virulencia, la resistencia antimicrobiana, la versatilidad de estrategias patogénicas, la capacidad de sobrevivir en diferentes condiciones, la evolución y virulencia de los procesos que produce. Igualmente se abordó el diagnóstico de la resistencia, las técnicas de diagnóstico molecular, con sus utilidades, limitaciones, ventajas y desventajas y los estudios de estos temas en los últimos años en Cuba, pues circulan cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina, pero no se conoce la situación real. Se recomienda la conveniencia y necesidad de organizar y armonizar estudios clínicos, epidemiológicos y microbiológicos, que puedan mostrar cuál es la situación actual de este microorganismo y sus infecciones, que aporten datos de su evolución molecular, para evaluar la tendencia de la situación encontrada, que permitan decisiones para el desarrollo de programas de vigilancia y control y revitalicen los medios y métodos de diagnóstico. Resulta importante el conocimiento actualizado del tema, la interpretación de nuevos resultados y el intercambio científico.

Palabras claves: *Staphylococcus aureus*; resistencia a la meticilina.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus is one of the most important microorganisms in medical care, emerging in the community and in the hospital environment. The objective of this work is to present an update on the elements of clinical interest of the molecular microbiology of *Staphylococcus aureus*. To make this review, the databases of Scielo, HINARI, Pubmed-Medline and bibliographies available on the subject were used and the descriptors used were: *Staphylococcus aureus*, methicillin resistance, genes, molecular epidemiology, virulence and the combination between them. We reviewed the elements that determine its virulence factors, antimicrobial resistance, the versatility of pathogenic strategies, the ability to survive in different conditions, the evolution and virulence of the processes it produces. Likewise, the diagnosis of resistance, molecular diagnostic techniques, with their utilities, limitations, advantages and disadvantages, and the studies of these subjects in recent years in Cuba were addressed, since methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* circulate, but not the real situation is known. It is recommended the convenience and need to organize and harmonize clinical, epidemiological and microbiological studies, which can show what is the current situation of this microorganism and its infections, that provide data of its molecular evolution, to evaluate the tendency of the situation found, that allow decisions for the development of surveillance and control programs and revitalize the means and methods of diagnosis. Current knowledge of the subject, interpretation of new results and scientific exchange is important.

Key words: *Staphylococcus aureus*; methicillin resistance.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) es en la actualidad uno de los patógenos protagonistas de importancia en la atención médica. De distribución mundial, su impacto en la morbimortalidad es considerable en las infecciones nosocomiales y más recientemente a nivel comunitario. Es quizás el patógeno que genera más preocupación debido a su virulencia intrínseca y número de factores de virulencia, su versatilidad en estrategias patogénicas, la habilidad de causar una diversidad de infecciones amenazantes de la vida, su capacidad de adaptación y multiplicación en condiciones medio ambientales diferentes y adquirir resistencia a los antibióticos con una habilidad notable, no superada por ningún patógeno humano. Resulta importante conocer aspectos de su microbiología molecular, que pueden ser útiles en el entendimiento de su comportamiento actual, así como para el manejo clínico epidemiológico de sus infecciones, en el diagnóstico y en el establecimiento de estrategias para su control.¹⁻³

Este trabajo tiene como objetivo presentar una revisión sobre elementos de interés clínico de la microbiología molecular de *S. aureus*.

Elementos de virulencia y patogenicidad.

Asociados a su virulencia y patogenicidad están un importante grupo de enzimas extracelulares, toxinas y otros compuestos que produce. Las enzimas le permiten la penetración e invasión de los tejidos: coagulasa, proteasas, hialuronidasas, lipasas y fosfolipasas. Las toxinas más destacadas son: hemolisinas, enterotoxinas, la toxina del síndrome del *shock* tóxico, la toxina exfoliativa, superantígenos estafilocócicos y las leucocidinas.

Otros compuestos que le permiten la adherencia son: proteínas de unión a fibronectina, la colágena y factores de agregación. La producción de *biofilm* inducido por polisacáridos de adhesión le permite la persistencia en ambientes inanimados como materiales sintéticos.⁴⁻⁶

De las leucocidinas conocidas, la Panton-Valentin (LPV), se expresa como subunidades *lukS-PV* y *lukF-PV*, del locus *pvl*.⁷ Está codificada por un profago, que integrándose al genoma bacteriano, permite su síntesis, produce poros heptaméricos en la membrana celular y actúa como superantígeno facilitando la destrucción de leucocitos.⁸ Aproximadamente el 2 % de las cepas genera esta toxina, con predominio en las formas resistentes a la meticilina adquiridas en la comunidad (SARM-AC), ya que comúnmente la producen, mientras que las cepas *S. aureus* sensibles a la meticilina (SASM), así como *S. aureus* resistentes a la meticilina adquiridas en el hospital (SARM-AH) no suelen portarla.⁹⁻¹¹

Clínicamente las cepas LPV + (positiva), tienden a causar infecciones de piel y tejidos blandos como forunculosis (93 %), abscesos cutáneos (50 %) y neumonías rápidamente progresivas, muchas veces fatales.⁵⁻⁶

Los pacientes afectados por las cepas PVL +, suelen mostrar sintomatología gripal previa, fiebre alta y toma del estado general, con rápido empeoramiento clínico y radiológico en 12 a 36 horas. En niños es común el desarrollo de *distress* respiratorio. Provoca el desarrollo de infecciones graves, con una mortalidad elevada (37-75 %), que aumenta en caso de tratamiento empírico inicial inadecuado.⁹ En infecciones como endocarditis, síndrome del *shock* tóxico, mediastinitis y otras, se han asociado cepas de SAMR-LPV (negativas).

Por estos elementos sigue siendo controversial la preponderancia de la PVL como factor de virulencia y continúan los estudios que pretenden aclarar la posible combinación de factores proteicos, hemolisinas y genes reguladores de expresión, con importancia fundamental sobre el gen *agr* que regula varios genes de virulencia como son las hemolisinas, leucocidinas y la PVL.⁵⁻⁶

Situación de la resistencia antimicrobiana.

Después del uso de un antimicrobiano por un tiempo prolongado los microorganismos más aptos sobreviven gracias a la adquisición de los mecanismos de la resistencia. Este tiempo es diferente para cada bacteria; sin embargo, a lo largo de varios años de exposición se espera que surja un microorganismo resistente a múltiples fármacos y se convierta en una amenaza.¹²

S. aureus, colma la complejidad de la situación infectológica mundial por la emergencia de su resistencia a los antimicrobianos. El primer evento relacionado y de importancia lo constituyó la resistencia a penicilinas, seguido por la aparición de las llamadas cepas *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM), que ya constituyen un problema sanitario de primer orden y en tercer lugar la evolución de la resistencia a la vancomicina.¹³

1. Resistencia a penicilina: después de la introducción de la penicilina en 1940 para su uso clínico, el *S. aureus* generó resistencia mundial unos pocos años después, entre los finales de los años 50 y principios de los 60. El origen de la misma está generado por una beta lactamasa (codificada por el gen *blaZ*, asociada a otros genes cromosómicos o en transposones, que se transfieren de manera horizontal), que hidroliza el anillo betalactámico, inactivando la acción de la penicilina. En la actualidad, más del 90 % de las cepas de *S. aureus* son resistentes a penicilina y debido a esta alta prevalencia de resistencia, este antimicrobiano no se considera útil para el tratamiento de sus infecciones.^{4,11}

2. Resistencia a meticilina: la meticilina y la isoxazolil-penicilina (oxacilina) fueron las primeras penicilinas semisintéticas, resistentes a la hidrólisis por las betalactamasas, que se utilizaron en el tratamiento de las infecciones por estafilococos a principios de 1960.¹⁴⁻¹⁵ Sin embargo, un año después, se reportó el primer caso de SARM en Inglaterra. La meticilina estuvo limitada en su uso por su toxicidad renal, además de que en poco tiempo, nuevos compuestos menos tóxicos como nafcilina, la cloxacilina y la doxiciclina estuvieron disponibles y rápidamente la desplazaron.¹⁶

Esta resistencia está ocasionada por la producción de enzima fijadora de penicilina, denominada PBP2' o 2^a (PBP, del inglés *Penicillin Binding Protein*), que confiere baja afinidad para unirse a aquellos betalactámicos con actividad antiestafilocócica. Esta proteína está condicionada por la adquisición y codificada por el gen *mecA*, que se localiza en una isla genética móvil, llamada casete cromosómico estafilocócico (*SCCmec*, del inglés), localizado en la región *mec* del cromosoma bacteriano. Esta región es una isla de resistencia que contiene el gen estructural para la PBP2' y a los genes *mecI* (represor) y *mecR1* (inactivador de *mecI*), que actúan como elementos reguladores de la transcripción. A pesar de que la región *mec* está altamente conservada, la expresión fenotípica de la resistencia muestra gran variabilidad.¹⁵

Se han descrito hasta el momento XI tipos de *SCCmec* según las diferentes combinaciones de las clases del complejo *mec*. De ellos, los tipos I, II y III se encuentran habitualmente en cepas SARM-AH, que generalmente son PVL-. Estos tipos son de gran tamaño, por lo que permiten albergar un número mayor de genes de resistencia para otros antibacterianos. De ahí se deduce que las cepas hospitalarias tienen mayor resistencia, expresándose como multidrogo-resistentes, para las cuales se recomienda el uso de glicopéptidos.

Los *SCCmec* tipos IV y V, generalmente PVL+, se encuentran en cepas SARM-AC y al ser más pequeños, portan menos genes de resistencia para otros agentes diferentes a los betalactámicos y por ello tienden a ser menos resistentes, lo que facilita el uso de otras opciones terapéuticas.¹⁰⁻¹¹ Los aislados con el tipo XI son resistentes a todos los betalactámicos. La resistencia a la meticilina en *Staphylococcus spp.*, es sinónimo de la resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos, se asocia a la resistencia múltiple a antibacterianos no relacionados estructuralmente como tetraciclinas, macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos.¹⁷⁻¹⁹

Por todos estos elementos resulta importante esclarecer el diagnóstico y la epidemiología de las infecciones por *S. aureus* y especialmente de SARM, porque determinan la evolución clínica, la resistencia y la selección de la terapia antimicrobiana adecuada.¹⁷⁻¹⁹

3. Resistencia a la vancomicina: como parte de la solución a la resistencia descrita, en diferentes partes del mundo se inició el uso de los glucopéptidos, especialmente la vancomicina. Como consecuencia, se produjo un incremento a la resistencia a los mismos en cepas de *Enterococcus spp*, que fue el origen, 25 años después, de la resistencia encontrada en *Staphylococcus spp*.¹⁷ En 1997, se reportó en Japón la susceptibilidad reducida o intermedia a vancomicina (VISA, del inglés) y en 2002 se describió la primera cepa de *S. aureus* resistente a la vancomicina (SARV) en EE.UU.²⁰

Se han descrito poblaciones heterogéneas de VISA (h/VISA, del inglés). Las cepas SARV adquieren un plásmido de conjugación portando un transposón (Tn1546) y que contiene el operón *VanA*, compuesto por varios genes. Ellos determinan cambios en el dipéptido terminal de los precursores de peptidoglicano, lo que disminuye la afinidad a los glucopéptidos y se interfiere así con su sitio de acción para frenar la síntesis de la pared bacteriana. Este mecanismo difiere del de las cepas VISA y h/VISA, que adquieren la resistencia a través de un proceso gradual de engrosamiento progresivo de la pared bacteriana, que dificulta el paso del glucopéptido a través de ella.²¹

Para definir estos tipos de resistencia se determinan las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM), que son: para SARV $\geq 16\mu\text{g}/\text{mL}$, VISA entre $4\text{-}8\mu\text{g}/\text{mL}$ y h/VISA entre $1\text{-}2\mu\text{g}/\text{mL}$, aunque de estas últimas se reportan subpoblaciones con crecimiento a $4\mu\text{g}/\text{mL}$ y aunque no existe un método estandarizado para su detección, se recomienda la aplicación e interpretación de la prueba E test, que se considera positiva cuando se observa un halo de inhibición de $> 8\mu\text{g}/\text{mL}$ para vancomicina y teicoplanina o bien $\geq 12\mu\text{g}/\text{mL}$ solo para teicoplanina. Es conocido que todas estas cepas tendrán una inadecuada respuesta a los glucopéptidos, por lo que resulta importante su detección adecuada y temprana.²¹

Diagnóstico de la resistencia a meticilina.

La emergencia y la extensión de las infecciones por SARM han promovido la necesidad de optimizar el diagnóstico en aras de una respuesta certera y reducir el tiempo de identificación, para la toma de decisiones de tratamiento más inmediatas y de acciones de prevención y control.

Para la determinación fenotípica de la resistencia de *S. aureus* a la meticilina, se recomienda el método de difusión en disco de cefoxitín ($30\mu\text{g}$). Se habla entonces de resistencia cuando se obtienen halos de inhibición $\leq 19\text{ mm}$ y con halos $\geq 20\text{ mm}$ se consideran susceptibles. Esta técnica demora entre 3 y 5 días, por lo que se han ideado y utilizado otras formas, que han agilizado la respuesta diagnóstica. Existen estuches diagnósticos que permiten en dos o tres horas, una vez aislado e identificado el microorganismo, la identificación de la producción de PBP2', orientando así la presencia del *gen mecA*. El uso de medios cromogénicos ha permitido brindar resultados en el curso de hasta 48 horas, pero otros, como los ensayos moleculares se utilizan como alternativas confiables y rápidas.¹⁶ Lo más importante de éstos últimos, es que puedan detectar el *gen mecA* de *S. aureus* y que puedan como hasta ahora dar respuesta e identificar SARM a partir de diferentes muestras clínicas y no esperar el aislamiento e identificación posterior, para decidir acciones.

Técnicas de tipificación molecular.

Estrategias dispuestas para prevenir la diseminación de SARM, requieren del cabal conocimiento de la evolución, distribución y epidemiología de sus cepas.^{16,22} Para este propósito, varias técnicas de tipificación molecular han sido desarrolladas, con diferente utilidad.

Tipificación *spa*: Permite el estudio de la secuencia de un locus simple o monocus para *S. aureus*, por lo que resulta sencillo, analizando las secuencias de repetición variable, de su *gen spa*. Es capaz de discriminar mutaciones puntuales en regiones de dicho gen. Puede usarse en estudios de evolución molecular y esclarecer el desarrollo de brotes hospitalarios.^{16,22}

Tipificación de secuencias multilocus (MLST, del inglés): Constituye una excelente herramienta para la investigación de la evolución clonal de SARM y se basa en el análisis de siete secuencias derivadas de las variaciones alélicas de siete genes conservados, que determinan un perfil alélico específico, llamado ST= Secuencia tipo, para cada aislamiento. Comúnmente la determinación de la ST, se utiliza en la nomenclatura de estas cepas. Es un método reproducible y existe información disponible para las comparaciones.²²⁻²³

Electroforesis en gel en campos pulsantes: es considerado aún el método estándar para la tipificación de los aislados y ha sido demostrado como uno de los más discriminatorios para estudios de brotes y transmisión hospitalaria e interhospitalaria. Se basa en el análisis de fragmentos de ADN cromosomal generados por la acción de la enzima de restricción *SmaI*, visualizados después de la electroforesis en gel. Se han realizado significativos esfuerzos para armonizar protocolos y establecer nomenclaturas, que han resultado en utilidades parciales en términos de reproducibilidad, rapidez y costos.²²⁻²³

Tipificación de *SCCmec*: El casete cromosómico de *S. aureus* contiene el *gen mecA*, los complejos genéticos, genes reguladores y secuencias de inserción. Las mutaciones en cualquiera de estas regiones, ofrecerán patrones diferentes que permitirán la diferenciación de clones de SARM. Existen varios métodos disponibles para ella: Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés), PCR multiplex, PCR en tiempo real (RT-PCR, del inglés). Esta tipificación debe ser indicada y utilizada para diferenciar clones y cepas relacionadas, previamente caracterizadas y clasificadas.^{17,22}

Estudios en Cuba.

En Cuba estos temas han sido poco explorados y se ha reconocido la falta de datos sobre la incidencia y prevalencia de las cepas de *S. aureus* y SAMR y sus infecciones en la población y en hospitales nacionales.

Un estudio conjunto entre Holanda (Hospital Canisius - Wilhelmina, Nijmegen) y Cuba (Instituto "Pedro Kourí" y Hospital Hermanos Ameijeiras), revela que el clon predominante es el *spa*-type t149, seguido por el USA300 de SARM-AC, productor de leucocidina de Pantón Valentine (LPV).²⁴⁻²⁸

Resulta conveniente y necesario organizar y armonizar estudios clínicos, epidemiológicos, microbiológicos y moleculares que puedan evidenciar cuál es la situación real de este microorganismo y sus infecciones, que se identifiquen los casetes cromosómicos estafilocócicos, que pueden dar mayor información sobre la

resistencia antimicrobiana, la PVL que determina la virulencia de las cepas y que combinadas con elementos clínicos y epidemiológicos, pudieran discernir sobre la presencia de cepas hospitalarias y comunitarias, y se desarrollen técnicas moleculares para estudios tan importantes como los de tipificación, epidemiológicos y de evolución clonal.

Los resultados pudieran aportar las bases para el conocimiento de la evolución molecular en Cuba, evidencias para determinar un nuevo punto de partida en el monitoreo de la situación encontrada y evaluar la tendencia, decidir acciones para establecer y desarrollar un programa de vigilancia y control, la revitalización y la disponibilidad de métodos de diagnóstico que proporcionen respuestas más certeras y rápidas, que conduzcan a conductas terapéuticas tempranas y adecuadas.

Conflictos de interés

Los autores no plantean conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vijayalakshmi P. Incidence of *Staphylococcus aureus* in surgical site infections in a teaching hospital. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* [Internet]. 2015 [citado 8 ago 2014];4(4):32-34. Disponible en: <https://www.ijcmas.com/vol-4-4/P.Vijayalakshmi.pdf>.
2. Horna G, Astocondor L, Jacobs J, García Coralith. Evaluación de métodos fenotípicos para la detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(2):98-100.
3. Sánchez L, Pavas NC, Rojas A, Pérez N. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad en pacientes de Villavicencio, Colombia. *Rev Cubana MedTrop* 2016;68(1):40-50.
4. Thurlow L, Joshi G, Richardson A. Virulence strategies of the dominant USA300 lineage of community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 2012 [citado 5 Mar 2012] 65(1):5-22.
5. Nagel A, Mollerach A, Giusti A, Ochoteco C, Méndez E, Mendosa M, et al. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en comunidad: Detección de Leucocidina de Panton-Valentine y su relación con el sitio de aislamiento en pacientes de la ciudad de Santa Fé-Argentina. *Rev Panam Infectol* [Internet.] 2011 [citado 6 dic 2011];13(2):8-11. Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/125/109>.
6. Lacey KA, Geoghegan JA and McLoughlin RM. The Role of *Staphylococcus aureus* Virulence Factors in Skin Infection and Their Potential as Vaccine Antigens *Pathogens* 2016, 5(1):22

7. Karli A, Yanik K, Paksu MS, Gulnar S, Aykanat A, Yener N, Beleta N, et al. Infección diseminada por *Staphylococcus aureus* positivo para leucocidina de Pantón-Valentine en un niño. Arch Argent Pediatr[Internet]. 2016[citado 9may 2016];114(2):75-7. Disponible en: www.scielo.org.ar/pdf/aap/v114n2/v114n2a14.pdf.
8. Cupane L, Pugacova N, Berzina D, Cauce V, et al. Patients with Pantón-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* infections run an increased risk of longer hospitalization. Int J Mol Epidemiol Genet [Internet] 2012;3(1):48-55. [citado 28 feb 2012]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316447/>.
9. Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gómez C, Chaves F. Community associated *Staphylococcus aureus* infections in children. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8: 541-54. doi: 10.1586/eri.10.34.
10. Sahebnasagh R, Sadari H, and Owlia P. The prevalence of resistance to methicillin in *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients by PCR Method for detection of *mecA* and *nuc* genes. Iranian Journal of Public Health[Internet]. 2014[citado 14oct 2017], 43(1): 84-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4454028/>.
11. DeLeo FR, Chambers HF. Reemergence of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in the genomics era. J Clin Invest [Internet] 2009[citado 14 oct 2017]; 119(9):2464-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735934/>.
12. Milstone AM, Bryant KA, Huskins C, Zerr DM. The past, present, and future of healthcare-associated infection prevention in pediatrics: multidrug-resistant organisms. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(1):18-21.
13. Morejón M. Situación actual de la resistencia bacteriana. MEDISAN [Internet] 2010; 15[citado 16 oct 2014];3(7):1-21. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000500001.
14. Liu C, Chen D, Peters BM, Li L, Li B, Xu Z, Shirliff ME. Vigilancia de *Staphylococcus aureus* metilicina resistente adquirido en el comunidad. Boletín ISP 2013;3(7):1-21.
15. Liu J, Chen D, Peters BM, Li L, Li B, Xu Z, Shirliff ME. Staphylococcal chromosomal cassettes *mec* (*SCCmec*): A mobile genetic element in methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*. MicrobPathog. 2016 101:56-67
16. Biswas S, Karmakar A, Ghosh C. Multidrug resistant pathogenic *Staphylococcus aureus* in the pimples. Medical Science[Internet] 2015 [citado 28 ene.2015]; 16:41-50. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Amit_Karmakar/publication/301226873_Multi_drug_Resistant_Pathogenic_Staphylococcus_aureus_in_the_Pimples/links/570de65f08aed31341cf8621.pdf.
17. García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Bal M, Trincado P, Corredoira J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene: emergence in Spain and report of a fatal case of bacteremia. J Antimicrob Chemother. 2014 Jan;69(1):45-50.

18. IWG-SCC (International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (12): 4961-7
19. Shore A, Deasy EC, Slikers P, Brennan G, O'Connell B, Monecke S, et al. Detection of Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* Genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2011[citado 15 oct 2017];55(8): 3765-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3147645/>.
20. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52(3):18-55.doi: 10.1093/cid/ciq146.
21. Yaseen IH, Shareef A Y, and Daoud AS. High prevalence of multidrug-resistance MRSA and VRSA of different infections from Al-Jumhuory teaching hospital patients in Mosul. *Journal of Life Sciences* [Internet]. 2013.[citado 24 abr2016]; 7(12): 1255-9. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Ibrahim_Yaseen/publication/261704870_High_Prevalence_of_Multidrug-Resistance_MRSA_and_VRSA_of_Different_Infections_from_Al-Jumhuory_Teaching_Hospital_Patients_in_Mosul/links/0a85e535127e9c2f04000000/High-Prevalence-of-Multidrug-Resistance-MRSA-and-VRSA-of-Different-Infections-from-Al-Jumhuory-Teaching-Hospital-Patients-in-Mosul.pdf.
22. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Fiedrich AW, Bruggeman CA, Stobbering EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:222-35.
23. Fernández F, López L, Pascual A. Técnicas de tipificación molecular para la vigilancia y control de la infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(1):20-5.
24. Nodarse R. Detección de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina mediante disco de cefoxitina. *Rev Cubana Med Mil*[Internet] 2009[citado: 29 enero 2013];38(3-4):30-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572009000300004&lng=es&nrm=iso.
25. Mederos J, Morejón M. Frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en el Hospital "Manuel Fajardo Rivero". *Rev haban cienc med* [Internet] 2014[citado 15 oct 2017];13 (3):406-16. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2014000300006.
26. Duquesne A, Castro N, Monzote A, Paredes I. Caracterización de aislamientos de *Staphylococcus aureus* comunitarios en muestras purulentas. *Rev Cubana Med Gen Integr*[Online] 2015[citado 14 oct 2017]; 31 (3): 295-307. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252015000300004.

27. Arbolaez M, Rodríguez JA, López S, Hernández G, Rodríguez R, de Armas L. *Staphylococcus aureus* nosocomial de piel y tejidos blandos. Acta Médica del centro [Internet] 2016 [citado 15 oct. 2017];10(4):12-7. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/758/1001>.

28. Monzote A, Toraño G, Díaz L, Valdéz-Dapena. Incremento de las infecciones por *Staphylococcus* resistente a la meticilina en un hospital pediátrico en Cuba. Panorama Cuba y Salud [Internet] 2016[citado 15 oct_2017];11(1):9-15. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cubaysalud/pcs-2016/pcs161c.pdf>.

Recibido: 20 de noviembre de 2017

Aprobado: 21 de diciembre de 2017

Martha Julia Alfonso González. Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil. Carretera de Tapaste y Autopista Nacional, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba. Correo electrónico: cicdc@infomed.sld.cu