

## **STAPHYLOCOCCUS AUREUS: PORTACIÓN NASAL, FACTORES DE RIESGO Y SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS EN UNA POBLACIÓN DE ESTUDIANTES DE MEDICINA**

REVELLI L\*; BRANDOLISIO F\*; SÁEZ B\*; RODRÍGUEZ LANZA M\*; BERRÓN A\*; FAGGI C\*; MADOERY R\*; GIMÉNEZ T\*; CÓRDOBA L\*; BULFONI M\*; CERUTTI C\*; PONESSA A\*; GAMBANDÉ T\*<sup>1</sup>

\**Cátedra de Microbiología, Virología y Parasitología. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Argentina.*

**Introducción:** La importancia epidemiológica de *Staphylococcus aureus* (SA) radica en su capacidad de producir colonización intermitente de las fosas nasales pudiendo ser un punto de partida para infecciones de diversa gravedad en el portador. Las infecciones por SA meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) han aumentado en los últimos años y se han reportado infecciones intrahospitalarias causadas por SA con perfil comunitario. Los estudiantes de medicina colonizados, por su frecuente contacto con efectores de salud, pueden fungir como vector para la diseminación de esta bacteria.

**Objetivo:** Se realizó un estudio descriptivo y analítico transversal con el objetivo de determinar la prevalencia de portadores nasales de SA en una población de estudiantes de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario, el perfil de sensibilidad a los antibacterianos de las cepas aisladas y la existencia de factores de riesgo asociados a la colonización nasal.

**Material y método:** Se obtuvieron muestras de secreciones nasales mediante hisopado de ambas narinas y se administró una encuesta en búsqueda de factores de riesgo asociados con la colonización. Las muestras se sembraron en el medio selectivo y diferencial agar manitol salado (Merck®) e incubadas durante 18-24 horas a 37°C. Para la identificación se utilizaron pruebas bioquímicas convencionales: coagulasa, DNAsa (BBL® - DNase Test Agar) y fermentación de manitol. La sensibilidad a los AMB fue evaluada por el método de difusión (Kirby-Bauer). La presencia de inducción de la resistencia a clindamicina por eritromicina se buscó mediante el denominado D-test. Para el análisis estadístico, se utilizó el software *IBM SPSS Statistics*, versión 17.0. Las comparaciones se efectuaron en función del tipo de variable bajo evaluación: pruebas de  $\chi^2$ , o probabilidad exacta de Fisher (para las cualitativas), y U de Mann-Whitney o t-Student, dependiendo del tipo de distribución de la variable cuantitativa. Se utilizó un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** La muestra quedó constituida por 1568 estudiantes, 1056 (67%) de sexo femenino y 512 (34%) de sexo masculino. El total de estudiantes portadores nasales de SA fue de 397 (25.3%) siendo 249 (62.7%) mujeres y 148 (37.3%) hombres. De las 397 cepas aisladas de SA, 376 (94.7%) resultaron ser sensibles a la meticilina (SAMS) y 20 (5.3%) fueron resistentes (SAMR). Los resultados obtenidos en cuanto a la resistencia a eritromicina y clindamicina en cepas SAMR demuestran que estos fármacos no son una alternativa válida para el tratamiento empírico de infecciones debidas a este tipo de microorganismos. Si bien quinolonas y trimetoprima-sulfametoxazol mantienen, por el momento, su actividad, son necesarios monitoreos sistemáticos en la población. En lo que respecta a los factores de riesgo, el sexo masculino y la diabetes se asociaron a la colonización nasal por SA.

**Conclusiones:** La detección de este microorganismo en fosas nasales de estudiantes de medicina es de gran utilidad para evitar la transmisión horizontal y prevenir posibles diseminaciones en el portador causando infecciones con diferente nivel de gravedad.

**Palabras clave:** prevalencia, portación nasal, factores de riesgo, estudiantes, *Staphylococcus aureus*, medicina.

**Introduction:** The epidemiological importance of *Staphylococcus aureus* (SA) lies in its ability to produce nostrils intermittent colonization, which can be a starting point for infections of varying severity in the carrier. CA-MRSA infections have increased in recent years and nosocomial infections caused by SA with a community profile have been reported. Colonized medical students, due to their frequent contact with health care providers, can act as a vector for the spread of this bacterium.

**Objective:** A descriptive and analytical cross-sectional study was carried out with the objective of determining the prevalence of nasal carriers of *Staphylococcus aureus* in a population of students of the Medicine career of the Faculty of Medical Sciences of the National University of Rosario, the sensitivity profile to the antibacterials of the isolated strains and the existence of risk factors associated with nasal colonization.

**Materials and methods:** Samples of nasal secretions were obtained by swabbing from both nostrils and a survey was administered in search of risk factors associated with colonization. The samples were sown in the selective and differential medium salty mannitol agar (Merck®) and incubated for 18-24 hours at 37°C. Conventional biochemical tests were used for identification: coagulase, DNase (BBL® - DNase Test Agar) and mannitol fermentation. The sensitivity to AMB was evaluated by the diffusion method (Kirby-Bauer). The presence of induction of resistance to clindamycin by erythromycin was sought by means of the so-called D-test. For the statistical analysis, the IBM SPSS Statistics software, version 17.0, was used. The comparisons were made based on the type of variable under evaluation:  $\chi^2$  tests, or Fisher's exact probability (for the qualitative ones), and Mann-Whitney U or Student's t-test, depending on the type of distribution of the quantitative variable. A significance level of  $p < 0.05$  was used.

**Results:** The sample was made up of 1568 students, 1056 (67%) female and 512 (34%) male. The total number of students with SA nasal carriers was 397 (25.3%), 249 (62.7%) being women and 148 (37.3%) men. Of the 397 SA isolates, 376 (94.7%) were found to be sensitive to methicillin (SAMS) and 20 (5.3%) were resistant (MRSA). The results obtained in terms of resistance to erythromycin and clindamycin in MRSA strains show that these drugs are not a valid alternative for the empirical treatment of infections due to this type of microorganism. Although quinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole maintain, for the moment, their activity, systematic monitoring in the population is necessary. Regarding risk factors, male sex and diabetes were associated with nasal colonization by SA.

**Conclusions:** The detection of this microorganism in the nostrils of medical students is very useful to avoid horizontal transmission and prevent possible dissemination in the carrier, causing infections with different levels of severity.

**Key words:** prevalence, nasal carriage, risk factors, students, *Staphylococcus aureus*, medicine.

## Introducción

*Staphylococcus aureus* (SA) fue descrito por primera vez en 1880 por el cirujano británico Alexander Ogs-ton quien observó bajo el microscopio pus proveniente de la herida quirúrgica de uno de sus pacientes. Hoy sabemos que SA es un coco gram positivo que forma parte de la microbiota habitual humana y animal y se lo considera uno de los agentes etiológicos infecciosos más relevantes a nivel mundial.<sup>1-3</sup> Esto no solo se debe a su extenso arsenal patogénico y a su habilidad para producir infecciones de diversa gravedad sino también a su capacidad para desarrollar resistencia a los fármacos antibacterianos.<sup>2-4</sup>

La penicilina, descubierta en 1928 por Alexander Fleming, constituyó la primera terapéutica en las infec-

ciones por SA. En 1944, dos años después de su introducción en el mercado y de la masificación en su uso, aparecieron los primeros reportes de cepas resistentes a este fármaco.<sup>5</sup> Ese mismo año Kirby observó que la resistencia *in vitro* a penicilina se relaciona con la producción de enzimas hidrolíticas (penicilinasas) que habían sido ya descritas por Abraham y Chain en *Escherichia coli* (1940).<sup>6</sup> En respuesta, varios años después (1959) aparecieron las primeras penicilinas semisintéticas, también llamadas antiestafilocócicas (metecilina, oxacilina y derivadas) pero en 1961 se reportó en Reino Unido el primer caso de SA resistente a la metecilina (SAMR). Las penicilinas antiestafilocócicas se volvieron ineficaces debido a la aparición de mutaciones en las Proteínas Ligadoras de Penicilina (PLP o PBP) siendo denominadas

PLP2a o PBP2a. Las PLP mutadas poseen baja afinidad por betalactámicos y permiten la síntesis de pared bacteriana aún en presencia de dichos antibacterianos. La mutación se encuentra codificada en el gen *mecA* presente en un elemento cromosómico móvil denominado *cassette cromosómico estafilocócico (SCCmec)*.<sup>2, 3, 7</sup>

El *SCCmec* puede medir entre 21 y 67 Kb siendo sus principales componentes el gen *mecA*, del que hablamos anteriormente, y el complejo *ccr* (*cassette chromosome recombinase*) cuyos genes codifican a las recombinasas necesarias para la integración/escisión del cassette en el cromosoma bacteriano. Los eventos de recombinación entre los complejos *ccr* y *mecA* permiten subdividir a los *SCCmec* en varios tipos y así clasificar a las cepas SAMR según el tipo que posee.<sup>7</sup> Los tipos I, II y III pertenecen a clones asociados a cepas hospitalarias (SAMR-AH), poseen resistencia a múltiples antibacterianos y son de tamaño relativamente grande lo que hace que su movilización horizontal sea difícil. Por otro lado, los asociados a cepas comunitarias (SAMR-AC), como el *SCCmec* tipo IV, tienen un tamaño mucho más pequeño y no confieren resistencia a varios fármacos simultáneamente.

Las diferencias moleculares entre las cepas SAMR-AC y SAMR-AH no se limitan solo a estos genes. De hecho, la presencia del gen que codifica la leucocidina de Pantone-Valentine (PVL), una exotoxina capaz de lisar leucocitos es altamente infrecuente en cepas hospitalarias pero no en cepas comunitarias.<sup>3,4,8</sup> La presencia de PVL está asociada a mayor gravedad en infecciones de piel y partes blandas (IPPB) y neumonías necrotizantes.

Desde el punto de vista clínico, las infecciones por SAMR-AC aparecen principalmente en niños y adultos jóvenes, con escasas comorbilidades y sin contacto con el sistema de salud. Los brotes ocurren generalmente en comunidades cerradas (guarderías, cárceles, etc.) así como en personas que practican deportes de contacto<sup>9</sup> siendo las infecciones de piel y a los tejidos blandos (IPPB) la forma de presentación más frecuente. Las infecciones por SAMR-AH, por otro lado, aparecen en personas con contacto con el sistema de salud, frecuentemente adultos mayores y/o con patologías de base. Las infecciones más comúnmente asociadas a SAMR-AH son bacteriemias, infecciones del tracto urinario, de herida quirúrgica o infecciones asociadas a catéter.

Con respecto a la sensibilidad a los fármacos antimicrobianos, tanto SAMR-AC como SAMR-AH presentan resistencia a betalactámicos (excepto a las modernas cefalosporinas antiestafilocócicas) y pueden presentar

resistencia a otros grupos de antibióticos; SAMR-AC es característicamente más sensible a estos últimos, probablemente debido a que posee un *SCCmec* de menor tamaño. Se han evidenciado cepas de SAMR-AC resistentes a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas;<sup>10</sup> si estas tres resistencias se presentan juntas constituyen el fenotipo *MLS<sub>B</sub>*, caracterizado por una modificación del sitio de acción mediado por el gen *erm* y/o un mecanismo de eflujo. Las quinolonas, las tetraciclinas y la trimetoprima-sulfametoxazol son grupos que, en general, conservan actividad contra SA aunque existen reportes aislados de resistencia a estos fármacos.

La importancia epidemiológica de SA, en particular de SAMR, radica en su capacidad de producir colonización intermitente de las fosas nasales, pudiendo ser un punto de partida para infecciones de diversa gravedad en el portador. SA está presente en las fosas nasales del 20-30% de la población sana,<sup>4</sup> hecho que se conoce como portación. Dicha colonización puede ser de tipo persistente o intermitente, predominando esta última. El riesgo de desarrollo de infección en portadores es 1,8 veces mayor con respecto a los no portadores; los patrones de portación persistente conllevan mayor riesgo en comparación a los patrones intermitentes.<sup>4,11</sup> Asimismo, la colonización nasal permite la diseminación en comunidades cerradas y ambientes hospitalarios, hecho que convirtió a esta bacteria en un problema epidemiológico.

Las infecciones por SAMR-AC han aumentado en los últimos años y se han reportado infecciones intrahospitalarias causadas por SA con perfil comunitario. Los estudiantes de medicina colonizados, por su frecuente contacto con efectores de salud, pueden fungir como vector para la diseminación de esta bacteria.

## Objetivos

Se realizó un estudio descriptivo y analítico transversal con el objetivo de determinar la prevalencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* en una población de estudiantes de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario durante el período 2014-2017, el perfil de sensibilidad a los antibacterianos de las cepas aisladas y la existencia de factores de riesgo asociados a la colonización nasal.

## Material y Métodos

El presente trabajo de investigación cuenta con la aprobación del Comité de Bioética de la Facultad de

Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Debido a la naturaleza sensible de los datos utilizados las muestras fueron anonimizadas y se obtuvo el consentimiento firmado para todos los participantes.

Se obtuvieron muestras de secreciones nasales mediante hisopado de ambas narinas. Además, se administró una encuesta en búsqueda de factores de riesgo asociados con la colonización. Las muestras se sembraron en el medio selectivo y diferencial agar manitol salado (Merck®) e incubadas durante 18-24 horas a 37°C. Para la identificación de las colonias sospechosas se utilizaron pruebas bioquímicas convencionales: coagulasa, DNAsa (BBL® - DNase Test Agar) y fermentación de manitol.

La sensibilidad a los AMB fue evaluada por el método de difusión (Kirby-Bauer), según las normas del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI),<sup>13</sup> ensayándose eritromicina (Eri), clindamicina (Cli), levofloxacina (Levo), cefoxitina (Fox), trimetoprima-sulfametoxazol (TMS). La presencia de inducción de la resistencia a clindamicina por eritromicina se buscó mediante el denominado D-test.

Las variables incluidas en la investigación fueron las siguientes: edad, sexo, año de la carrera, si cursa alguna asignatura con prácticas hospitalarias, lavado de manos antes y después del contacto con un paciente, internaciones o cirugías en los últimos seis meses, utilización de antibióticos sistémicos en los últimos tres meses, utilización de corticoides nasales en los últimos tres meses, utilización de *sprays* nasales de otras drogas, tabaquismo y convivencia con tabaquistas, enfermedades crónicas: asma, rinitis crónica, sinusitis crónica, diabetes, infecciones bacterianas de la piel en los últimos tres meses.

Las cepas SAMR fueron analizadas mediante biología molecular para la detección del gen codificante de la Leucocidina de Panton-Valentine (LPV) por el “Pro-

grama de Epidemiología Molecular y Vigilancia de la Resistencia a Antimicrobianos” (IBR, CONICET) del Hospital I. Carrasco.

Para el análisis estadístico, se utilizó el software *IBM SPSS Statistics*, versión 17.0. Las comparaciones se efectuaron en función del tipo de variable bajo evaluación: pruebas de  $\chi^2$ , o probabilidad exacta de Fisher (para las cualitativas), y U de Mann-Whitney o t-Student, dependiendo del tipo de distribución de la variable cuantitativa. Se utilizó un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

## Resultados

La muestra quedó constituida por 1.568 estudiantes, 1.056 (67%) de sexo femenino y 512 (34%) de sexo masculino. El rango de edades fue desde los 17 a los 70 años, con un promedio de 22 años. La distribución entre los años de cursado fue homogénea (Tabla I).

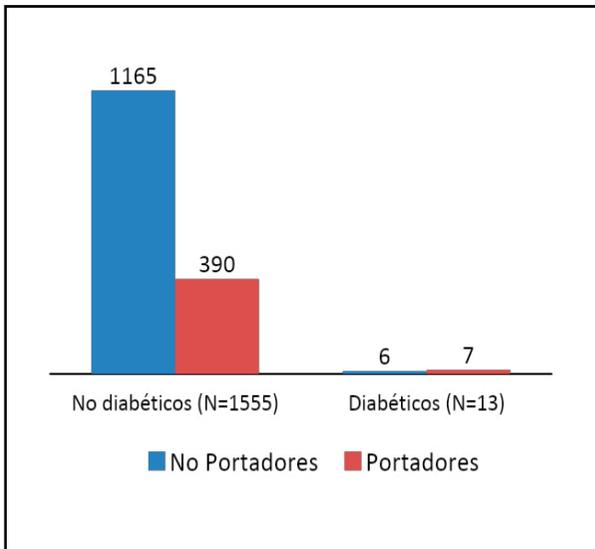
Según los registros de nuestro laboratorio, el total de estudiantes portadores nasales de SA fue de 397 (25,3%) siendo 249 (62,7%) mujeres y 148 (37,3%) hombres.

Se analizó la totalidad de estudiantes (hombres y mujeres) respecto a los factores de riesgo antes descritos. La variable “Diabetes” se encontraba presente en un total de 13 (0,8%) estudiantes y la proporción de “Portadores” y “No portadores” en los grupos “Diabéticos” y “No diabéticos” fue de 1,16 y 0,33, respectivamente ( $p < 0,05$ ) (Gráfico I).

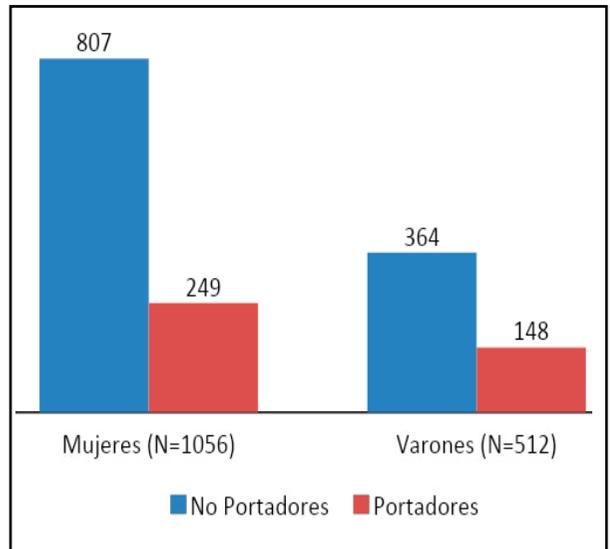
La variable “Asma” resultó ser positiva en un total de 66 estudiantes (4,2%). En el Gráfico II puede observarse que la proporción entre los estudiantes que la padecen o no respecto de la portación de SA, es diferente. Para los estudiantes libres de esta enfermedad es de 0,33, mientras que para los afectados el número de portadores es un tanto superior (0,53,  $p = 0,069$ ).

Año de cursado	Estudiantes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
1°	285	18,2%	18,2%
2°	282	18%	36,2%
3°	404	25,8%	62%
4°	216	13,7%	75,7%
5°	190	12,1%	87,8%
6°	191	12,2%	100%
<b>Total</b>	<b>1.568</b>		

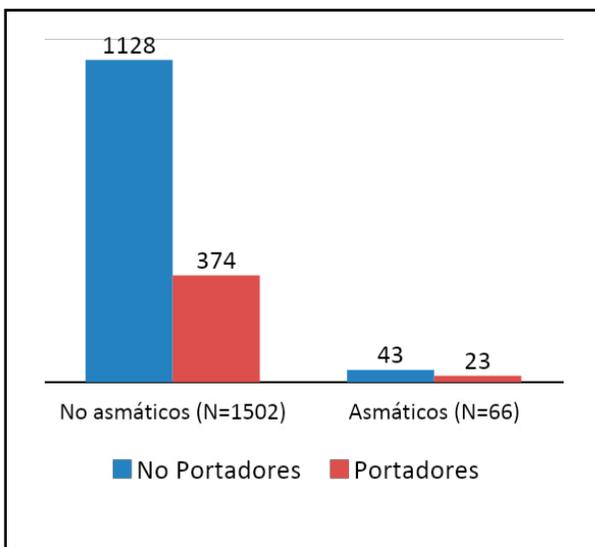
**Tabla I.** Distribución de la muestra por año de cursado.



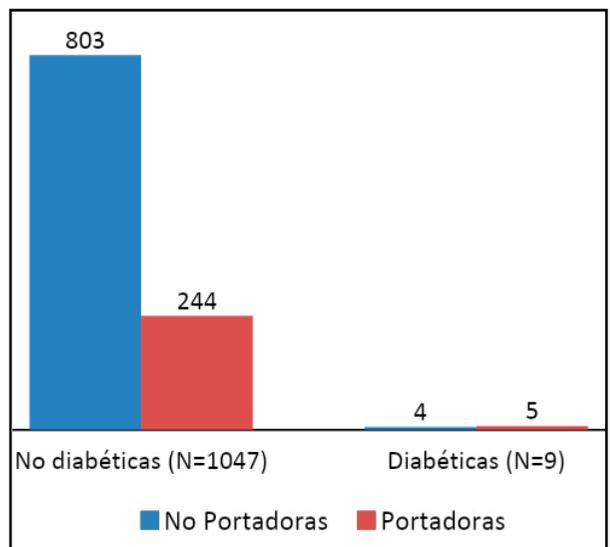
**Gráfico I.** Portación de SA con relación al padecimiento de diabetes.



**Gráfico III.** Portación de SA en relación al sexo.



**Gráfico II.** Portación de SA con relación al padecimiento de asma.

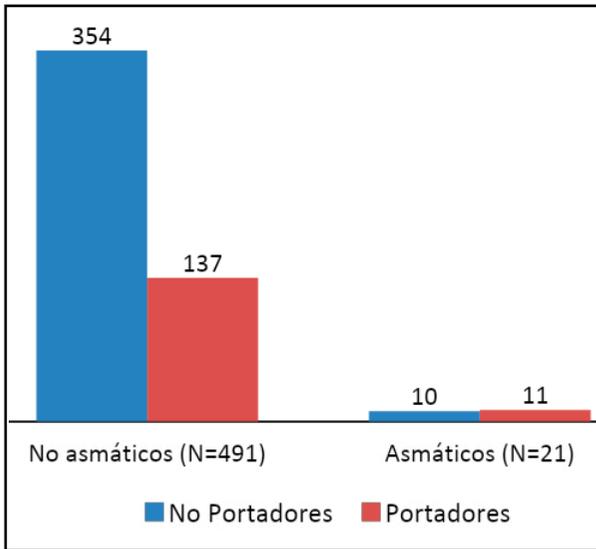


**Gráfico IV.** Portación de SA en estudiantes mujeres con relación al padecimiento de diabetes.

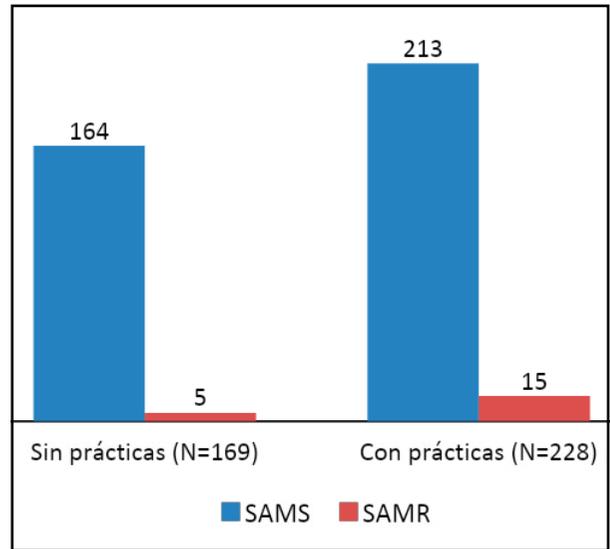
Si analizamos los datos asociados a la variable “Sexo” vemos cómo, sobre un total de 1.056 mujeres, 249 (23,6%) resultaron ser portadoras mientras que de 512 hombres los portadores fueron 148 (28,9%) (Gráfico III). La relación entre “Portadores” y “No portadores” para mujeres y hombres es 0,31 y 0,41, respectivamente ( $p < 0,05$ ).

A partir de las diferencias expresadas anteriormente, se decidió evaluar primero el comportamiento de mujeres y hombres por separado. Del total de 1.056 mujeres,

9 eran diabéticas (0,9%) (Gráfico IV). Se observó que la proporción entre las “Portadoras” y “No portadoras” de SA se vio afectada por la presencia o ausencia de esta comorbilidad; para las estudiantes no diabéticas es de 0,30 mientras que para las diabéticas es de 1,25 ( $p < 0,05$ , IC 90%). El análisis dentro del grupo de varones no arrojó diferencias probablemente debido a la menor proporción de individuos diabéticos ( $n=4$ , 2 portadores y otros 2 no portadores).



**Gráfico V.** Portación de SA en estudiantes varones en relación al padecimiento de asma.



**Gráfico VI.** Resistencia a la meticilina en relación a las prácticas hospitalarias.

En cuanto al resto de variables, para el grupo de hombres encuestados se encontraron resultados significativos respecto de “Asma”. En el Gráfico V se observa que, del total de 512 varones, 21 declararon ser asmáticos (4,1%). Asimismo, podemos observar que las proporciones entre varones con o sin dicho padecimiento en relación al estado de portación son diferentes; para los estudiantes “No asmáticos” es de 0,39 mientras que para los “Asmáticos” es 1,1 ( $p < 0,05$ ). El grupo de mujeres evaluadas no arrojó diferencias significativas en cuanto a esta variable ( $p = 0,61$ ).

Los demás parámetros contemplados en el estudio no arrojaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ).

En lo referido al estudio de sensibilidad a los antimicrobianos, nuestro estudio concluyó que de las 397 cepas aisladas de SA, 376 (94,7%) resultaron ser sensibles a la meticilina (SAMS) y 20 (5,3%) fueron resistentes (SAMR).

Las prácticas hospitalarias *per se* no parecen ser un factor de riesgo para la portación de SA ( $p = 0,23$ ) pero al realizar la confrontación entre variables para los grupos de estudiantes “Portadores” y “No portadores” de SAMS y SAMR la variable “Prácticas Hospitalarias” mostró diferencias. De los 169 alumnos sin tales actividades, 164 (97%) resultaron colonizados con SAMS y 5 (3%) con SAMR; mientras que de los 228 alumnos que sí realizaron prácticas hospitalarias, 213 (93,4%) resultaron colonizados con SAMS y 15 (6,6%) con SAMR (Gráfico

VI). De ello resulta que la proporción de estudiantes colonizados con SAMR y que no concurren a prácticas hospitalarias es de 0,03 mientras que en el caso de los que sí concurren asciende a 0,07 ( $p < 0,05$ ).

Para confirmar o descartar los factores de virulencia que corresponden a cepas AC-SAMR se realizó PCR en búsqueda del gen que codifica la PVL en 14 aislamientos. Se obtuvo resultado positivo en 13 de ellos (92,9%) por lo que fueron consideradas como AC-SAMR (Tabla II).

### Discusión

Las tasas de colonización nasal halladas durante este estudio no difieren de las reportadas en la literatura para la población general<sup>4,11</sup> tanto para cepas de SA (20-25%) como de SAMR (2-6%).

Si bien las prácticas hospitalarias no influyeron en la tasa de colonización por SA sí resultaron ser un factor asociado a la portación de cepas SAMR. Además, al estudiar estos aislamientos por biología molecular, vimos que presentaron PVL por lo cual fueron adquiridas en la comunidad (AC-SAMR) y no en ambiente hospitalario, como se podría pensar. Estos resultados concuerdan con lo previamente reportado por nuestro grupo de investigación.<sup>12</sup>

Los hallazgos obtenidos en cuanto a la resistencia a eritromicina y clindamicina en cepas SAMR demuestran que estos fármacos no son una alternativa válida

Cepa	Año de la carrera	PVL	Resistencia acompañante	D-Test
184	1	+	Eritromicina y Clindamicina	+
534	5	+	Eritromicina y Clindamicina	-
540	5	+	No	
644	2	+	Eritromicina y Clindamicina	+
770	3	+	No	
852	3	+	Eritromicina y Clindamicina	+
885	3	+	No	
986	2	-	No	
1074	6	+	No	
1119	4	+	Eritromicina y Clindamicina	+
1219	2	+	Eritromicina y Clindamicina	+
1330	1	+	No	-
1370	5	+	Eritromicina y Clindamicina	+
1521	5	+	Eritromicina y Clindamicina	+

**Tabla II.** Biología molecular de los aislamientos SAMR y resistencias acompañantes.

para el tratamiento empírico de infecciones debidas a este tipo de microorganismos. Si bien quinolonas y trimetoprima-sulfametoxazol mantienen, por el momento, su actividad, son necesarios monitoreos sistemáticos en la población.

En lo que concierne a los factores de riesgo, el sexo masculino y la diabetes se asociaron a la colonización nasal por SA. Este hecho ha sido reportado por varios autores<sup>14,15</sup> en la literatura internacional, pero el presente estudio es uno de los primeros en tomarlo en consideración para nuestra población.

### Conclusiones

La detección de este microorganismo en fosas nasales de estudiantes de medicina es de gran utilidad para evitar la transmisión horizontal y prevenir posibles di-

seminaciones en el portador causando infecciones con diferente nivel de gravedad.

El índice de portación de cepas SAMR en estudiantes de medicina demuestra la importancia de las cepas SAMR adquiridas en la comunidad en la población argentina. Debido a esto recomendamos la pesquisa en el equipo de salud y en pacientes que deban someterse a procedimientos invasivos o con factores de riesgo como se demostró para la diabetes.

Según los datos obtenidos recomendamos que el tratamiento empírico inicial y la profilaxis prequirúrgica se deberían realizar con TMS o levofloxacina.

### Agradecimientos

Al Doctor Oscar Bottasso, a la Doctora Adriana Ombrella y a la Licenciada María Isabel Luciano

### Bibliografía

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, y col., WHO Pathogens Priority List Working Group. *Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis*. The Lancet. Infectious diseases, 18(3):318-27, 2018.
2. Santajit S, Indrawattana N. *Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens*. Biomed Res Int 2016:2475067, 2016.
3. Lakhundi S, Zhang K. *Methicillin-resistant staphylococcus aureus: molecular characterization, evolution, and*

- epidemiology*. *Clinical microbiology reviews*, 31(4):e00020-18, 2018.
4. Blaser M J, Bennett JE. *Staphylococcus aureus*. En: Yok-Ai Que y Philippe Moreillon (Ed.). *Enfermedades infecciosas: principios y práctica* (pp. 2356-2392). Elsevier, 2015.
  5. Kirby WM. *Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci*. *Science* (New York, N.Y.) 99:452-553, 1944.
  6. Abraham EP, Chain E. *An enzyme from bacteria able to destroy penicillin*. *Rev Infectious Dis* 10(4): 677-8, 1940.
  7. Uehara Y. *Current Status of Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec)*. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 11(1):86, 2022.
  8. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina de origen comunitario*. *Enf Infecc Microbiol Clínica* 26 (Suppl 13):19-24, 2008.
  9. Jiménez Truque N, Saye EJ, Soper N, y col. *Longitudinal assessment of colonization with Staphylococcus aureus in healthy collegiate athletes*. *J Pediatric Infectious Dis Soc* 5(2):105-113, 2016.
  10. Pardo L, Machado V, Cuello D, y col. *Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes and their associated genotypes in Staphylococcus aureus isolates from a tertiary level public hospital of Uruguay*. *Rev Arg Microbiol* 52(3):202-10, 2019.
  11. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. *Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks*. *Clin Microbiol Rev* 10(3):505-20, 1997.
  12. López N, Puig C, Notario R, y col. *Portación nasal de Staphylococcus aureus meticilino resistentes en poblaciones de la comunidad*. *Rev Med Rosario* 80:59-62, 2014.
  13. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria*. 2016.
  14. Munckhof WJ, Nimmo GR, Schooneveldt JM, y col., 2009. *Nasal carriage of Staphylococcus aureus, including community-associated methicillin-resistant strains, in Queensland adults*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 15(2):149-55, 2009.
  15. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, y col. *Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management*. *Clin Microbiol Rev* 28(3):603-61, 2015.