



Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina aisladas de procesos infecciosos en un hospital de la ciudad de Managua, Nicaragua

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolated from infectious processes in a hospital in Managua, Nicaragua

Oscar Arbizú Medina

Docente titular Bioanálisis clínico
Laboratorio de Biología Molecular
“MA. Elmer Cisneros in memoriam”,
Universidad Nacional Autónoma de
Nicaragua, Managua, Nicaragua
<https://orcid.org/0000-0002-5984-8298>
oarbizu@unan.edu.ni

Francisco Romero Oviedo

Docente adjunto Bioanálisis clínico
Laboratorio de Biología Molecular
“MA. Elmer Cisneros in memoriam”,
Universidad Nacional Autónoma de
Nicaragua, Managua, Nicaragua
<https://orcid.org/0000-0001-6161-7539>

Carlos Solís Soza

Centro Nacional de Diagnóstico y
Referencia (CNDR), Nicaragua
<https://orcid.org/0009-0003-5396-9181>
cantoniossoza@gmail.com

Álvaro Obando Brizuela

Instituto de Protección y Sanidad
Agropecuaria (IPSA), Nicaragua
Laboratorio central
<https://orcid.org/0009-0005-2693-9141>
microbiología_alimentos.Icdvma@ipsa.gob.ni

Carlos Medrano Guido

Laboratorio privado
<https://orcid.org/0009-0002-4875-7320>
c_medranog@yahoo.com

Yosimar Narváez González

Analista de laboratorio Bioanálisis
clínico
Laboratorio de Biología Molecular
“MA. Elmer Cisneros in memoriam”
Universidad Nacional Autónoma de
Nicaragua, Managua, Nicaragua
<https://orcid.org/0000-0002-8239-3885>

William Barquero Morales

Docente titular. Epidemiólogo
Universidad Nacional Autónoma de
Nicaragua, Managua, Nicaragua
<https://orcid.org/0000-0003-2185-1608>
williambarquero1988@gmail.com

Recibido el 22 de abril 2024 / Aceptado el 11 de junio 2025

<https://doi.org/10.5377/rtu.v14i40.21195>

Palabras clave: Staphylococcus aureus resistente a meticilina, *mecA*, SARM, PVL

Keywords: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, *mecA*, SARM, PVL

Abreviaturas

Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)

RESUMEN

S *taphylococcus aureus*, es un patógeno de importancia médica debido a múltiples factores de virulencia y su gran capacidad de adquirir resistencia a los antimicrobianos, convirtiéndose en un verdadero problema de salud pública. El objetivo de la investigación fue determinar la enzima que codifican el factor de virulencia que es una citotoxina llamada Panton Valentine Leukocidin, que con lleva a la destrucción de los leucocitos y necrosis tisular, Se estudiaron 23 aislamientos obtenidos a partir de muestras biológicas de pacientes atendidos en el Hospital Solidaridad entre enero a octubre del año 2017 y que hasta la actualidad se pudo realizar los otros análisis. El 100 % de las cepas presentaron resistencia a Cefoxitina de 30µg, que es un indicador que la cepa porta *mecA*, por PCR se realizó la identificación del gen *mecA* fue del 100%, también se identificó los genes que codifican para PVL, el 96% resultaron portador de la subunidad LukF-PV y un 65 presentaron LukS-PV. Las cepas se obtuvieron de secreciones,

heridas, orina, sangre y abscesos; así mismo, las salas con mayor frecuencia de aislamientos fueron Consulta Externa, Medicina de Varones y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se encontró que las cepas presentaron resistencia a otras familias de antibióticos, como fluoroquinolonas, macrólidos y lincosamidas, presentando sensibilidad a Linezolid y Vancomicina.

ABSTRACT

S *taphylococcus aureus* is a pathogen of medical importance due to multiple virulence factors and its high capacity to acquire resistance to antimicrobials, becoming a true public health problem. The objective of the research was to determine the enzyme that encodes the virulence factor, a cytotoxin called Panton Valentine Leukocidin, which leads to the destruction of leukocytes and tissue necrosis. Twenty-three isolates obtained from biological samples of patients treated at the Solidaridad Hospital between January and October 2017 were studied, and to date, other analyses have been performed. 100% of the strains showed resistance to 30µg cefoxitin, which is an indicator that the strain carries *mecA*; the *mecA* gene was identified by PCR in 100% of cases. The genes that code for PVL were also identified; 96% were found to carry the LukF-PV subunit and 65% presented LukS-PV. The strains were obtained from secretions, wounds, urine, blood and abscesses; likewise, the wards with the highest frequency of isolations were Outpatient Clinic, Male Medicine and Intensive Care Unit (ICU). It was found that the strains presented resistance to other families of antibiotics, such as fluoroquinolones, macrolides and lincosamides, showing sensitivity to Linezolid and Vancomycin.

Financiamiento: Este estudio fue realizado con Fondos propios del Laboratorio de Biología Molecular "Elmer Cisneros" in memoriam UNAN Managua y contribución de los autores.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto alguno.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas constituyen una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y *Staphylococcus aureus*, una de las especies más comúnmente implicadas. En las últimas décadas, se ha observado un progresivo aumento en la incidencia de las infecciones causadas por este microorganismo no solo en hospitales sino también en la comunidad, sin factores de riesgos aparentes entre los que se pueden citar previa ingestión de antibióticos, hospitalización reciente y el uso de dispositivos médicos invasivos (Pérez, 2012).

Actualmente, la elevada frecuencia de aislamiento en las unidades de salud y a la aparición de cepas resistentes a meticilina (SARM) constituye un problema de salud pública significativo. La resistencia a meticilina es conferida por una proteína de unión a penicilina conocida como PBP2a, la cual es codificada por el gen *mecA*. Este gen pesa 2,1 kb de longitud se encuentra dentro de un elemento cromosomal móvil heterogéneo conocido como “*Staphylococcal cassette chromosome mec*” (SCCmec). Actualmente se reconocen siete tipos principales de SCCmec (Tipo I a VII), que varían en tamaño de 20.9 a 66.9 kb. El SCCmec tipo I (34,3 kb), IV (20,9 - 24,3 kb), V (28 kb), VI (20,9 kb) y VII (35,9 kb) causan sólo resistencia a los antibióticos betalactámicos, mientras que SCCmec tipo II y III (66,9 kb) causan resistencia a múltiples clases de antibióticos, debido a los genes adicionales de resistencia integrados en SCCmec (Bordes, 2015).

El mecanismo que confiere resistencia a Oxacilina/Meticilina, es complejo, ya que la bacteria ha generado una variación genética, que se encuentra codificada por el gen *mecA*, la cual modifica la estructura de la proteína fijadora a penicilina (PBP2a), lo que impide que la Oxacilina pueda adherirse al lugar donde va a ejercer la acción de bloquear la enzima transpeptidasa, cuya función es sintetizar la pared bacteriana. Este mecanismo confiere resistencia absoluta contra las penicilinas semi-sintéticas (Meticilina y Oxacilina), también cefalosporinas de primera, segunda, tercera, cuarta generación, y los Carbapenem (Imipenem, Meropenem). La resistencia conferida por este gen también se extiende a otras familias de antibióticos como las quinolonas y lincosamidas, limitando las opciones terapéuticas para el tratamiento de estas infecciones (Lozano & Echeverry, 2010).

Aunque las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina ha sido asociada principalmente con infecciones nosocomiales, adquirido en Hospitales (HA-SAMR), también el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (CA- SAMR), en la actualidad, han emergido como causa importante de infecciones, con características genéticas diferentes expresadas en la producción de una toxina llamada Panton Valentine Leukocidin (PVL) (Reyes, 2009). Esta toxina es codificada por las subunidades *Luk-S* y *Luk-F* que residen en el genoma de un profago conocido como phiSLT. Este factor es una citotoxina que se une a los fosfolípidos de la membrana de los leucocitos, induciendo la formación de poros que alteran la permeabilidad celular, causando destrucción de leucocitos y necrosis tisular. Las cepas que presentan estos genes se caracterizan por producir infecciones principalmente en la comunidad afectando la piel y las partes blandas; donde los casos más graves están asociados a neumonías necrotizantes y sepsis severa poniendo en riesgo la vida del paciente (Boyle-Vavra & Daum, 2007).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, durante enero-octubre 2017, en el hospital Solidaridad en pacientes hospitalizados y atendidos por consulta externa, se aislaron 23 de *Staphylococcus aureus*, resistencia a Oxacilina identificadas mediante el sistema Vitek 2 Compact, correspondiendo al 60%, aisladas de diferentes muestras biológicas (Abscesos, exudados, heridas, líquidos corporales, orina, puntas de catéter, secreciones, sangre).

Detención fenotípica. Se realizó mediante el método de Kirby Bauer, para determinar la sensibilidad a Cefoxitina de 30µg, se interpretó como positivo cuando el halo de inhibición era ≤ 19 mm (Arbizu O. , 2010).

Extracción de ADN: Para la extracción del ADN, se utilizó la técnica de extracción por calor para lo cual, a partir de un cultivo puro se tomaron un pool de colonias y se colocaron en tubos de 1.5 ml que contenían 80µl de agua libres de nucleasas, posteriormente, se colocaron los tubos en un termobloque por 30 min, se dejó enfriar en hielo durante 5 min, se centrífugo a 12000 rpm por 5 min y se extrajo 60µl del sobrenadante que contenía el ADN molde, se realizó la cuantificación del

ADN en el Nanodrop para evaluar la pureza y la concentración del ADN extraído (Cáceres, 2011) (Arbizu O. , 2010).

Detección de los genes mediante PCR: Se utilizó los nucleótidos para *mecA* y *nuc*: *mecA* F (5'-GCA ATC GCT AAA GAA CTA AG-3') y *mecA* R (5'-GGG ACC AAC ATA ACC TAA TA-3'), *nuc* F (5'-GCG ATT GAT GGT GAT ACG GTT-3'), *nuc* R (5'-AGC CAA GCC TTG ACG AAC TAA AGC-3'); Para la preparación de la mezcla de PCR se utilizó el protocolo de Smyth con mínimas modificaciones: Buffer 10x(2.5 µl), DNTs (0.5 µl), Enhancer (5 µl), Primer *mecA*F 10 uM(0.5 µl), Primer *mecA*R 10 uM (0.5 µl), Primer *nuc*F 10 uM (0.5 µl), Primer *nuc*R 10 uM (0.5 µl), taq Polimerasa (0.5 µl), a una concentración de 0.2 uM, agua 12.5 µl ADN µl (BattouliSaï'd-Salim, 2005) (Cáceres, 2011) (Arbizu O. , 2010).

Condiciones de amplificación: se utilizó el siguiente programa: *mecA* y *nuc*: desnaturalización 95°C por 7 min seguido de 30 ciclos (95°C por 10s, 58°C por 20s, 72°C por 2 min,) extensión final 72°C por 5 min, finaliza en 4°C (Cáceres, 2011).

Para la detección de las subunidades *Luk-S* y *Luk-F*, *Luk-S* F (5' TGG CGC TGA GGT AGT CAA AA 3') y *Luk-S* R (5'GGG GTA ATT CAT TGT CTG GCA 3'); *Luk-F* F (5' GCA GCT CAA CAT GAT CAC ACC 3') y *Luk-F* R (5' GTG CTT CAA CAT CCC AAC CA 3'); Buffer 10x(2.5 µl), DNTs (0.5 µl), Enhancer (5 µl), Primer *Luk-F*-PV (Forward/Reverse) (2 µl), Primers *Luk-S*-PV 10 uM (Forward/Reverse) (2 µl), concentración de 0.4 uM, taq Polimerasa (0.5 µl), agua 10 µl ADN 2.5 µl (McClure y otros, 2006).

Condiciones de amplificación: se utilizó el siguiente programa para las subunidades *Luk-S* y *Luk-F*: desnaturalización 95°C por 2 min, seguido de 25 ciclos (95°C por 30 s, 63°C por 1 min, 72°C por 45s), extensión final 72°C por 7 min y finaliza en 4°C (McClure y otros, 2006).

Electroforesis. el producto de PCR fue evaluado en un gel de Agarosa al 1.5% de con 0.2 µg/mL de bromuro de etidio, la electroforesis se corrió a 120 voltios por 40 minutos, las bandas de ADN fueron visualizadas en una cámara con luz ultravioleta y fotografiadas. Correspondiendo a un peso molecular de *mecA* 222 pb, *nuc* 281pb, *LukS*-PV 572pb, *LukF*-PV 509 pb. El control de calidad se realizó mediante el uso de cepas controles de *S. aureus*: CCUG 35601 y ATCC 25923.

RESULTADOS

Al analizar las 23 cepas SARM positivas, 23 cepas portaban el gen *mecA*, correspondiendo al 100%, confirmándose genotípicamente la resistencia a Oxacilina. El análisis de PCR efectuado para determinar la presencia de las subunidades que codifican PVL reveló que de las 23 cepas SARM, 15/23 (65%) fueron positivas para *LukS*-PV y 22/23 (96%) fueron positivas para *LukF*-PV. ver figura 1.

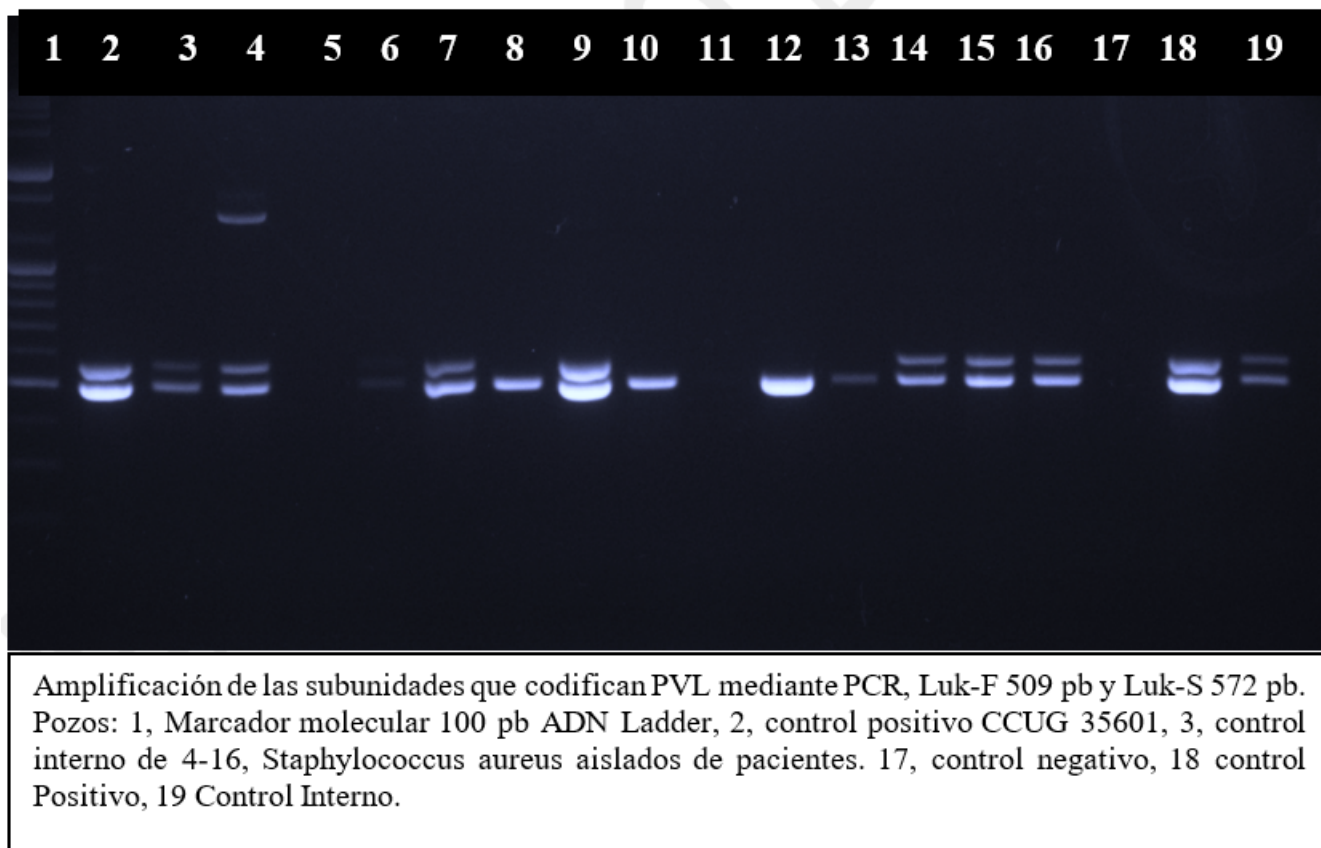
El tipo de muestra en que se aislaron con mayor frecuencia las cepas SARM portadores del gen *mecA* fueron las secreciones, con una frecuencia del 37.5 %, seguido de las heridas con el 21 %, las orinas con el 17%, la sangre con el 12.5 % y los abscesos con el 8%. Los tipos de muestras en la que se aisló con mayor frecuencia SARM con presencia de la subunidad *LukS*-PV fueron las secreciones con un 26 %, seguido de las heridas con un 18 %, sangre un 8 %, en abscesos un 9 % y en orinas un 4 %. Así mismo, la subunidad *LukF*-PV se aisló con mayor frecuencia en secreciones con un 39%, seguido de las heridas con un 22 %, orinas un 12.5%, en sangre 12.5 % y los en abscesos un 10 %.

Los servicios clínicos donde se encontró mayor frecuencia las cepas SARM portadores del gen *mecA* fueron la consulta externa con un 58 %, seguido por Medicina de Varones con un 25 % y UCI con el 17 %. Las salas en donde se encontró con mayor frecuencia SARM con presencia de la subunidad *LukS*-PV fue la Consulta Externa con un 33 %, seguido de Medicina de Varones 22 % y las UCI 10%. Así mismo, la subunidad *LukF*-PV se encontró con mayor frecuencia en la Consulta Externa con un 56%, seguido de Medicina de Varones con 25 %, y finalmente en UCI un 15%.

Se encontró que las cepas presentaban resistencia a diferentes familias de antibióticos, siendo las Fluoroquinolonas: Ciprofloxacina 15 (63%), Levofloxacino 9 (38%) y Moxifloxacino 4 (17%) los fármacos más afectados junto a los Macrólidos (Eritromicina): resistentes 16 (67%), Lincosamidas (Clindamicina): resistentes 9 (38%) y Tetraciclina: resistentes 8 (33%). Para otras familias de antibióticos se encontró Aminoglucósidos (Gentamicina) y Trimetoprim Sulfametoxazol: resistentes 2 (8%) y Rifampicina: resistente 1 (4%). El 100% de las cepas presentaron sensibilidad

Figura 1

Amplificación de las subunidades LukS-PV y LukF-PV que codifican PVL.



DISCUSIÓN

Staphylococcus aureus resistente a meticina (SARM) ha emergido como uno de los microorganismos causantes de infecciones más importantes no solo en los Hospitales, sino también a nivel comunitario sin factores de riesgos, hospitalización reciente y el uso de dispositivos médicos invasivos. Debido a los múltiples factores de virulencia que presenta estos microorganismos acompañado de la capacidad de adquirir resistencia a los antibióticos, lo convierte en una verdadera amenaza para los pacientes. Este hallazgo podría relacionarse que Nicaragua, existe una cultura de automedicación y una práctica de prescripción médica temprana de antibióticos para afecciones que podrían no requerirlos, lo que podría considerar como una posible interrogante para llevar a cabo un estudio de correlación entre estas aseveraciones, que las enfermedades respiratorias y diarreicas, en su mayoría resultan ser otra etiología (Cáceres, 2011).

Dado que los métodos fenotípicos utilizados para la detección de la resistencia a Oxacilina requieren de la expresión de la PBP2a, la cual puede ser heterogénea como el hiper producción de Betalactamasas, modificación del sitio de acción (PBP) o verse influenciada por las condiciones de cultivo, es necesario realizar la confirmación de esta resistencia mediante la detección del gen *mecA* a través de PCR que es considerada el método de referencia. Este estudio constituye un primer acercamiento para conocer mejor la epidemiología de las cepas SARM que circulan en los hospitales del país es importante mencionar que los resultados obtenidos son alertas epidemiológicas y de importancia para la vigilancia de la salud hospitalaria, considerando que *S. aureus* se encuentra colonizando con frecuencia la piel, faringe y las fosas nasales (Navarro, 2013) (Cáceres, 2011).

Un aspecto importante de nuestro estudio fue la detección de genes LukF-PV y LukS-PV. Encontrándose mayor porcentaje en *Luk-F* (96%) en relación a *Luk-S* (65%). El gen *Luk-F* es considerado un marcador molecular que indica la presencia de la citotoxina y al estar presente en la región 16S del rRNA, la cual es altamente conservada, en el intercambio genético que realizan estos microorganismo es por la transmisión horizontal esta expresión se hacen mucho más frecuente en nuevas cepas; en cambio, el gen *Luk-S* está presente en islas de patogenicidad, en este sitio se encuentran ciertos grupos (clústers) de genes de virulencia, que lo incluyen en elementos móviles, permitiendo solo la transferencia entre cepas de la misma especie, es por ello que no todas las cepas *S. aureus* poseen esta particularidad y no están exentas de adquirirlo se evidencio una alta frecuencia de aislamientos SARM con presencia de las subunidades. Sin embargo, la activación de esta toxina requiere el ensamblaje de los dos polipéptidos *LukS-PV* y *LukF-PV* respectivamente. Solo el 65% de las cepas SARM, pueden expresar la toxina y causar daño a los pacientes infectados, mientras que el 35 % de las cepas poseen la toxina de forma inactiva. Estas cepas portadoras de las subunidades son capaces de lisar leucocitos, lo que produce la formación de abscesos; por tal razón, se aprecian con mayor frecuencia en las secreciones, heridas y abscesos.

Respecto a la resistencia antimicrobiana el 100% de las cepas resultaron sensibles a Vancomicina, lo cual es de mucha importancia, ya que es una de las principales alternativas terapéuticas en contra de las infecciones por SARM.

CONCLUSIÓN

Los *Staphylococcus aureus* portadores de los genes *mecA* y las subunidades *LukS*-PV y *LukF*-PV, que circulan en nuestros hospitales y comunidad es una clara realidad de la multirresistencia y la capacidad de diseminarse causando necrosis tisular, basado en nuestros resultados se recomienda implementar medidas epidemiológicas de contención.

El estudio demuestra que la principal área con frecuencia de SARM con *LukS*-PV y *LukF*-PV, fue consulta externa, principalmente en las heridas, lo que permite inferir que los portadores pudieron adquirirlos fuera del hospital o bien por el tipo manipulación en las heridas, de igual forma, se destaca que aún existe una alternativa terapéutica en contra de las infecciones por SARM siendo esta la Vancomicina a la cual todas las cepas presentaron sensibilidad, esto reafirma nuevamente la activación del comité de vigilancia epidemiológica del hospital que permita llevar a cabo ciclos de mejora continua de la calidad en función de los hallazgos del estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos obtenidos y resultados, se utilizaron con fines científicos siendo aprobado el proyecto por parte del comité de ética y de investigación de la Institución. Por lo que, los autores de esta investigación declaramos no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

Arbizu, O. (2010). *Deteccion molecular del gen mecA y caracterizacion de fenotipos de resistencia de Staphylococcus aureus resistente a meticilina aislados de pacientes y personal de salud HEODRA 2008-2009*. Tesis Maestria Microbiologia.

Barrios, M. L. (2012). Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones

por *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad en pediatría. *Tesis doctoral*. Madrid, España: Universidad Complutense De Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría.

Battouli Sai'd-Salim, B. K. (2005). Differential Distribution and Expression of Panton-Valentine Leucocidin among Community

- Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strains. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Vol.43(No.7), p.3373-3379. <https://doi.org/doi:10.1128/JCM.43.7.3373-3379.2005>
- Bhatta, D. R., Cavaco, L. M., Nath, G., Kumar, K., Gaur, A., & Gokhale, S. (2016). Association of Pantón Valentine Leukocidin (PVL) genes with methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Western Nepal: a matter of concern for community infections (a hospital based prospective study). Nepal, Kathmandu, India: Central Department of Microbiology, Tribhuvan University,.
- Bordes, E. R. (2015). Epidemiología molecular y resistencia a los antimicrobianos en Staphylococcus spp. En centros sanitarios de Mallorca durante los últimos 15 años (1999-2013). Islas Baleares, España: Universidad de las Islas Baleares.
- Boyle-Vavra, S., & Daum, R. (2007). Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the role of Pantón-Valentine leukocidin. (87), 3-9 p. Chicago, USA: Laboratory Investigation.
- Cáceres, M. (2011). Frecuencia de portadores nasales de Staphylococcus aureus resistente de hospitales de Nicaragua. *Rev Panam Salud Publica.*, 3-5 p.
- Garnier F, T. A.-C. (2006). Neumonía y nuevo clon de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina. *Emerg Infect Dis. Mar*; 12 (3):, 498-500 p.
- Gil M. (2000). Staphylococcus aureus: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. *Revista Chilena de Infectología*, 17(2), 145-152 p.
- Herrera, K. (2015). Prevalencia de Staphylococcus aureus Resistente a Meticilina (SARM) en pacientes atendidos en el Hospital General Enrique Garces Durante el Período Enero 2013-Diciembre 2013. Ecuador : Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Medicas.
- Jiménez J, O. A. (2011). Characterization of virulence genes in methicillin susceptible and resistant Staphylococcus aureus isolates from a pediatric population in a University Hospital of Medellín, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*,; Rio de Janeiro, Vol. 106(8)., 980-985 p.

Lara, T. M. (2003). Patron de Resistencia antimicrobiana de Staphylococcus aureus aislados en niños del area de pediatria del hospital HEODRA de Leon. Tesis Monografica. Leon, Nicaragua.: Universidad Nacional Autonoma de Nicaragua-Leon. Departamento de Microbiologia. Facultad de Ciencia Medicas. .

Lozano, D., & Echeverry, P. (2010). Staphylococcus aureus resistentes a meticilina (SAMR) positivos para PVL aislados en individuos sanos de Montería-Córdoba. *Universitas Scientiarum.*, 159-165 p.

McClure, J.-A., John, C., Lau, V., Elsayed, S., Louie, T., & Hutchins, W. &. (2006). Novel Multiplex Assay for Detection of the Staphylococcal Virulence Marker Panton-Valentine Leukocidin Genes and Simultaneous Discrimination of Methicillin-Susceptible from – Resistant Staphylococci. 1141-1144 p.

Nascimento, T. (2014). Aspectos epidemiologicos, fisiologicos e moleculares de resistencia a oxacilina en Staphylococcus aureus . Brasil : Universidad Federal de Juiz de Fora.

Navarro. (2013). (2013). Staphylococcus aureus resistente a Meticilina en

hospitales de Hermosillo Sonora. *Revista de Ciencias Biológicas y de la Salud. Volumen XVI.*, 1-5 p.

Pérez, M. A. (2012). *Identificación molecular de clones de Staphylococcus aureus resistentes a la Meticilina en aislamientos obtenidos de pacientes pediátricos del Hospital Universitario de Santander.* Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Departamento de Ciencias Básicas. Maestrias en Ciencias Basicas Biomédicas. UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER. DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BASICAS. MAESTRIAS EN CIENCIAS BASICAS BIOMEDICAS. BUCARAMANGA.

Reyes, A. S. (2009). PCR Multiplex para la identificación de los genes Luk-S y Luk-F codificantes del marcador Leucocidina Valentine Panton, simultanea a la detección de resistencia a Meticilina en muestras de Bacteremias causadas por Estafilococcus aureus. Tesis Monografica. Singolquí., Ecuador.: Escuela Politécnico del Ejército. Departamento de Ciencias de la Vida Ingenieria en Biotecnología.

Romero, A. S., & Castellano, M. G. (2016). Panton Valentine leukocidin

in MRSA strains isolated from patients at the University Hospital of Maracaibo. *Kasmera.*, 111-120 p.

Saïd-Salim, B., Mathema, B., Braughton, K., Davis, S., Sinsimer, D., Eisner, W., . . . DeLeo, F. &. (2005). Differential Distribution and Expression of Panton-Valentine Leucocidin among Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *43(7)*, 3373–3379p. *Journal of Clinical Microbiology*.

Sanchez, L. L. (2016). Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina adquiridas en la comunidad en pacientes de Villavicencia, colombia. *Revista Cubana de Medicina Tropical.*, 68(1).40-50 p.

Sánchez, L. L. (2016). Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina adquiridas en la comunidad en pacientes de Villavicencia, colombia. *Revista Cubana de Medicina Tropical.*, 68(1).40-50 p.

Smyth R.W, K. G. (2001). Methods for identifying methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection*.