

ORIGINAL BREVE

FRECUENCIA DE *Staphylococcus aureus* METICILINORRESISTENTE ADQUIRIDO EN LA COMUNIDAD EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN PERÚ

Lucía Cabrejos-Hirashima ^{1,a}, Camila Vives-Kufoy ^{1,a}, Jaycia Inga-Salazar ^{1,a}, Lizeth Astocondor ^{2,b}, Noemi Hinostrroza ^{2,c}, Coralith García ^{2,3,d}

¹ Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

² Instituto de Medicina Tropical «Alexander von Humboldt», Lima, Perú

³ Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú

^a Médica cirujana, ^b licenciada en Tecnología Médica, ^c bachiller en Biología, ^d especialista en Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical.

RESUMEN

Con el objetivo de determinar la frecuencia de aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente adquirido en la comunidad (MRSA-AC) y describir el patrón de resistencia antimicrobiana y de genotipo, se realizó un estudio transversal en el 2017 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia en Lima, Perú. De los 115 aislamientos de *S. aureus* analizados, se determinó una frecuencia de MRSA del 46,1%, la mayoría provenientes de secreciones de diferentes tipos (26,4%) y sangre (18,9%). Se encontró alta coresistencia (>75%) a clindamicina, eritromicina, gentamicina y ciprofloxacina entre los aislamientos de MRSA. Según la tipificación de SCCmec, la mayoría correspondían a cepas de MRSA adquirido en un hospital (MRSA-AH) y, solo un pequeño grupo (2,6%) correspondían a MRSA-AC. A pesar de la baja frecuencia descrita con relación a países vecinos (27%), es necesario mantener una adecuada vigilancia epidemiológica local para evitar la propagación local de MRSA-AC.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; Prevalencia; Vigilancia Epidemiológica; Perú (fuente: DeCS BIREME).

FREQUENCY OF COMMUNITY-ACQUIRED METHICILIN-RESISTANT *Staphylococcus aureus* IN A TERTIARY CARE HOSPITAL IN PERU

ABSTRACT

In order to determine the frequency of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) isolates and to describe the antimicrobial resistance pattern and genotype, a cross-sectional study was conducted in 2017 at the Hospital Nacional Cayetano Heredia in Lima, Peru. We found a MRSA prevalence of 46.1% in the 115 analyzed *S. aureus* isolates; most were reported from different secretions (26.4%) and blood (18.9%). We found high co-resistance (>75%) to clindamycin, erythromycin, gentamicin and ciprofloxacin. Regarding SCCmec typification, most of the isolates were identified as hospital-acquired MRSA (HA-MRSA) and a minority of them as CA-MRSA (2.6%). Despite its low prevalence when compared to other Latin American countries (27%), epidemiological surveillance is recommended to control local CA-MRSA dissemination.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; prevalence; epidemiological surveillance; Peru (source: MeSH NLM).

Citar como: Cabrejos-Hirashima L, Vives-Kufoy C, Inga-Salazar J, Astocondor L, Hinostrroza N, García C. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente adquirido en la comunidad en un hospital de tercer nivel en Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(2):313-7. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6867>.

Correspondencia:

Lucía Cabrejos Hirashima, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 430. Lima, Perú; lucia.cabrejos.h@upch.pe

Recibido: 07/12/2020

Aprobado: 23/06/2021

En Línea: 07/07/2021

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus meticilinorresistente (MRSA, por sus siglas en inglés) fue descrito inicialmente como una bacteria asociada a infecciones nosocomiales, en pacientes con estancia hospitalaria prolongada, cirugía reciente, requerimiento de diálisis o presencia de dispositivos médicos invasivos ⁽¹⁻³⁾. MRSA adquirido en el hospital (MRSA-AH) se caracteriza por ser resistente a varias familias de antimicrobianos y ser portador del gen *mecA*, contenido en el cassette cromosomal estafilocócico *mec* (SCCmec, por sus siglas en inglés) del tipo I, II y III ⁽³⁻⁵⁾. Sin embargo, en los años 90, se empezó a describir los primeros casos de infección

nes por MRSA adquiridos en la comunidad (MRSA-AC) en los EE. UU. en personas sin factores de riesgo nosocomial; posteriormente las infecciones se diseminaron en todos los continentes⁽⁴⁾. El clon de MRSA-AC más prevalente es el USA300 que, característicamente, porta el SCC*mec* tipo IV y suele ser resistente solo a los β-lactámicos⁽⁵⁻⁶⁾.

En el Perú, se describieron algunos casos importados de MRSA-AC entre los años 2010-2011⁽⁷⁾. Un estudio realizado durante 2011-2014, a partir de hemocultivos, demostró que el clon más prevalente en el norte de Sudamérica fue la variante latinoamericana de USA300 (USA300-LV), descrita en el 79%, 72% y 50% de las infecciones por MRSA en Colombia, Ecuador y Venezuela, respectivamente; aunque en el Perú no se encontró ningún caso⁽⁸⁾.

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de MRSA-AC en los aislamientos de *S. aureus* de pacientes de un hospital de Lima, Perú, y describir sus características moleculares y de resistencia antimicrobiana.

EL ESTUDIO

Diseño y población

Se realizó un estudio transversal y descriptivo durante el 2017 en pacientes atendidos en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) en Lima, Perú. Este es un hospital público de complejidad III-1, que cuenta con consulta ambulatoria por especialidades y con 367 camas hospitalarias. Durante este periodo se recolectaron todos los aislamientos de *S. aureus* reportados en sangre, líquido o secreción corporal por el laboratorio de microbiología del hospital, provenientes de pacientes pediátricos o adultos hospitalizados y ambulatorios.

Análisis microbiológico y molecular

Se trasladaron los aislamientos al Instituto de Medicina Tropical «Alexander von Humboldt» para su identificación, según los procedimientos diagnósticos convencionales. La susceptibilidad antimicrobiana se realizó a través del método de Kirby Bauer y se utilizaron los siguientes antimicrobianos: cefoxitina, ceftarolina, gentamicina, eritromicina, tetraciclina, ciprofloxacina, clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol, rifampicina y linezolid, considerando los puntos de corte estándar⁽⁹⁾. Se usó como control de calidad la cepa *S. aureus* ATCC 29213.

Para el análisis molecular, se extrajo el ADN según la metodología descrita por Bouillaut *et al*⁽¹⁰⁾. La identificación de la resistencia a la meticilina mediante la identificación del gen *mecA* y la subsecuente tipificación de los SCC*mec* (tipos I, II, III, IVa, IVb, IVc y V) se realizaron por PCR múltiple, siguiendo la metodología descrita por Zhang *et al*⁽¹¹⁾. Asimismo, se detectaron los genes *lukF*-PV y *lukS*-PV, que codifican la leucocidina Pantón-Valentine (PVL, por sus siglas en inglés), por

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio: La bacteria *Staphylococcus aureus* meticilino resistente comunitaria causa infecciones con poca respuesta a antibióticos, principalmente de piel y partes blandas. La información en Perú sobre su presencia en ambientes hospitalarios es insuficiente, por lo que buscamos determinar su frecuencia para poder instaurar las medidas de bioseguridad preventivas necesarias y su perfil de resistencia para identificar los antibióticos de uso empírico.

Principales hallazgos: El estudio confirma la presencia de dicha bacteria en nuestra localidad.

Implicancias: Es necesario mantener las medidas de vigilancia epidemiológica para evitar su propagación.

el método de PCR, siguiendo los procedimientos descritos por Lina *et al*⁽¹²⁾.

Aquellos aislamientos que tuvieron discordancia entre el patrón de resistencia a la cefoxitina y la presencia de *mecA*, o cuyo SCC*mec* no pudo identificarse fueron enviados al Laboratorio de Investigación de Enfermedades Infecciosas del Hospital Henry Ford (Detroit, Michigan) para su tipificación.

Se definió MRSA de acuerdo a la detección del gen *mecA*. Debido que no se utilizó una definición clínica, se definió si el aislamiento del MRSA era adquirido en la comunidad basado en el tipo de SCC*mec* y la presencia de genes que codifican la PVL: si los aislamientos portaban SCC*mec* tipo IV o V y presentaban los genes *lukF*-PV y *lukS*-PV, se consideraron MRSA-AC. Aquellos que portaban SCC*mec* tipo I, II y III, independiente de la presencia de los genes *lukF*-PV y *lukS*-PV, fueron considerados como MRSA-AH⁽¹³⁾.

Análisis estadístico

Se utilizó una base de datos en Excel 2007 de Windows XP para recopilar información sobre la procedencia de las cepas de *S. aureus* reportadas. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó STATA SE 16. Se realizó un análisis descriptivo con frecuencias y porcentajes.

Consideraciones éticas

Las muestras y los datos de los pacientes se procesaron y almacenaron bajo estricta confidencialidad. A cada aislamiento de *S. aureus* se le asignó un código, y la base de datos se guardó con contraseña, a la cual solo tuvieron acceso los investigadores principales. El Comité de Ética Institucional del HCH aprobó el estudio en el 2016, con el código 021-017.

HALLAZGOS

Durante el 2017, se reportaron 152 aislamientos de *S. aureus* (solo uno por paciente) de los cuales se analizaron en este estudio 120. De estos, se excluyeron cinco aislamientos: cuatro presentaron hallazgos discordantes entre la susceptibilidad a la cefoxitina y la presencia del gen *mecA*, y uno era *S. haemolyticus*.

De los 115 aislamientos positivos para *S. aureus*, se obtuvo el mayor número de aislamientos provenientes de secreciones no especificadas (21,7%), seguido de sangre (20,0%), secreciones tranqueo-bronquiales (14,8%) y piel (14,8%) (Tabla 1). El 46,1% de los aislamientos fueron identificados como MRSA. Entre los aislamientos de MRSA ($n = 53$), la distribución de los tipos de SCCmec fue la siguiente: I (79,2%), III (1,9%) y IV (7,5%); no se contó con ningún aislamiento con SCCmec tipo II y V. Además, en seis aislamientos (11,3%) no se pudo determinar el tipo de SCCmec (Tabla 2).

En cuanto al perfil de susceptibilidad antibiótica, entre los aislamientos de *S. aureus* sensibles a la metilina (MSSA, $n = 62$), la frecuencia más alta de resistencia se encontró para la eritromicina (22,2%), gentamicina (17,2%) y clindamicina (11,1%). Por otro lado, la mayoría de aislamientos (>75%) de MRSA mostraron resistencia frente a la clindamicina, eritromicina, gentamicina y, además, ciprofloxacina; esta co-resistencia fue más común en los aislamientos portadores de SCCmec tipo I y III ($n = 43$) (Tabla 2).

Se identificaron los genes que codifican la PVL en diez aislamientos (8,7%): seis aislamientos de MSSA (9,7%) y cuatro aislamientos de MRSA (7,5%). De estos últimos, se catalogaron tres cepas como MRSA-CA, por ser portadoras

del SCCmec tipo IV; mientras que solo 1 correspondía a MRSA-HA, por presentar el SCCmec tipo I (Tabla 3).

DISCUSIÓN

De los 152 aislamientos reportados durante el 2017, se analizaron 115 cepas (75,7%). Dentro de estas, se encontró una gran frecuencia de aislamientos de MRSA (46,1%) y una frecuencia de MRSA-AC del 2,6%.

Estudios multicéntricos previos que han evaluado cepas de *S. aureus* según su susceptibilidad antimicrobiana y genotipo han demostrado una alta prevalencia (>40%) de MRSA en América Latina, con una distribución heterogénea entre países^(14,15). Brasil y Venezuela reportan las frecuencias más altas en la región, con 62% y 57%, respectivamente⁽¹⁵⁾. En el caso de Perú, se han reportado una frecuencia de 50%-54%^(14,15). Las frecuencias descritas son similares a lo hallado en el presente estudio; sin embargo, la comparación con estos estudios^(14, 15) es limitada, ya que solo se consideraron casos de bacteremia. A la fecha no se han realizado estudios en la región que consideren todo tipo de aislamientos.

Existen pocos estudios locales que evalúan la distribución de las cepas MRSA y su tipificación molecular. Uno realizado en el mismo hospital que el presente estudio, que consideró todos los aislamientos de *S. aureus*, describió una frecuencia del 68% de MRSA en el 2002⁽¹⁶⁾. Posteriormente, un estudio que incluyó aislamientos de *S. aureus* proveniente de todas las fuentes en tres hospitales de referencia en Lima⁽¹⁷⁾ mostró una frecuencia global del 58%, obteniendo en casi todos los aislamientos, las características moleculares de MRSA-AH. Esto demuestra que la presencia de MRSA sigue siendo una condición prevalente en los hospitales del Perú, por lo que se deben implementar medidas para contener de su diseminación⁽¹⁵⁾.

Desde el punto de vista molecular, el tipo de SCCmec de MRSA tiene una distribución variada en Latinoamérica^(18,20). En los países del norte de Sudamérica, como Colombia y Ecuador, el clon USA300 portador de SCCmec tipo IV es el más frecuente, seguido por el clon chileno-cordobés, portador de SCCmec tipo I; mientras que en países como Perú y Chile se ha reportado que la mayoría (>90%) de los aislamientos de *S. aureus* corresponden al clon chileno-cordobés⁽¹⁵⁾.

En el Perú, un estudio multicéntrico realizado en Lima⁽¹⁷⁾ reveló que MRSA portador de SCCmec tipo I fue hallado con una frecuencia del 75,2%; además, dichos aislamientos presentaron resistencia a la ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina y gentamicina, similar a lo encontrado en el presente estudio. Nuestros hallazgos son similares a estudios previos en hospitales de Lima, lo cual confirma que MRSA portador de SCCmec tipo I no productor de PVL es el clon nosocomial más común en nuestro medio^(17,18). Respecto a la emergencia de MRSA-AC en la última década en el Perú, varios estudios multicéntricos han demostrado que este es un evento muy infrecuente en los hospitales del Perú^(8,14). En el presente es-

Tabla 1. Fuente de origen de aislamientos de *Staphylococcus aureus*.

Tipo de muestra	Total	MSSA	MRSA
	N = 115 n (%)	N = 62 n (%)	N = 53 n (%)
Secreción no especificada	25 (21,7)	11 (17,7)	14 (26,4)
Sangre	23 (20,0)	13 (21,0)	10 (18,9)
Secreción bronquial	17 (14,8)	6 (9,7)	11 (20,8)
Piel	17 (14,8)	13 (21,0)	4 (7,5)
Hueso articular	3 (2,6)	1 (1,6)	2 (3,8)
Umbilical	1 (0,9)	1 (1,6)	0 (0,0)
Vaginal	2 (1,7)	2 (3,2)	0 (0,0)
Fistula	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,9)
Orina	1 (0,9)	1 (1,6)	0 (0,0)
Otros	3 (2,6)	1 (1,6)	2 (3,8)
Desconocido	22 (19,1)	13 (21,0)	9 (17,0)

MSSA: *S. aureus* sensible a la metilina; MRSA: *S. aureus* metilinaresistente

Tabla 2. Resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* según presencia del gen *mecA* tipo de cassette cromosomal (n = 115).

Fármacos	MSSA (n = 62)	MRSA (n = 53)			
	n (%)	Total	SCCmec tipo I y III ^a	SCCmec tipo IV	No tipificable
Total	62 (53,9)	53 (46,1)	43 (81,1)	4 (7,5)	6 (11,3)
Eritromicina	14 (22,2)	49 (92,5)	42 (97,7)	2 (50)	5 (83,3)
Gentamicina	11 (17,7)	41 (77,5)	38 (71,7)	0 (0,0)	3 (50)
Clindamicina	7 (11,1)	49 (92,5)	43 (100)	0 (0,0)	3 (50)
Tetraciclina	6 (9,7)	1 (1,9)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ciprofloxacina	4 (6,4)	45 (84,9)	41 (95,3)	0 (0,0)	4 (66,7)
Trimetropin-sulfametoxazol	4 (6,5)	1 (1,9)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rifampicina	3 (4,8)	4 (7,5)	3 (5,7)	0 (0,0)	1 (16,7)
Linezolid	1 (1,6)	2 (3,8)	2 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cloranfenicol	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ceftarolina	0 (0,0)	3 (5,7)	3 (7,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

MSSA: *S. aureus* sensible a la meticilina; MRSA: *S. aureus* meticilinoresistente; SCCmec: cassette cromosomal estafilocócico mec

^a Solo se contó con un aislamiento portador de SCCmec III

tudio, se encontró que el 2,6% de los aislamientos contaban con características moleculares de MRSA-AC, a diferencia de países vecinos como Brasil, Ecuador, Venezuela y Colombia, donde se reporta una prevalencia de alrededor del 27%^(15,20). Esto amerita una vigilancia continua ya que si esta proporción aumenta significativamente, esto tendría un impacto en la decisión sobre el tratamiento antibiótico empírico para infecciones de la piel y partes blandas, su presentación más frecuente.

Asimismo, en este estudio se encontró una frecuencia de los genes que codifican la PVL del 8,7%, con una mayor distribución en el grupo de MSSA. Esta exotoxina se describió por primera vez en 1932 en cepas sensibles, como factor asociado a infecciones de piel severas y neumonía necrotizante⁽¹⁹⁾. Posteriormente, se describió que su producción podría considerarse como un marcador para identificación de cepas resistentes, especialmente MRSA-AC⁽¹⁹⁾. Sin embargo, en la actualidad dicha teoría es controversial, ya que los genes que codifican la PVL

son reportadas en las cepas de MRSA-AH y MSSA. Un estudio realizado en tres hospitales en Lima⁽¹⁷⁾ describió una baja producción de PVL (9,1% de los aislamientos analizados), con una distribución mayor en el grupo de MSSA que en el de MRSA, similar a lo encontrado en nuestro estudio. Dichos hallazgos favorecen la actual teoría que indica que la presencia de PVL no es un marcador fidedigno para la identificación de cepas MRSA-AC.

La primera limitación del estudio fue que el número de aislamientos analizados fue pequeño, lo cual podría alterar la verdadera prevalencia de aislamientos de MRSA-AC. Esto se debió a que la disponibilidad de los aislamientos reportados *S. aureus* en el periodo del estudio fue parcial y, probablemente, a que en dicha institución no se realiza la toma de muestra sistemática de cultivos en los casos con sospecha de infección de piel y partes blandas, presentación más frecuente de esta infección o que esta se realice luego del inicio de antibióticos. La segunda limitación del estudio fue que no se incluyó la revisión completa de historias clínicas, lo que impide completar la definición clínica de MRSA-AH y MRSA-AC. Además, este estudio no permite evaluar si las muestras obtenidas correspondían a casos de infección o colonización, lo cual brindaría mayor información sobre el impacto de la presencia de esta bacteria en nuestro medio. Paralelamente, hubo un 11,3% de aislamientos de MRSA en los que no se pudo identificar el tipo de SCCmec. La tercera limitación tiene relación con la validez externa del estudio. Este fue realizado en un hospital público de referencia ubicado en la zona norte de la ciudad de Lima, por lo que la información descrita solo corresponde a dicha población. Esto, junto con el reducido número de muestras analizadas, limita la extrapolación de los resultados. Sin embargo, la intención del presente estudio es llamar la atención sobre

Tabla 3. Leucocidina de Pantón-Valentine identificada en *S. aureus* aislados.

Tipo de aislamiento (n = 115)	PVL negativo	PVL positivo	Total
	n (%)	n (%)	
<i>S. aureus</i>	105 (91,3)	10 (8,7)	115
MSSA	56 (90,3)	6 (9,7)	62
MRSA	49 (92,5)	4 (7,5)	53
Tipo de SCCmec			
I	41 (97,6)	1 (2,4)	42
III	1 (100)	0 (0,0)	1
IV	1 (25,0)	3 (75,0)	4
NT	6 (100)	0 (0,0)	6

NT: No tipificable; MSSA: *S. aureus* sensible a la meticilina; MRSA: *S. aureus* meticilinoresistente; SCCmec: cassette cromosomal estafilocócico mec; PVL: leucocidina Pantón-Valentine

la importancia de la vigilancia epidemiológica de bacterias multirresistentes.

Nuestro estudio demuestra una baja frecuencia de MRSA-AC en Lima. Sin embargo, consideramos que se debería continuar una vigilancia epidemiológica cercana y ampliar estudios, más aún en el contexto de la creciente migración de países con mayor prevalencia.

Agradecimientos: Al Dr. Marcus Zervos (Division Head - Division of Infectious Diseases, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, EUA) y MT (ASCP) Mary Beth Perri (Infectious Disease Research Laboratory, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan, EUA) por su apoyo en el análisis molecular del estudio.

Contribuciones de los autores: LCH, CVK y JIS concibieron y diseñaron el artículo, recolectaron resultados, analizaron e interpretaron datos, y redactaron el artículo. LA y NH participaron en la recolección de datos; y en el análisis e interpretación de datos. CG participó en la concepción y diseño del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final y obtención de financiamiento.

Financiamiento: La recolección de información clínica y de laboratorio fue financiada por la cooperación belga, a través del Instituto de Medicina Tropical Amberes. Se contó con el apoyo del Dr. Marcus Zervos para el análisis de las muestras en el Hospital Henry Ford en Detroit, Michigan.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010; 375(9725):1557-1568. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61999-1.
- Shorr AF. Epidemiology of *Staphylococcal resistance*. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):1-6. doi: 10.1086/519473.
- Naimini TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne, J *et al.* Comparison of community- and health care - associated methicillin - resistance *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003; 290(22):2976-84. doi: 10.1001/jama.290.22.2976.
- Mediavilla JR, Chen L, Mathema B, Kreiswirth BN. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Curr Opin Microbiol*. 2012;15(5):588-595. doi: 10.1016/j.mib.2012.08.003.
- Inglis B, Matthews PR, Stewart PR. The expression in *Staphylococcus aureus* of cloned DNA encoding methicillin resistance. *J Gen Microbiol*. 1988;134(6):1465-9. doi: 10.1099/00221287-134-6-1465.
- 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;53(3):e18-55. doi: 10.1093/cid/ciq146.
- García C, Deplano A, Denis O, León M, Siu H, Chíncha O *et al.* Spread of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to Peru. *J Infect*. 2011; 63(6): 482-3. doi: 10.1016/j.jinf.2011.09.001.
- Seas C, García C, Salles MJ, Labarca J, Luna C, Alvarez-Moreno C, *et al.* *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(1):212-22. doi: 10.1093/jac/dkx350.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 13th ed. CLSI standard M02. Wayne, PA: CLSI; 2018.
- Boullaut L, McBride SM, Sorg JA. Genetic manipulation of *Clostridium difficile*. *Curr Protoc Microbiol*. 2011;9:1-20. doi: 10.1002/9780471729259.mc09a02s20.
- Zhang K, McClure J-A, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel Multiplex PCR assay for characterization and concomitant subtyping of *Staphylococcal cassette chromosome mec* types I to V in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2005;43(10):5026-33. doi: 10.1128/JCM.43.10.5026-5033.2005.
- Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bles M, Peter MO, Gauduchon V, *et al.* Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1128-32. doi: 10.1086/313461.
- Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00020-18. doi: 10.1128/CMR.00020-18.
- García C, Rijnders MI, Bruggeman C, Samalvides F, Stobberingh EE, Jacobs J. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from hospitals in Peru. *J Infect*. 2012;65(5):406-11. doi: 10.1016/j.jinf.2012.06.009.
- Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Panesso D, *et al.* A Prospective cohort multicentre study of molecular epidemiology and phylogenomics of *Staphylococcus aureus* bacteremia in nine Latin American Countries. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):E00816-17. doi: 10.1128/AAC.00816-17.
- Seas C, Hernandez K, Ramos R, Bazan E, Rodriguez I, Torres A, *et al.* Oxacillin-resistant and multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in Lima, Peru. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006; 27:198-200. doi: 10.1086/500650.
- Tamariz J, Agapito J, Horna J, Tapia E, Vicente W, Silva M, *et al.* *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina adquirido en la comunidad aislado en tres hospitales de Lima-Perú. *Rev Med Hered*. 2010;21(1):4-10. doi: 10.20453/rmh.v21i1.1139.
- Martínez JRW, Diaz L, Rojas M, Rios R, Hanson B, Rivas LM. 556. Phylogenomic epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Chilean-Cordobes clone in Latin America. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6(Suppl 2):S263-4. doi: 10.1093/ofid/ofz360.625.
- Panton PN, Valentine FCO. *Staphylococcal toxin*. *Lancet*. 1932; 219:506-508. doi: 10.1016/S0140-6736(01)24468-7.
- Reyes J, Rincón S, Diaz L, Panesso D, Contreras DA, Zurita J, *et al.* Dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(12):1861-7. doi: 10.1086/648426.