



**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE LOS FACTORES DE ADHESIÓN
ASOCIADOS A LA PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULA EN AISLAMIENTOS CLÍNICOS
DE *Staphylococcus aureus*.**

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA
TRABAJO DE GRADO
BOGOTA D.C., JUNIO 2019



**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE LOS FACTORES DE ADHESIÓN
ASOCIADOS A LA PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULA EN AISLAMIENTOS CLÍNICOS
DE *Staphylococcus aureus*.**

Trabajo de grado para optar por el título de Bacteriólogo y Laboratorista clínico

Estudiante

Andrés Felipe Rodríguez Contreras

Asesor Externo

Bibiana Chavarro Portillo, BLC, M.Sc.
Candidata a Doctor en Biotecnología, UN

Asesor Interno

Gladys Pinilla Bermudez, BLC, M.Sc.

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA
TRABAJO DE GRADO
BOGOTA D.C., JUNIO 2019

DEDICATORIA

A Dios por guiarme por un buen camino y permitir llegar a cumplir uno de los logros más importantes en mi vida.

A mi abuelita por dedicarme gran parte de su vida, apoyando cada uno de mis proyectos y de esta manera poder lograr tan anhelado sueño que construimos con mucho amor y dedicación.

A mi hermano Juan Sebastián por brindarme un amor puro y leal, dándome la oportunidad de ser su ejemplo a seguir.

A las profesoras Gladys Pinilla y Bibiana Chavarro por confiar en mí, guiarme en el desarrollo de mi proyecto y por brindar de su experiencia laboral y personal para crecer profesionalmente.

MUCHAS GRACIAS

Andrés F Rodríguez.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y todo el cuerpo docente, por abrirme sus puertas, brindarme aprendizaje y oportunidades, para enamorarme cada día más de esta hermosa carrera.

Al grupo de investigación REMA, dirigido por la profesora Gladys Pinilla, por darme la oportunidad de conocer la rama de la bioinformática y llevar a cabo mi trabajo de grado. A cada uno de los profesionales que brindaron sus conocimientos en el proceso de aprendizaje de mis prácticas formativas.

CONTENIDO

RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN.....	13
1. ANTECEDENTES	15
2. MARCO REFERENCIAL	17
2.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	17
2.1.1. Estructura	17
2.2. Componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMMs).	19
2.3. OTRAS PROTEINAS DE ADHESIÓN	21
2.4. BIOPELÍCULA	22
2.4.1. Componentes estructurales de la biopelícula.....	22
2.4.2. Formación de la biopelícula.....	24
2.4.3. Mecanismos para la formación de biopelículas dependientes del <i>ica</i> (locus de adhesión intracelular)	26
Tomado de: Otto et al. <i>Staphylococcus epidermidis</i> – the “accidental” pathogen.	27
2.5. EPIDEMIOLOGIA DE SASM Y SARM EN LA CLÍNICA	27
3. OBJETIVOS	29
3.1. OBJETIVO GENERAL	29
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	29
3. MATERIALES Y METODOS	30
3.1. TIPO DE ESTUDIO.....	30
3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	30
3.3. BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES.....	31
3.3.1. Términos clave	31
3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión	32
3.4. GENERACION DE BASE DE DATOS	32
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	33

4. RESULTADOS	34
4.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	34
4.2. ANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE GENES DE LA FAMILIA MSCRAMMS EN AISLAMIENTOS CLINICOS DE <i>S. aureus</i>	36
4.2.1. Factor de unión a la fibronectina A (<i>FnbPA</i>).....	36
4.2.2. Factor de unión a la fibronectina B (<i>FnBPB</i>).....	39
4.2.3. Factor de unión a la fibronectina A (<i>fib</i>)	42
4.2.4. Factor de unión a la fibronectina A (<i>clfA</i>).....	44
4.2.5. Factor de aglutinación B (<i>clfB</i>)	47
4.2.6. Factor de unión al colágeno (<i>cna</i>)	49
4.2.7. Factor de unión a lamina (<i>eno</i>).....	52
4.2.8. Factor de unión a la elastina (<i>ebps</i>)	54
4.2.9. Gen <i>sdrC</i>	56
4.2.10. Gen <i>sdrD</i>	58
4.2.11. Gen <i>sdrE</i>	60
4.2.12. Gen <i>icaA</i>	62
4.3. ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE ADHESIÓN DE <i>Staphylococcus aureus</i> Y TIPO DE AISLAMIENTO	64
4.4. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN CEPAS DE <i>Staphylococcus aureus</i>	66
4.5. PERFIL DE FACTORES DE ADHESIÓN OBTENIDOS EN <i>Staphylococcus aureus</i>	67
5. DISCUSIÓN.....	69
6. CONCLUSIONES.....	74
7. RECOMENDACIONES	75
8. ANEXOS	76
9. REFERENCIAS	78

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Motores de búsqueda utilizados en el estudio (Autor).....	31
Tabla 2. Detalles de los estudios incluidos en la revisión y características de los aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	35
Tabla 3. Distribución geografía de los 32 estudios incluidos en la revisión y características de los aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).	36
Tabla 4. Presencia del gen <i>fnbPA</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	37
Tabla 5. Presencia del gen <i>fib</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	42
Tabla 6. Presencia del gen <i>clfA</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	45
Tabla 7. Presencia del gen <i>clfB</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	47
Tabla 8. Presencia del gen <i>cna</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	50
Tabla 9. Presencia del gen <i>eno</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	52
Tabla 10. Presencia del gen <i>ebps</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	54
Tabla 11. Presencia del gen <i>sdrC</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	56
Tabla 12. Presencia del gen <i>sdrD</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	58
Tabla 13. Presencia del gen <i>sdrE</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	60
Tabla 14. Presencia del gen <i>icaA</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	62
Tabla 15. Origen de aislamientos (Autor).....	65
Tabla 16. Resistencia a los antibióticos en muestras de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).	66
Tabla 17. Perfil de factores de adhesión en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> (Autor).....	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de <i>Staphylococcus aureus</i>	19
Figura 2. Etapas para la formación de biopelícula.....	25
Figura 3. Estructura del operón <i>ica</i>	27
Figura 4. Esquema de la metodología implementada para la búsqueda de los artículos científicos (Autor).....	30
Figura 5. Proceso de selección y motivo de la exclusión de los estudios (Autor).....	34
Figura 6. Presencia del gen <i>fnbPA</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 22 estudios analizados (Autores).....	38
Figura 7. Presencia del gen <i>fib</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 11 estudios analizados (Autores).....	43
Figura 8. Presencia del gen <i>clfA</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 25 estudios analizados (Autor).	46
Figura 9. Presencia del gen <i>clfB</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 18 estudios analizados (Autor).	48
Figura 10. Presencia del gen <i>cna</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 22 estudios analizados (Autor).	51
Figura 11. Presencia del gen <i>eno</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 10 estudios analizados (Autor).	53
Figura 12. Presencia del gen <i>ebps</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 12 estudios analizados (Autor).	55
Figura 13. Presencia del gen <i>sdrC</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 10 estudios analizados (Autor).	57
Figura 14. Presencia del gen <i>sdrD</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 11 estudios analizados (Autor).	59
Figura 15. Presencia del gen <i>sdrE</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 12 estudios analizados (Autor).	61
Figura 16. Presencia del gen <i>icaA</i> reportado en aislamientos clínicos de <i>Staphylococcus aureus</i> en 20 estudios analizados (Autor).	63



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA BACTERIOLOGÍA

**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE LOS FACTORES DE ADHESIÓN
ASOCIADOS A LA PRODUCCIÓN DE BIOPELÍCULA EN AISLAMIENTOS CLÍNICOS
DE *Staphylococcus aureus*.**

RESUMEN

En *Staphylococcus aureus* se han determinado factores de adhesión celular, implicados en la resistencia a los fármacos por su papel en la formación de biopelícula. En este grupo se encuentran: proteína de unión a fibronectina A y B, factor de aglutinación A y B y factor de unión a fibrinógeno, entre otros. Estos se han descrito en *Staphylococcus aureus* y reaccionan con proteínas de la matriz extracelular humana denominadas MSCRAMMs (componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de adhesión de la matriz humana).

El presente trabajo se basó en la revisión sistémica y metanálisis de las proteínas de adhesión del *Staphylococcus aureus*, usando el software COMPREHENSIVE META-ANALYSIS (Trial). De 4036 estudios iniciales, 32 cumplieron con los criterios establecidos, evidenciando la presencia del gen *fnbPA* en el 79,4%, *fnbpB* en el 36.8%, *fib* 77,3%, *CifA* 95,2%, *CifB* 93,8%, *cna* 59,2% respectivamente. El operón *icaA* principal responsable de la formación de biopelícula en *S. aureus*, se encontró en 91,6% de los casos; 2152 cepas incluyeron el perfil de resistencia a los antibióticos y de

estas 953 (44,2%) presentaron mayor frecuencia de resistencia a la Penicilina, 896 (41,6%) a Eritromicina, 841 (39%) Tetraciclina y 662 (30,7%) a Gentamicina.

La presencia de *FnbPB* con 36,8%, se relaciona con el tipo de infección (endocarditis infecciosa, artroplastias y/u osteomielitis), en la cual la bacteria necesita de la acción de *FnbPB* para colonizar al huésped. El perfil de adhesión más virulento en las cepas analizadas de *S. aureus* es el compuesto por: *FnbPA+* *FnbPB+* *ClfA+* *ClfB+* *eno+cna*.

PALABRAS CLAVES

Revisión sistémica, metanálisis, biopelícula, *Staphylococcus aureus*.

INTRODUCCIÓN

Gran número de infecciones intrahospitalarias están asociadas con la formación de Biopelícula, dentro de las cuales se encuentran la endocarditis, osteomielitis, infecciones músculo-esqueléticas entre otras; estas infecciones en muchos casos están relacionadas con implantes médicos tales como válvulas protésicas de corazón, prótesis óseas y catéteres. Las infecciones causadas por Biopelícula, son crónicas y persistentes, lo que hace difícil su erradicación⁽¹⁾.

El género *Staphylococcus spp* aparece en la lista de los agentes patógenos más importantes. Una de las complicaciones de las infecciones causadas por estos microorganismos se da por la formación de biopelícula, en donde se introducen durante la implantación de una prótesis o se deriva de una bacteriemia temporal⁽²⁾.

El uso indiscriminado de antibióticos se relaciona con el aumento de mecanismos de resistencia. El objetivo de estudio se debe a la necesidad de aumentar las posibilidades de encontrar un tratamiento exitoso para combatir las infecciones producidas por *S. aureus*, buscando mediante un análisis exhaustivo en estudios realizados durante los 10 últimos años, que genes están asociados a la producción de biopelícula.

En la actualidad la resistencia bacteriana representa una problemática de salud pública a nivel mundial, debido a que los microorganismos han modificado sus estructuras génicas para evadir la acción del tratamiento médico. En el caso de la formación de biopelícula, ésta va a permitir que el agente causal de la enfermedad evada la respuesta inmunológica, gracias a la agregación estructural de diferentes microorganismos. En entornos clínicos, las biopelículas son de gran importancia en los centros hospitalarios, ya que tienden a formarse en dispositivos médicos y causar infecciones persistentes; las bacterias asociadas a la formación de la biopelícula son

resistentes a los antibióticos, lo que hace difícil tratar las infecciones relacionadas con la formación de esta⁽³⁾.

La adherencia del *Staphylococcus aureus* a una superficie está determinada por la interacción de proteínas de superficie microbiana que reconocen moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMMs) con el medio que lo rodea como es el caso de implantes médicos (catéteres, sondas vesicales, entre otros), estancias prolongadas en hospitales, enfermedades de base y población de edades avanzadas en donde su sistema inmunológico es débil⁽⁴⁾. La formación de biopelícula esta mediada inicialmente por un grupo de proteínas, en este se encuentran: unión a fibronectina A y B, factor de aglutinación A y B y factor de unión a fibrinógeno, entre otros; poseen una región LPXTG (Leu-Pro-Any-Thr-Gly) que está ubicada entre los aminoácidos treonina y glicina que se une al peptidoglicano facilitando la adherencia de la bacteria al hospedero, desencadenando toda una serie de complicaciones clínicas⁽⁵⁾.

Por lo anterior, en este trabajo se describen los factores de adhesión asociados a la producción de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus*, a partir de una búsqueda, consolidación sistémica y metanálisis de información existente sobre el tema, en los últimos diez años.

1. ANTECEDENTES

Staphylococcus aureus posee más de 50 factores de virulencia que le permiten a la bacteria adaptarse a una variedad de nichos y causar infecciones. Dentro de estos factores se incluyen una serie de proteínas de la familia MSCRAMMS de las cuales Patti JM et al, las definieron como (componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de adhesión a la matriz del huésped)^(6,7). Entre estas MSCRAMMS hay proteínas de unión a la fibronectina, fibrinógeno y al colágeno; las de unión a la fibronectina están codificadas por los genes *fnbA* y *fnbB*, las de unión al fibrinógeno codificadas por los genes *ClfA*, *ClfB* y *fib*. Según McDevitt et al, en 1997 el factor clumping o de aglutinación A (ClfA) fue el primer MSCRAMM identificado que le permite al *S. aureus* unirse a el C-terminal de la cadena gamma del fibrinógeno presente en el plasma sanguíneo del huésped ⁽⁸⁾.

La formación de biopelícula es un tópico de interés particular, debido a que los microorganismos son capaces de formar agregados que van a ayudar a evadir los mecanismos de acción del tratamiento antibiótico sobre estos; por tal motivo, Eraso-Cadena et al⁽⁹⁾, investigaron en la literatura científica las características fisiológicas que tenía la formación de biopelículas en estados patológicos en comparación con diferentes microorganismos; el resultado mostró que el *Staphylococcus aureus*, *Candida spp* y *Staphylococcus epidermidis*, son los agentes involucrados con mayor prevalencia en la formación de biopelícula.

Pinilla G et al en el año 2016, determinaron la presencia de los factores de adhesión en *S. aureus* y *S epidermidis*, identificando molecularmente en *S. epidermidis* los genes de adhesión provenientes únicamente de *S. aureus*. El factor de unión a la fibronectina A y B (23%, 16%) y el factor de aglutinación A y B se encontraron en un 70% respectivamente; demostrando que existe una transferencia horizontal de genes entre el género *Staphylococcus*, nunca antes reportada⁽¹⁰⁾.

La formación de biopelícula esta mediada inicialmente por un grupo de proteínas de superficie microbiana que reconocen moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMMs). Demostrando la presencia de los factores de adhesión en cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SASM); se demostró la relación de la formación de biofilm y la presencia del gen *mecA*, evidenciando la formación de biopelícula en cepas SARM Y SASM de 83% y 37% respectivamente, también se demostró una disminución notable en la expresión de la proteína de unión al colágeno *cna* en cepas de SAMR con respecto a las cepas analizadas de SASM⁽¹¹⁾.

2. MARCO REFERENCIAL

2.1. *Staphylococcus aureus*

El género *Staphylococcus* perteneciente a la familia *Micrococcaceae*, incluye aproximadamente 52 especies, entre las cuales *S.aureus*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus* son las de mayor importancia clínica⁽¹²⁾. Son cocos Gram positivos agrupados en racimos, su tamaño varía entre 0,5 a 1,5 micras, no forman esporas, son anaerobios facultativos, inmóviles y capaces de desdoblar el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en H₂O y oxígeno libre ya que poseen la enzima catalasa. La especie *S. aureus* se caracteriza por la producción de pigmento amarillo, que se ve favorecida con incubaciones que van desde 24 a 48 horas a temperatura de 37°C. Cuando crecen en agar sangre se puede observar una zona de β-hemólisis alrededor de las colonias, debido a las hemolisinas que ellos poseen. Son microorganismos aerobios o anaerobios facultativos, los cuales obtienen energía por procesos de fermentación y respiración⁽¹³⁾.

S. aureus, es un patógeno que tiene capacidad de colonización e infección de huéspedes humanos y animales; esta capacidad depende de la adaptación a varios hábitats completamente diferentes, tales como: i) la piel humana en donde está expuesto a la sequedad, alta concentración de sal y ácidos grasos antimicrobianos; ii) las fosas nasales, que tiene superficies húmedas y altas concentraciones de péptidos antimicrobianos; y iii) durante la infección, los tejidos del huésped que en otros momentos son estériles, contienen fagocitos y otro tipo de defensas⁽¹³⁾.

2.1.1. Estructura

La pared celular de los *Staphylococcus* está compuesta por ácidos teicoicos, proteínas de superficie, y en primer lugar, una red macromolecular de peptidoglicano:

- **Peptidoglicano:** Es el mayor componente de la pared bacteriana y representa la mitad de la pared celular en peso, está compuesto por cadenas de polisacáridos de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico, la longitud promedio de las cadenas de glicano puede variar considerablemente entre especies; en *S. aureus* las cadenas son relativamente cortas con un promedio de 6 a 18 unidades de disacáridos⁽¹⁴⁾. La estructura del peptidoglicano consiste en al menos 5 tipos de enlaces que son blancos moleculares para enzimas hidrolizantes de la pared celular bacteriana presentes en la naturaleza; un componente único en *S. aureus* es la presencia de pentaglicina, un sustrato específico para la lisostafina⁽¹⁵⁾.
- **Cápsula:** La mayoría de los *Staphylococcus* producen microcápsulas. De los 11 serotipos de polisacáridos microcapsulares que se han identificado, los tipos 5 y 8 están en el 75 por ciento de las cepas que producen las infecciones humanas. La mayoría de los aislamientos de *S. aureus* resistentes a la meticilina son del tipo 5. La composición química de cuatro de estos polisacáridos antifagocíticos, incluidos los tipos 5 y 8; se ha determinado y demostrado que los cuatro están relacionados químicamente⁽¹⁶⁾.
- **Proteínas de superficie:** Muchas proteínas de superficie en *Staphylococcus spp*, tienen ciertas características estructurales en común, las cuales incluyen una secuencia de señal secretora en el extremo N terminal, aminoácidos cargados positivamente que se extienden hacia el citoplasma, un dominio que abarca la membrana hidrófoba y una región de anclaje de la pared celular, todo en el carboxilo terminal. Un dominio de unión a Ligando en el N terminal que está expuesto en la superficie de la célula bacteriana, permite que algunas de estas proteínas funcionen como adhesinas⁽¹⁷⁾. Varias de estas se unen a moléculas de la matriz extracelular y se han designado componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMMs) (Figura 1).

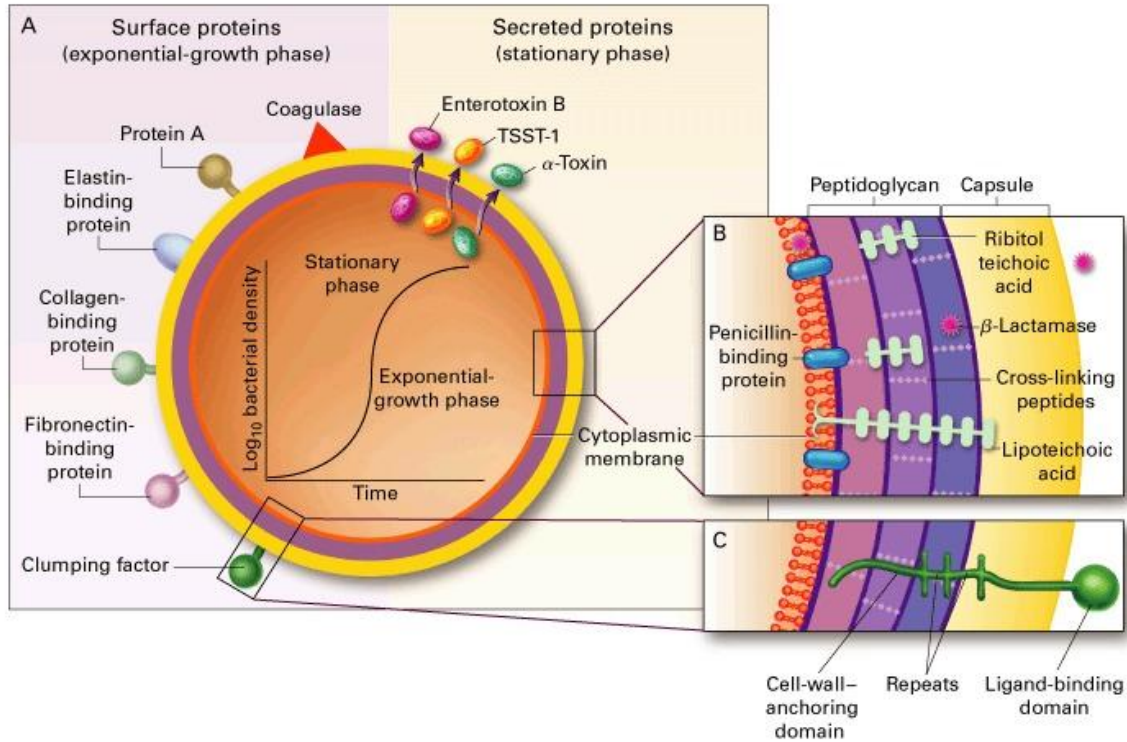


Figura 1. Estructura de *Staphylococcus aureus*. Tomado de Lowy FD. *Staphylococcus aureus* Infections. 339(8):520-32.

A. Muestra la superficie y las proteínas secretadas. La síntesis de muchas de estas proteínas depende de la fase de crecimiento. B y C, muestran secciones transversales de la envoltura de la célula, muchas de las proteínas de la superficie tienen una estructura similar a la del factor de aglutinación, incluidos los segmentos repetitivos de aminoácidos (panel C). TSST-1, Toxina del síndrome de shock tóxico.

2.2. Componentes de la superficie microbiana que reconocen moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMMs).

Las proteínas de superficie de *S. aureus* son factores cruciales para la colonización y producción de infección en el hospedero⁽¹⁸⁾; las funciones son muy diversas e incluyen la modulación y evasión del hospedador y la competición con otras bacterias. Todas las MSCRAMM tienen una estructura relativamente similar. Una secuencia de señal N-terminal se continúa con dominios funcionales variables portadores de la actividad de

fijación que a su vez, se continúan con una serie de secuencias repetidas, un dominio LPXTG (sortasa que reconoce un residuo de aminoácido conservado) de anclaje a la pared y un dominio de membrana que es fragmentado durante el anclaje parietal por una enzima denominada sortasa^(19,20).

- **Factor clumping:** La adherencia del microorganismo a la fibrina y fibronectina es un punto clave para el desarrollo de enfermedades, esta codificado por dos genes denominados *clfA* Y *clfB*(10)⁽¹⁹⁾.
- **Factor clumping A (ClfA):** Está compuesto por 933 aminoácidos, posee un dominio A (n-terminal) y tres subdominios expresados independientemente (N1, N2, N3), van a estar unidos a las 2 cadenas gamma del fibrinógeno y su actividad es regulada por iones de calcio, en donde una concentración baja del mismo disminuye la capacidad de adhesión del microorganismo en su órgano blanco⁽²¹⁾.
- **Factor clumping B (ClfB):** Tiene un tamaño de 124 kDa, posee una organización estructural similar a *ClfA*, de igual forma se une a las cadenas alfa del fibrinógeno y promueve la interacción del microorganismo con la proteína, la expresión de esta se ve afectada en la fase exponencial media del crecimiento de la bacteria debido a la presencia de una metaloproteasa⁽²²⁾.
- **Proteínas de unión a la fibronectina A (FnBPA) y B (FnBPB):** Están encargadas en mediar la adhesión de la bacteria a la fibronectina, fibrinógeno y elastina; al igual que el factor clumping A y B están codificados por dos genes estructuralmente similares, *FnBPA* tiene un tamaño de 508 aminoácidos y *FnBPb* 451 aminoácidos respectivamente; están compuestos por tres subdominios N1, N2 y N3⁽²³⁾.
- **Proteína de unión al fibrinógeno (Fib):** Es una proteína que posee un tamaño de 19 kDa, tiene una similitud estructural de los subdominios, al igual que *ClfA*⁽²⁴⁾; facilita al microorganismo colonizar y adherirse a catéteres y células en los vasos sanguíneos⁽²⁵⁾.
- **Proteína de unión al colágeno (cna):** Se encuentra presente en algunas bacterias Gram positivas, como es el caso de *Staphylococcus aureus*,

Enterococcus faecalis, *Bacillus anthracis*, y en algunas especies *Streptococcus*. Es un factor de virulencia que permite la colonización de los microorganismos en diferentes focos de infección, el Magnesio permite una mejor interacción de la proteína⁽²⁶⁾.

2.3. OTRAS PROTEINAS DE ADHESIÓN

- **Proteínas Sdr:** Esta familia de proteínas esta codificada por los genes *SdrC*, *SdrD*, *SdrE*. *SdrC* está presente en el *Staphylococcus aureus*, le permite adherirse en su huésped facilitando la formación de biopelícula. Sin embargo diferentes estudios han demostrado que hay una transferencia génica con otros microorganismos, como es el caso de *Staphylococcus epidermidis*. *SdrD* está asociado a la interacción de la bacteria con el sistema inmune del hospedero⁽²⁷⁾; por otro lado en *SdrE* no se ha demostrado promover la adhesión del microorganismo con el hospedero⁽²⁸⁾.
- **Proteína de unión a la elastina (ebps):** La elastina es una proteína que tiene como función brindar resistencia y elasticidad a todo tipo de tejido en vertebrados. *S. aureus* posee un gen denominado *ebp*, con un extremo terminal de 30 kDa que le permitirá interactuar con la elastina presente en el huésped , promoviendo la colonización del microorganismo⁽²⁹⁾.
- **Proteína de unión a la laminina (eno):** Codificada por el gen *eno*, está presente en la membrana celular de *Staphylococcus aureus*. Su función consiste unirse con la laminina, componente principal del tejido vascular, facilitando la adherencia de la bacteria al mismo aumentando la posibilidad de provocar una sepsis⁽³⁰⁾.

2.4. BIOPELÍCULA

La biopelícula es una agregación estructural de microorganismos, embebida en una matriz extracelular compuesta por ADN, proteínas y polisacáridos, que tienen la capacidad de adherirse a un sustrato y favorecer la supervivencia bacteriana, además permite que el microorganismo causal de una infección, evada la respuesta inmune y sea resistente a la terapia antibiótica. La matriz favorece la división celular, dando lugar a la formación de microcolonias que contribuyen a una firme adherencia a superficies celulares o inertes^(31,32).

Aunque la composición del biofilm es variable, en general, el mayor componente es agua, la cual representa hasta el 97% del contenido total, en menor cantidad ADN, proteínas, restos de plaquetas, fibrina, calcio y otras macromoléculas procedentes de la lisis bacteriana⁽³³⁾. El biofilm otorga ciertas ventajas a las bacterias que lo conforman, como protección a un ambiente adverso, resistencia a la acción bactericida de los antimicrobianos y de forma indirecta a los mecanismos de defensa del huésped, evitando así el reconocimiento de anticuerpos y la actividad fagocítica al bloquear el proceso de opsonización⁽³⁴⁾.

2.4.1. Componentes estructurales de la biopelícula

- **Polisacárido extracelular de adhesión:** La sustancia polimérica extracelular (EPS) constituye el 50-90% de la estructura del biofilm, siendo así el componente fundamental para su formación. Está compuesto de proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y otros biopolímeros como sustancias húmicas, pero principalmente de polisacáridos, dentro de los cuales, algunos de estos son principalmente catiónicos, en donde predomina el polisacárido β -1,6-glucosaminoglicano⁽³⁵⁾. Los EPS inmovilizan las células del biofilm y mantienen la estrecha proximidad, permitiendo de este modo las interacciones intensas, incluyendo la comunicación de célula a célula y ser la fuente principal de nutrientes⁽³⁶⁾.

El biofilm en *S. aureus* muestra una respuesta elástica sólida a los estímulos de corta escala en respuesta frente al tiempo y viscoso fluido como respuesta de

estímulos a largo plazo. Los materiales elásticos absorben energía a través de la deformación, y en situaciones de tensión transitorias que podrían ser resistidas por deformación reversible. En una escala de tiempo intermedio, un biofilm aumenta la fuerza de su matriz estructural en respuesta a las tensiones mecánicas mediante el aumento de la producción de EPS⁽³⁵⁾. EPS también contribuye a las propiedades de resistencia antimicrobiana de biopelículas por obstaculizar el transporte de masa de los antibióticos a través del biofilm, probablemente mediante la unión directamente a estos agentes⁽³⁷⁾.

- **Enzimas:** Los sustratos de las enzimas extracelulares incluyen polímeros solubles en agua como polisacáridos, proteínas y ácidos nucleicos; y compuestos insolubles en agua tales como celulosa, quitina y lípidos, así como partículas orgánicas que están atrapadas en la biopelícula. Existen enzimas que degradan los componentes de EPS haciendo de la matriz de la biopelícula un sistema digestivo externo que descompone biopolímeros a productos de baja masa molecular, que luego pueden ser absorbidos y utilizados como fuentes de carbono y energía. De igual manera esta degradación de EPS promueve el desprendimiento de las bacterias del biofilm. Otras enzimas pueden ser retenidas de manera eficiente gracias a su fuerte interacción con los polisacáridos, lo que le permite actuar como factor de virulencia en la biopelícula durante procesos infecciosos⁽³⁵⁾.
- **Proteínas estructurales:** Las proteínas no enzimáticas en la biopelícula, tales como: las asociadas a la superficie celular y las proteínas de unión a carbohidratos extracelulares conocidas como lectinas, están implicadas en la formación y estabilización de la red de matriz de polisacáridos y constituyen un enlace entre la superficie bacteriana y EPS. En otro grupo de proteínas extracelulares se reconocen las proteínas de superficie asociadas a biofilm, las cuales poseen una masa de alto peso molecular en la superficie celular bacteriana, que promueven la formación de biopelículas⁽³⁸⁾.
- **Lípidos y Surfactantes:** Son moléculas con propiedades hidrofóbicas, fundamentales para la adherencia de las bacterias a superficies inertes y a su

vez juegan un papel en la formación inicial de biofilm, facilitando la migración asociada a la superficie bacteriana; así mismo desempeñan un papel en la dispersión de la biopelícula⁽³⁹⁾.

- **Agua:** Es el mayor componente de la matriz proporcionando un entorno altamente hidratado, por lo que amortigua las células del biofilm contra fluctuaciones y da protección a las bacterias que lo conforman. A su vez actúa como un tamiz molecular, donde se secuestran cationes, aniones, compuestos apolares y partículas; igualmente es el medio donde se desarrollan diferentes reacciones químicas, que propician el desarrollo de biopelícula⁽³⁵⁾.

2.4.2. Formación de la biopelícula.

La formación de biopelículas se produce en varias etapas que implican la adhesión a la superficie para ser colonizada, posterior acumulación en múltiples capas bacterianas, la maduración de la arquitectura de las biopelículas y finalmente, desprendimiento o dispersión de las células, que puede entonces iniciar un nuevo ciclo de formación de biopelículas en otro lugar (Figura 2)⁽⁴⁰⁾.

- **Unión Inicial:** La formación de biopelículas comienza con la adhesión inicial y la posterior agregación en estructuras multicelulares conocido como congregación, que consiste en el reconocimiento célula a célula, de tal forma que las bacterias que lo constituyen puedan reconocerse y adherirse a otras mediante adhesinas (Figura 2); por lo que requiere fuerzas adhesivas para la colonización de las superficies y la interacción de las células entre sí⁽⁴¹⁾. La adherencia se da cuando la bacteria se une a los epitelios formando microcolonias, en ese momento, las bacterias individuales que se han unido a los epitelios, se multiplican y comienzan a emitir señales químicas que las comunican entre sí. Estas señales sirven para que una vez alcanzada una concentración mínima se activen los mecanismos genéticos de producción de exopolisacáridos formándose microcolonias y una biopelícula bacteriana (Figura 2)⁽⁴²⁾.

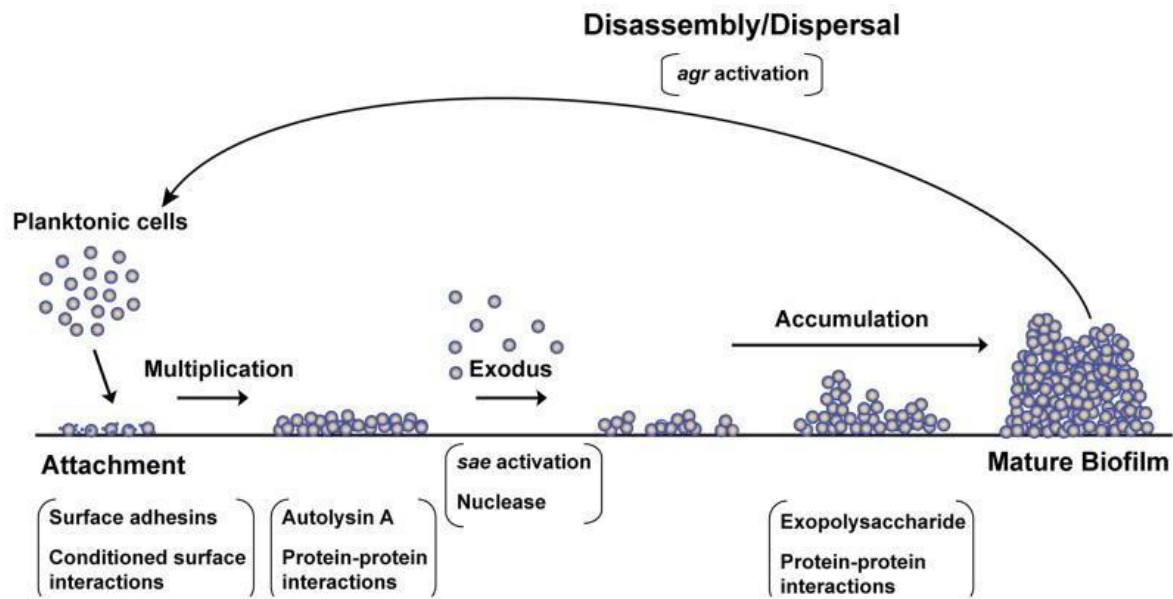


Figura 2. Etapas para la formación de biopelícula.

Tomado de Paharik A et al. The *Staphylococcal* Biofilm: Adhesins, regulation, and host response.

- Maduración:** La maduración del biofilm se da en la superficie colonizada, generando una arquitectura compleja, con canales, poros, y una redistribución de las bacterias fuera del sustrato. Dicha maduración comprende procesos en los cuales las bacterias permanecen unidas durante la proliferación y procesos disruptivos que forman canales en la estructura de la biopelícula, estos son necesarios para que los nutrientes lleguen a las células en las capas más profundas de la misma. La formación de microcolonias y la acumulación de biopelícula requieren mecanismos para la agregación intercelular de las bacterias, en los cuales se encuentra la producción de exopolisacáridos que permite la adhesión. Así pues para *S. aureus*, el principal exopolisacárido producido y esencial para la formación de biopelícula, se denomina polisacárido de adhesión intercelular (PIA), también conocido como poli-N-acetil-glucosamina (PNAG). PIA, tiene una carga positiva y promueve las interacciones intercelulares mediante la unión a las superficies de carga

negativa de células bacterianas. Comúnmente PIA puede o no interactuar con los ácidos teicoicos y ácidos lipoproteicos para fomentar interacciones intercelulares. Sin embargo un número de cepas de *Staphylococcus spp* muestran la formación de biopelícula independiente de PIA. En estas cepas, las proteínas secretadas y el ADN sustituyen a PIA/PNAG^(42,43).

- **Dispersión:** La dispersión de la biopelícula generalmente es precedida por la muerte y lisis de las células en el centro del biofilm maduro. Estas células muertas proporcionan nutrientes para las bacterias que se convertirán en las células de dispersión, en estas, los genes que regulan las características del fenotipo de la biopelícula tales como exopolisacáridos, son regulados en baja medida, mientras que los genes que codifican los factores que son importantes para un estilo de vida móvil y proteínas implicadas en la quimiotaxis, están altamente regulados (Figura 2)⁽⁴⁴⁾.

2.4.3. Mecanismos para la formación de biopelículas dependientes del *ica* (locus de adhesión intracelular)

El operón *ica* está compuesto por los genes *icaA*, *icaD*, *icaC*, *icaB*, y el gen represor *icaR*; los productos de los tres primeros se encuentran en la membrana celular, mientras que el último se halla extracelularmente (Figura 3), cada gen cumple funciones específicas en la formación del biofilm: *icaA*, codifica la producción de una enzima N-acetilglucosaminiltransferasa, que tiene como función la síntesis del polímero N-acetilglucosamina, *icaA* se coexpresa con *icaD* y la actividad transferasa de la enzima que codifica *icaA* aumenta notablemente; la catálisis de los oligómeros de N-acetil-glucosamina producidos por *icaAD* alcanzan una longitud máxima de 20 residuos y es sólo cuando *icaAD* se coexpresa con *icaC*, que codifican una proteína de la membrana putativa, de cadenas de oligómeros más largos aproximadamente 30 residuos. *IcaC* es una proteína de membrana que transporta IcaAD-oligómeros sintetizados a través de la membrana celular⁽⁴²⁾.

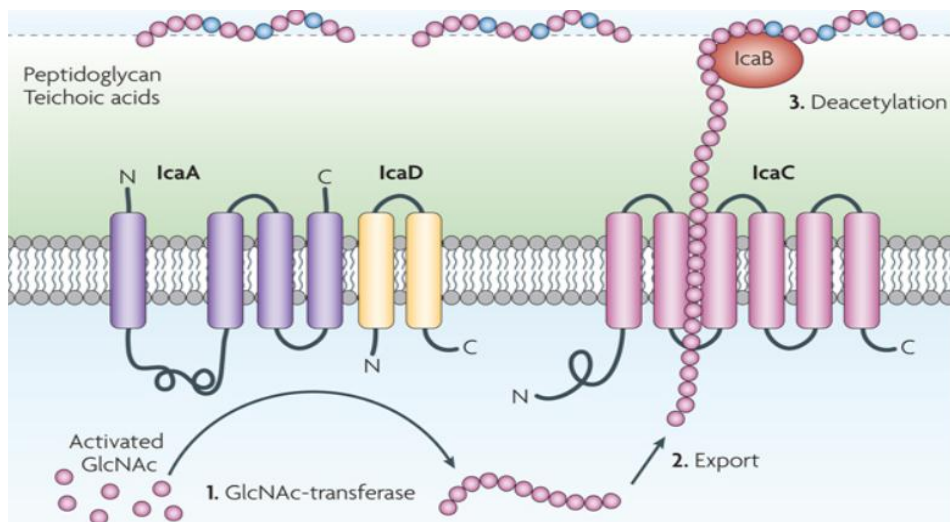


Figura 3. Estructura del operón *ica*.

Tomado de: Otto et al. *Staphylococcus epidermidis* – the “accidental” pathogen.

2.5. EPIDEMIOLOGIA DE SASM Y SARM EN LA CLÍNICA

Las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* cada vez cobran mayor importancia, debido a la resistencia a la terapia convencional. Desde el año 1961 en donde se aisló el primer *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), antibiótico de primera línea utilizado para combatir infecciones causadas por el mismo, y luego como resultado de mutaciones, este microorganismo desarrolló resistencia a la acción de la penicilina, encontrada en muestras provenientes de pacientes hospitalizados de diferentes lugares en el mundo⁽⁴⁵⁾.

Aunque MRSA provoca las mismas infecciones intrahospitalarias, la terapia correctiva representa un desafío al personal médico tratante de las mismas. Los factores de riesgo predisponentes a una infección causada por MRSA son: permanecer por un prolongado tiempo en un centro hospitalario, en especial si se encuentra en una unidad de cuidados intensivos (UCI), el uso de implantes ortopédicos y/o catéteres, estado de inmunosupresión y por último si el paciente tiene una corta o avanzada edad⁽⁴⁶⁾.

Fue alrededor de la década de los 90 que se presentó el *Staphylococcus aureus* asociado a la comunidad (MRSA-AC), en pacientes que se les suministro una terapia invasiva. En Colombia se realizó la recolección de datos de diferentes hospitales de la ciudad de Bogotá, en donde se obtuvieron un total de 30.645 aislamientos de *Staphylococcus aureus*, de los cuales 26,8 % fueron identificados como MRSA Y 3,2 % MRSA-AC. El foco de aislamiento con mayor proporción fue de secreciones, con diferentes tipos de infección y población colonizada⁽⁴⁷⁾.

En España en el año 2011 en el hospital de Valme Sevilla, se evaluó la prevalencia de MRSA y los factores predisponentes que desencadenan una infección causada por este microorganismo. Se evaluaron 146 aislamientos de *Staphylococcus aureus* que correspondieron a MRSA 54% y MSSA 46% respectivamente. Cabe resaltar que en el estudio se evidencio MRSA en una menor proporción en instituciones médicas de menor tamaño, sugiriendo como factor predisponente, comunidades hacinadas y teniendo en común con América Latina, la población afectada por la colonización de la bacteria⁽⁴⁸⁾.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Describir los factores de adhesión asociados a la producción de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus*, a partir de una búsqueda, consolidación sistemática y metaanálisis de la información existente sobre el tema. En el periodo comprendido entre enero de 2008 y junio de 2018 en el ámbito mundial.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las características genómicas de aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus*, reportados en la literatura.
- Establecer la asociación entre los factores de adhesión presentes en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* y el foco de infección producida en los pacientes.
- Implementar la metodología de análisis estadístico, basado en los reportes sobre la presencia de genes asociados a la formación de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus*, encontrados en la literatura.

3. MATERIALES Y METODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Este proyecto se realizó dentro de una metodología cuantitativa descriptiva, de tipo retrospectivo

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de estudios que incluyeron información de aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus*, en los que se evaluó la presencia de genes asociados a la formación de biopelícula (*fnbpA*, *fnbpB*, *fib*, *clfA*, *clfB*, *cna*, *eno*, *ebps*, *sdrC*, *sdrD*, *sdrE*, *icaA*). La revisión se realizó a partir de literatura publicada en inglés y/o español en el período de tiempo comprendido del año 2008 a 2018 (Figura 4).

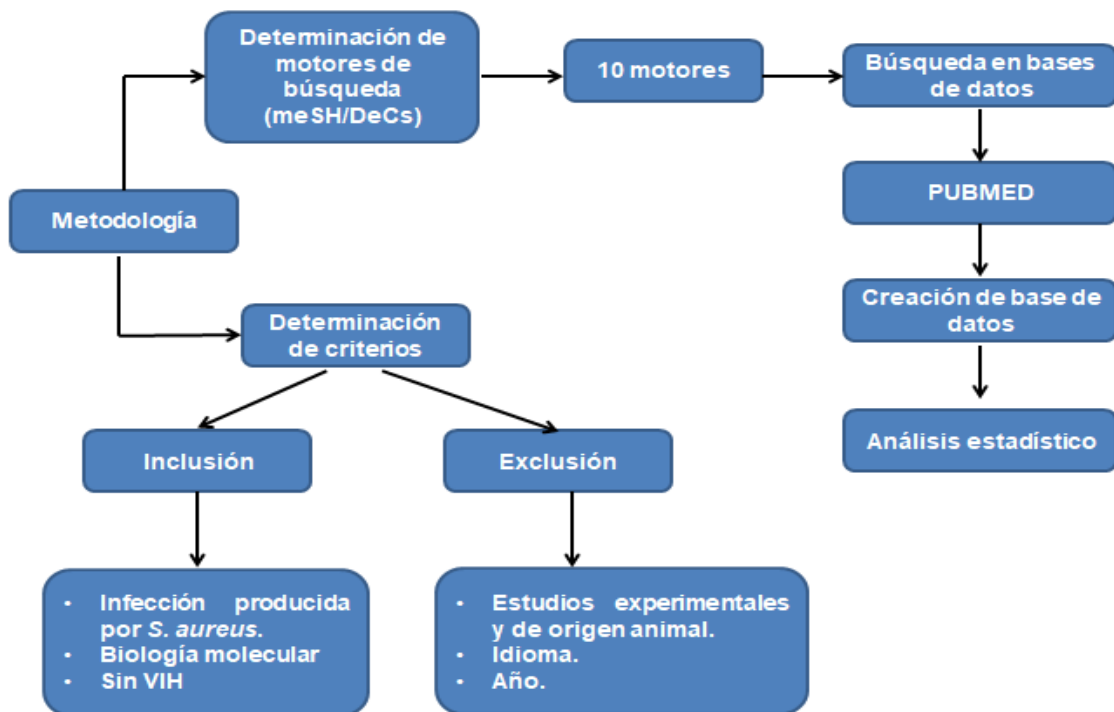


Figura 4. Esquema de la metodología implementada para la búsqueda de los artículos científicos (Autor).

3.3. BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES

La búsqueda se llevó a cabo en la base de datos PUBMED: MEDLINE, SCIELO, HINARI, de todas las publicaciones que determinan la presencia de genes asociados a adhesión y formación de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus*. La búsqueda se limitó a estudios publicados desde el año 2008 hasta el 30 de Junio de 2018.

3.3.1. Términos clave

Los términos empleados para la realización de la búsqueda en las diferentes bases de datos fueron determinados por la búsqueda avanzada de términos MESH /DeCs; Después de esta revisión se establecieron los siguientes 10 motores de búsqueda (Tabla 1):

Tabla 1. Motores de búsqueda utilizados en el estudio (Autor).

Motores de búsqueda
Staphylococcus aureus AND adhesion AND gene
Staphylococcus aureus AND MSCRAMMs AND gene
Staphylococcus aureus AND virulence AND gene
Staphylococcus aureus AND biofilm AND gene
Staphylococcus aureus AND fib AND gene
Staphylococcus aureus AND protein A AND gene
Staphylococcus aureus AND cna AND gene
Staphylococcus aureus AND fnb AND gene
Staphylococcus aureus AND clf AND gene
Staphylococcus aureus AND operon ica AND gene

3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron los estudios que cumplían los siguientes criterios previamente establecidos: a) Publicaciones en inglés o español; b) publicaciones originales; c) estudios que evaluaron la presencia de genes asociados a la adhesión y formación de biopelícula; d) pacientes humanos diagnosticados sin VIH, pero con infecciones causadas por *S. aureus* e) pacientes con edades comprendidas entre 18 y 65 años.

Se excluyeron los estudios que no determinaron la presencia de genes por vías moleculares; también se excluyeron del estudio el análisis de aislamientos de pacientes menores de 18 años y mayores de 65. Estos criterios fueron utilizados con el fin de seleccionar la más amplia variedad de estudios, con alta calidad de los datos para la presencia de genes de adhesión en *S. aureus*.

3.4. GENERACION DE BASE DE DATOS

De cada publicación, se extrajeron los siguientes datos: Número de identificación en PUBMED, año de publicación, origen geográfico de las cepas clínicas, periodo de recolección, número, método de aislamiento, origen de la muestra, numero de aislamientos que presentaron los siguientes genes (*FnBPA*, *FnBPB*, *fib*, *ClfA*, *ClfB*, *cna*, *eno*, *ebps*, *sdrC*, *sdrD*, *sdrE*, *icaA*) y perfil de resistencia a los antibióticos. Los datos fueron registrados y compilados en Excel (Microsoft®), para lo cual se generaron las bases de datos necesarias.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La unidad de análisis del presente estudio estuvo constituida por la presencia de genes de adhesión reportados en cada aislamiento de *Staphylococcus aureus*. La frecuencia de cada gen se analizó de forma individual y se registró como un caso de presencia en el numerador para el metanálisis o análisis de frecuencia acumulada.

Se determinó la frecuencia de los genes por estudio y un total (metanálisis) en términos de proporciones con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%)

donde el numerador estuvo constituido por el número de aislamientos del gen y el denominador, por el número de aislamientos analizados para el mismo.

Las variables cuantitativas (la presencia de cada gen) se presentaron como medias con los rangos de IC95%. El control de sesgo o error tipo β se realizó desde la iniciación de la búsqueda y recolección de datos, puesto que al especificar criterios de inclusión de forma muy bien delimitada, tendría como fin la disminución del sesgo de confusión durante la lectura de los diferentes artículos obtenidos. Todos los análisis de este estudio fueron realizados con ayuda del software COMPREHENSIVE META-ANALYSIS (Trial).

3.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud que establece las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, en el Título II Capítulo I Artículo 11 sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, se clasifica esta investigación como de riesgo mínimo. De acuerdo con el diseño del estudio no se considera exista riesgo ético puesto que no se requiere muestreo o vinculación de población humana, animales en el estudio ni revisión de historias clínicas.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

En la figura 5 se muestra el proceso de selección y exclusión de los estudios utilizados para esta revisión sistemática. Los parámetros de búsqueda inicial identificaron 4.036 estudios publicados entre los años 2008 a junio de 2018. 32 publicaciones cumplieron con todos los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión. De estos, el primero fue publicado en el año 2008 (Tabla 2). En total, se analizaron 4275 aislamientos clínicos, que abarcaron cuatro continentes y 17 países (Tabla 3) con su respectivo porcentaje absoluto.

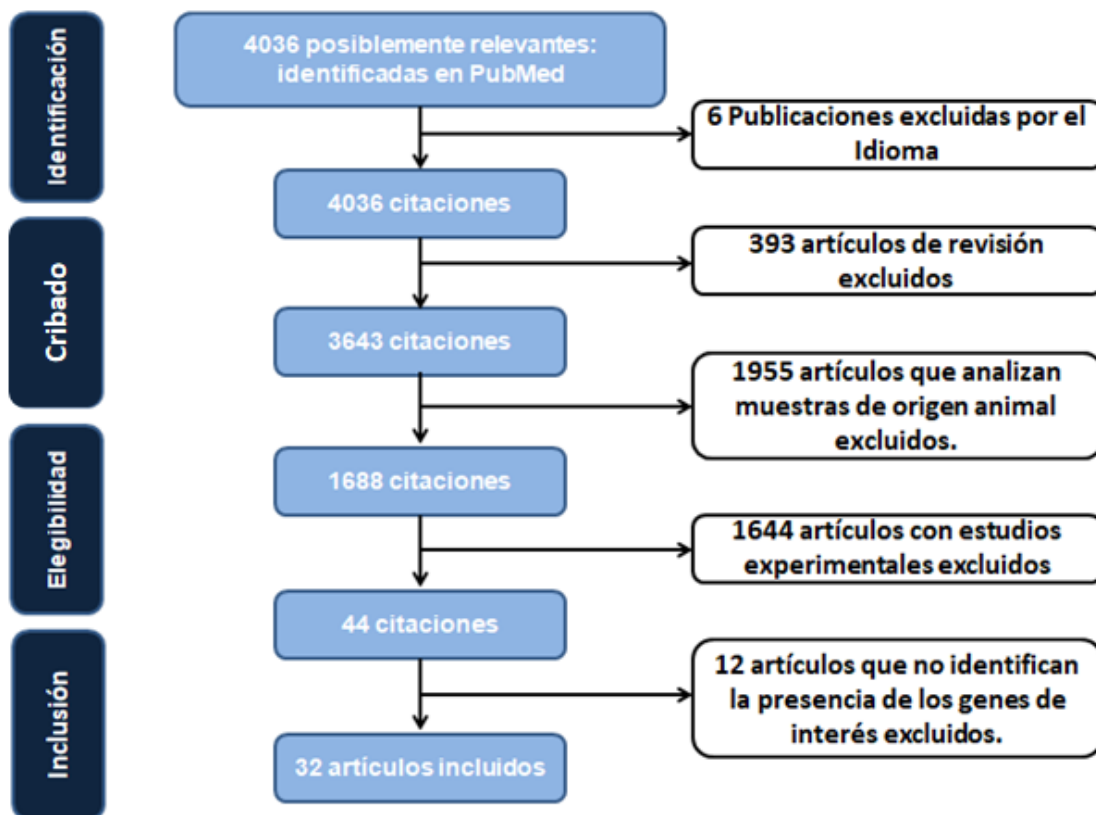


Figura 5. Proceso de selección y motivo de la exclusión de los estudios (Autor).

Tabla 2. Detalles de los estudios incluidos en la revisión y características de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Año de publicación	País	Periodo de recolección de las muestras	Nº de los aislamientos	REF
18672339	2008	Polonia	10 años	80	(49)
18720490	2008	Túnez	10 meses	46	(50)
20186449	2010	Países Bajos	4 meses	15	(51)
20336749	2010	Italia	2004 – 2007	200	(52)
20383506	2010	China	2005 – 2009	179	(53)
21844296	2011	USA	Jun 2000 - Sep 2006	228	(54)
22258425	2012	Noruega	2004 – 2006	117	(55)
22529705	2012	Malasia	N.I	30	(56)
22701309	2012	Malasia	N.I	60	(57)
22735842	2012	Malasia	2003,2004 - 2007,2008	188	(58)
23021064	2012	China	2004- 2010	89	(59)
23217217	2013	China	Ene 2010 - Dic 2010	71	(60)
23623704	2013	Colombia	2006-2007	250	(61)
24058415	2013	Colombia	Mar 2007 - Mar 2009	53	(62)
24405688	2014	México	Ene 2013 - May 2013	21	(63)
24424465	2014	México	N.I	50	(64)
24768432	2014	Suiza	N.I	305	(65)
25572495	2015	Irán	Ago 2010 - Mar 2013	11	(66)
26096235	2015	Turquía	N.I	407	(67)
26351495	2015	Irán	Jul 2012 - Ene 2013	22	(68)
26408338	2015	China	Ene 2012 - Sep 2013	128	(69)
26549068	2015	Nigeria	Mar 2013 - Jun 2013	156	(70)
26948126	2016	Irán	Jul 2012 - Ene 2013	209	(71)
27225462	2016	Corea	2007 – 2009	144	(72)
27238459	2016	Irán	Jun 2013 - Jun 2014	128	(73)
27580333	2016	Marruecos	Dic 2010- May 2014	53	(74)
27761465	2016	India	N.I	63	(75)
27895635	2016	China	Jul 2012 - DIC 2013	80	(76)
28159661	2017	Irán	Feb 2015 - Jun 2016	128	(77)
28735055	2017	Irán	Oct 2004 - Mar 2013	296	(78)
29146499	2018	China	Ago 2011 - Jul 2016	259	(79)
29178841	2017	China	N.I	209	(80)

Tabla 3. Distribución geográfica de los 32 estudios incluidos en la revisión y características de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

País	Estudios	%
Corea	1	3.13%
India	1	3.13%
Italia	1	3.13%
Marruecos	1	3.13%
Nigeria	1	3.13%
Noruega	1	3.13%
Países Bajos	1	3.13%
Polonia	1	3.13%
Suiza	1	3.13%
Túnez	1	3.13%
Turquía	1	3.13%
USA	1	3.13%
Colombia	2	6.25%
México	2	6.25%
Malasia	3	9.38%
Irán	6	18.75%
China	7	21.87%
Total	32	100%

4.2. ANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE GENES DE LA FAMILIA MSCRAMMS EN AISLAMIENTOS CLINICOS DE *S. aureus*.

4.2.1. Factor de unión a la fibronectina A (*FnbPA*)

Entre los 32 estudios incluidos, 22 evaluaron la presencia del gen *fnbPA*, con un total de 2.551 aislamientos (49–51,54,56–58,61–64,66–68,70–75,77,80), de los cuales 2035 fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *fnbPA*. El análisis mostro que este gen está en el 79,4% de los aislamientos (Tabla 4). En la figura 6 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la Figura 6 se resalta que el metanálisis detectó un intervalo entre 65,6% y 88,6% (Media: 79,4%, n=1.401).

Tabla 4. Presencia del gen *FnBPA* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	Nº Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	N
18672339	80	80	85,0	75,4	91,3	68
18720490	46	46	76,1	61,8	86,2	35
20186449	15	13	84,6	54,9	96,1	11
21844296	228	228	97,4	94,3	98,8	222
22529705	30	30	100,0	78,9	99,9	30
22701309	60	60	100,0	88,2	99,9	60
22735842	188	188	91,0	0,859	94,3	171
23623704	250	250	22,4	17,7	28,0	56
24058415	53	53	83,0	70,5	90,9	44
24405688	21	21	90,5	68,9	97,6	19
24424465	50	32	50,0	33,3	66,7	16
25572495	11	11	100,0	57,5	99,7	11
26096235	407	106	74,5	65,4	81,9	79
26351495	22	22	63,6	42,3	80,7	14
26549068	156	156	8,3	4,9	1,38	13
26948126	209	209	58,4	51,6	64,9	122
27225462	144	128	89,8	83,3	94,0	115
27238459	128	54	3,7	0,9	1,36	2
27580333	53	53	96,2	86,1	99,1	51
27761465	63	63	77,8	65,9	86,4	49
28159661	128	128	89,8	83,3	94,0	115
29178841	209	104	94,2	87,7	97,4	98
Total	2551	2035	79,4	65,6	88,6	1401

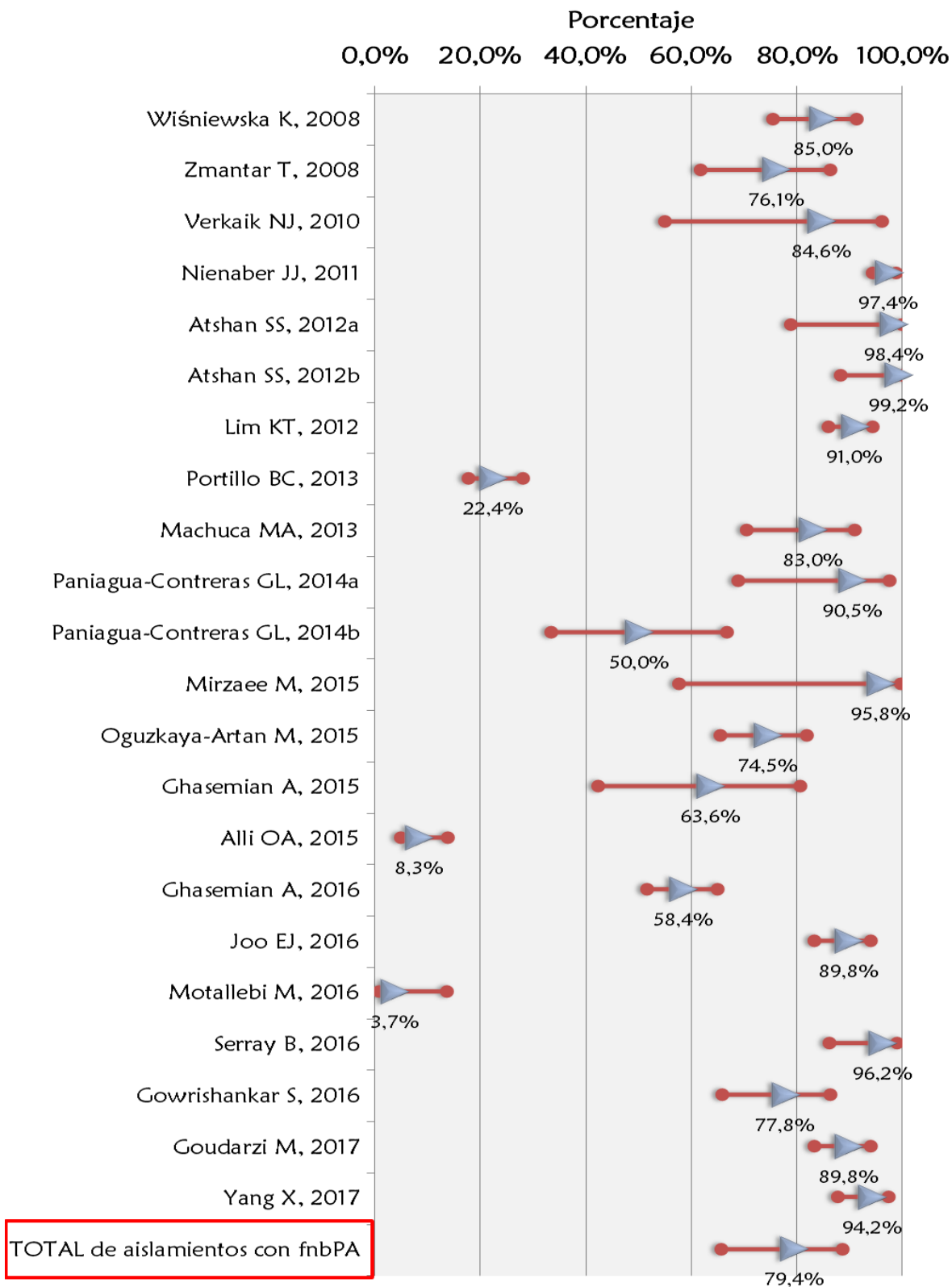


Figura 6. Presencia del gen *FnbPA* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 22 estudios analizados (Autor).

4.2.2. Factor de unión a la fibronectina B (*FnBPB*)

Entre los 32 estudios incluidos, 22 evaluaron la presencia del gen *fnbPB*, con un total de 3.024 aislamientos (49,51–57,61,63–68,71,73–75,77,79,80), de los cuales 2504 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *fnbPB*. Durante el análisis se encontró que este gen está en el 36,8% de los aislamientos (Tabla 5). En la Figura 7 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la Figura 7 se resalta que el metanálisis detectó con una certeza del 95%, el porcentaje de aislamientos con este gen, se encuentra entre 25,1% y el 50,1% (36,8%, n=809).

Tabla 5. Presencia del gen *FnBPB* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	<i>n</i>
18672339	80	80	85,0	75,4	91,3	68
20186449	15	13	30,8	12,0	59,1	4
20336749	200	200	35,5	29,2	42,4	71
20383506	179	179	10,6	6,9	16,0	19
21844296	228	228	14,5	10,5	19,7	33
22258425	117	117	80,3	72,1	86,6	94
22529705	30	30	53,3	35,8	70,1	16
22701309	60	60	41,7	29,9	54,4	25
23623704	250	250	22,4	17,7	28,0	56
24405688	21	21	81,0	58,8	92,7	17
24424465	50	32	59,4	41,9	74,7	19
24768432	305	305	19,3	15,3	24,2	59
25572495	11	11	54,5	26,8	79,7	6
26096235	407	106	17,0	11,0	25,4	18
26351495	22	22	50,0	30,2	69,8	11
26948126	209	209	47,8	41,2	54,6	100
27238459	128	54	5,6	1,8	15,9	3
27580333	53	53	1,9	0,3	12,2	1
27761465	63	63	81,0	69,4	88,9	51
28159661	128	128	92,2	86,1	95,7	118
29146499	259	239	2,5	1,1	5,5	6
29178841	209	104	13,5	8,1	21,5	14
Total	3024	2504	36,8	25,1	50,2	809

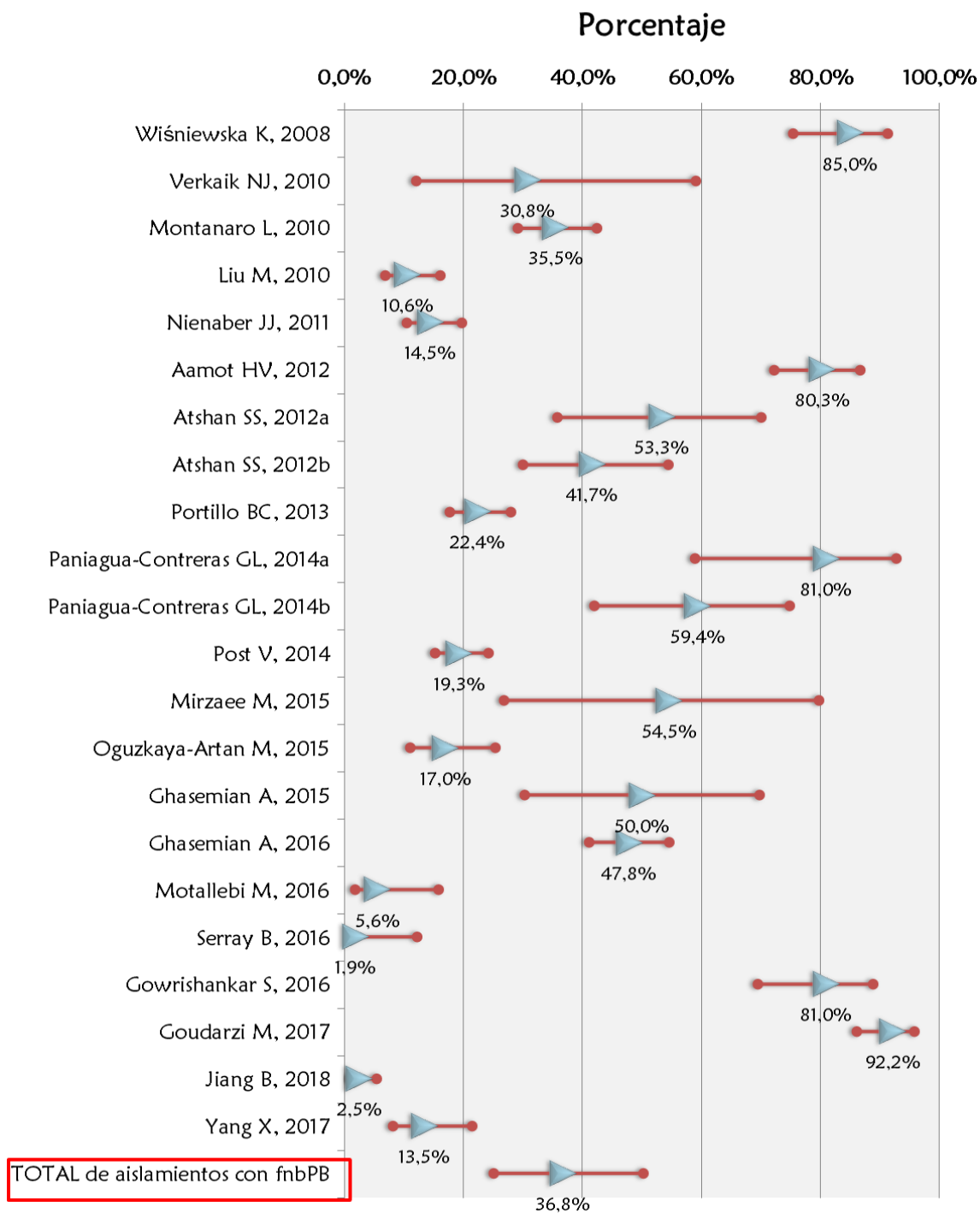


Figura 7. Presencia del gen *fnbPB* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 22 estudios analizados (autor).

4.2.3. Factor de unión a la fibronectina A (*fib*)

Entre los 32 estudios incluidos, 11 evaluaron la presencia del gen *fib*, con un total de 1554 aislamientos (52,53,55,56,61,65,66,68,73,74,79) de los cuales 1460 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *fib*. El análisis mostro que el gen está en el 77,3% de los aislamientos (Tabla 6). En la figura 8 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la figura 8 se resalta que el metanálisis detectó un intervalo entre 59,9% y el 88,6% (Media: 77,3%, n=1154).

Tabla 6. Presencia del gen *fib* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	<i>n</i>
20336749	200	200	77,5	71,2	82,8	155
20383506	179	179	94,4	89,9	97,0	169
22258425	117	117	36,8	28,5	45,8	43
22529705	30	30	90,0	73,2	96,7	27
23623704	250	250	96,0	92,7	97,8	240
24768432	305	305	74,8	69,6	79,3	228
25572495	11	11	100,0	57,5	99,7	11
26351495	22	22	59,1	38,2	77,2	13
27238459	128	54	48,1	35,3	61,3	26
27580333	53	53	5,7	1,8	16,1	3
29146499	259	239	100,0	96,8	1,000	239
Total	1554	1460	77,3	59,9	88,6	1154

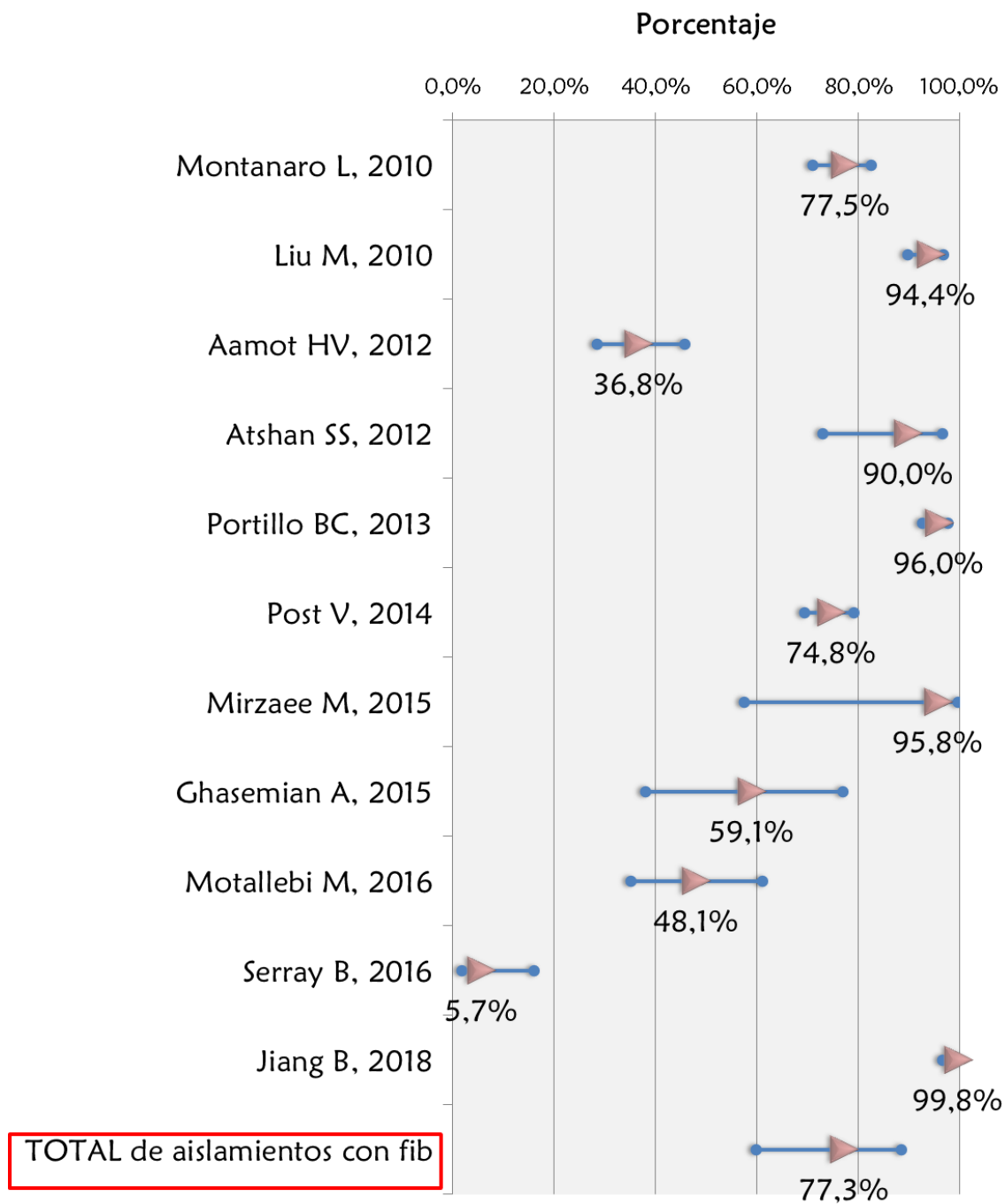


Figura 8. Presencia del gen *fib* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 11 estudios analizados (Autor).

4.2.4. Factor de unión a la fibronectina A (*clfA*)

Entre los 32 estudios incluidos, 25 evaluaron la presencia del gen *clfA*, con un total de 3008 aislamientos (49–51,53,54,56,57,59,61–66,68,69,71,72,74–80), de los cuales 2847 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *clfA*. El análisis mostro que el gen está en el 95,2% de los aislamientos (Tabla 7). En la figura 9 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la figura 9 se resalta que el metanálisis detectó un intervalo entre 90,3% y el 97,7% (Media: 95,2%, n=2643).

Tabla 7. Presencia del gen *CfA* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	N
18672339	80	80	97,5	90,6	99,4	78
18720490	46	46	30,4	18,9	45,1	14
20186449	15	13	100,0	61,6	99,8	13
20383506	179	179	98,9	95,6	99,7	177
21844296	228	228	99,6	97,0	99,9	227
22529705	30	30	100,0	78,9	99,9	30
22701309	60	60	50,0	37,6	62,4	30
23021064	89	89	69,7	59,4	78,3	62
23623704	250	250	98,4	95,8	99,4	246
24058415	53	53	88,7	77,0	94,8	47
24405688	21	21	90,5	68,9	97,6	19
24424465	50	32	100,0	79,9	99,9	32
24768432	305	305	93,1	89,7	95,5	284
25572495	11	11	100,0	57,5	99,7	11
26351495	22	22	100,0	73,2	99,9	22
26408338	128	128	99,2	94,7	99,9	127
26948126	209	209	99,0	96,3	99,8	207
27225462	144	128	100,0	94,1	100,0	128
27580333	53	53	43,4	30,8	56,9	23
27761465	63	63	58,7	46,3	70,1	37
27895635	80	80	100,0	90,9	100,0	80
28159661	128	128	97,7	93,0	99,2	125
28735055	296	296	94,9	91,8	96,9	281
29146499	259	239	100,0	96,8	100,0	239
29178841	209	104	100,0	92,9	100,0	104
Total	3008	2847	95,2	90,3	97,7	2643

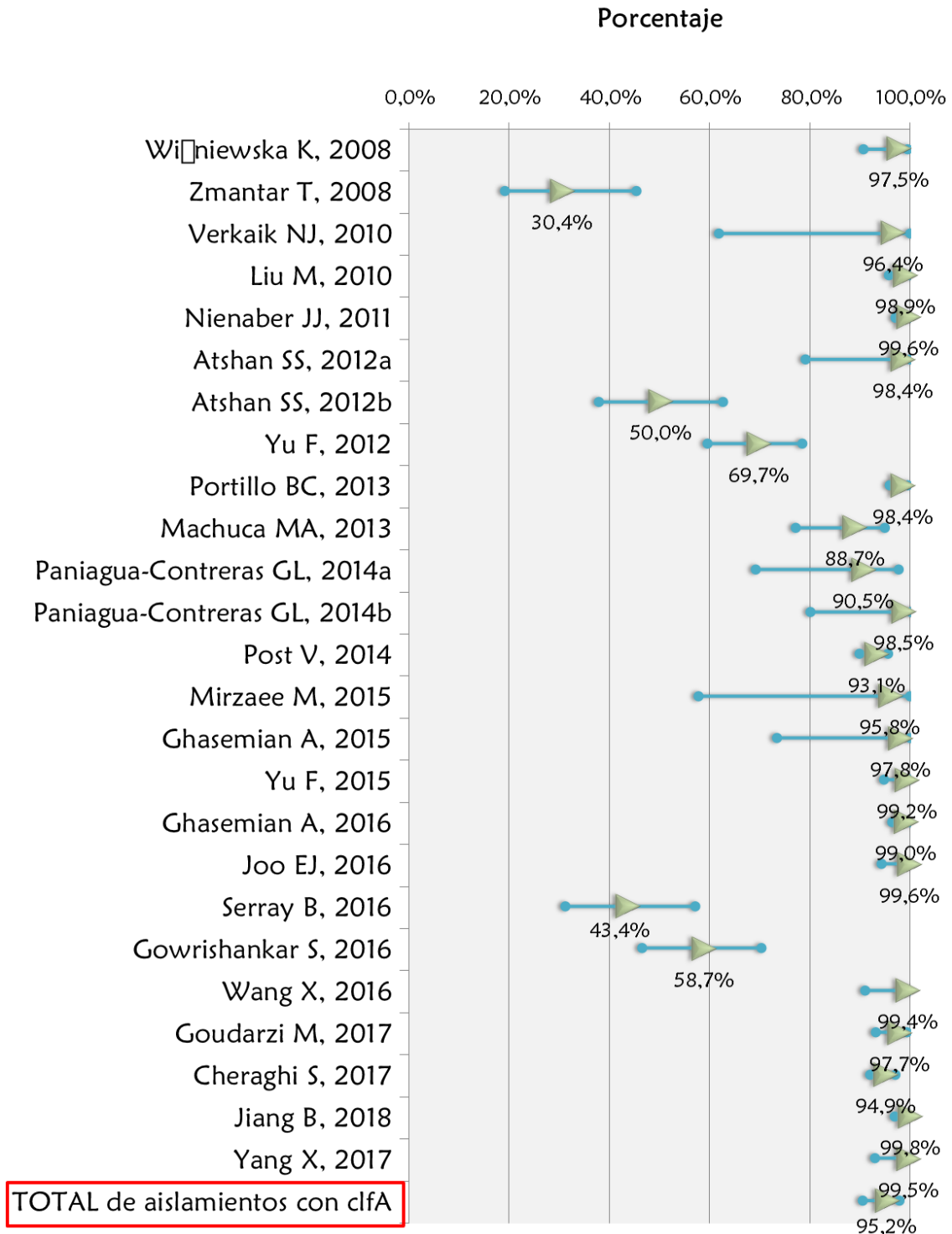


Figura 9. Presencia del gen *clfA* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 25 estudios analizados (Autor).

4.2.5. Factor de aglutinación B (*clfB*)

Entre los 32 estudios incluidos, 18 evaluaron la presencia del gen *clfB*, con un total de 2394 aislamientos (51,53,54,56,57,61–66,68,71,72,74,78–80), de los cuales 2233 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *clfB*. El análisis mostro que el gen está en el 93,8% de los aislamientos (Tabla 8). En la figura 10 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la figura 10 se resalta que el metanálisis detectó un intervalo entre 86,5% y el 97,2% (Media: 93,8%, n=1861).

Tabla 8. Presencia del gen *ClfB* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	N
20186449	15	13	100,00	61,6	99,8	13
20383506	179	179	97,77	94,2	99,2	175
21844296	228	228	64,04	57,6	70,0	146
22529705	30	30	100,00	78,9	99,9	30
22701309	60	60	50,00	37,6	62,4	30
23623704	250	250	98,40	95,8	99,4	246
24058415	53	53	86,79	74,8	93,6	46
24405688	21	21	100,00	72,3	99,9	21
24424465	50	32	93,75	78,2	98,4	30
24768432	305	305	99,67	97,7	100,0	304
25572495	11	11	100,00	57,5	99,7	11
26351495	22	22	100,00	73,2	99,9	22
26948126	209	209	99,04	96,3	99,8	207
27225462	144	128	92,19	86,1	95,7	118
27580333	53	53	43,40	30,8	56,9	23
28735055	296	296	32,43	27,3	38,0	96
29146499	259	239	100,00	96,8	100,0	239
29178841	209	104	100,00	92,9	100,0	104
Total	2394	2233	93,8	86,5	97,2	1861

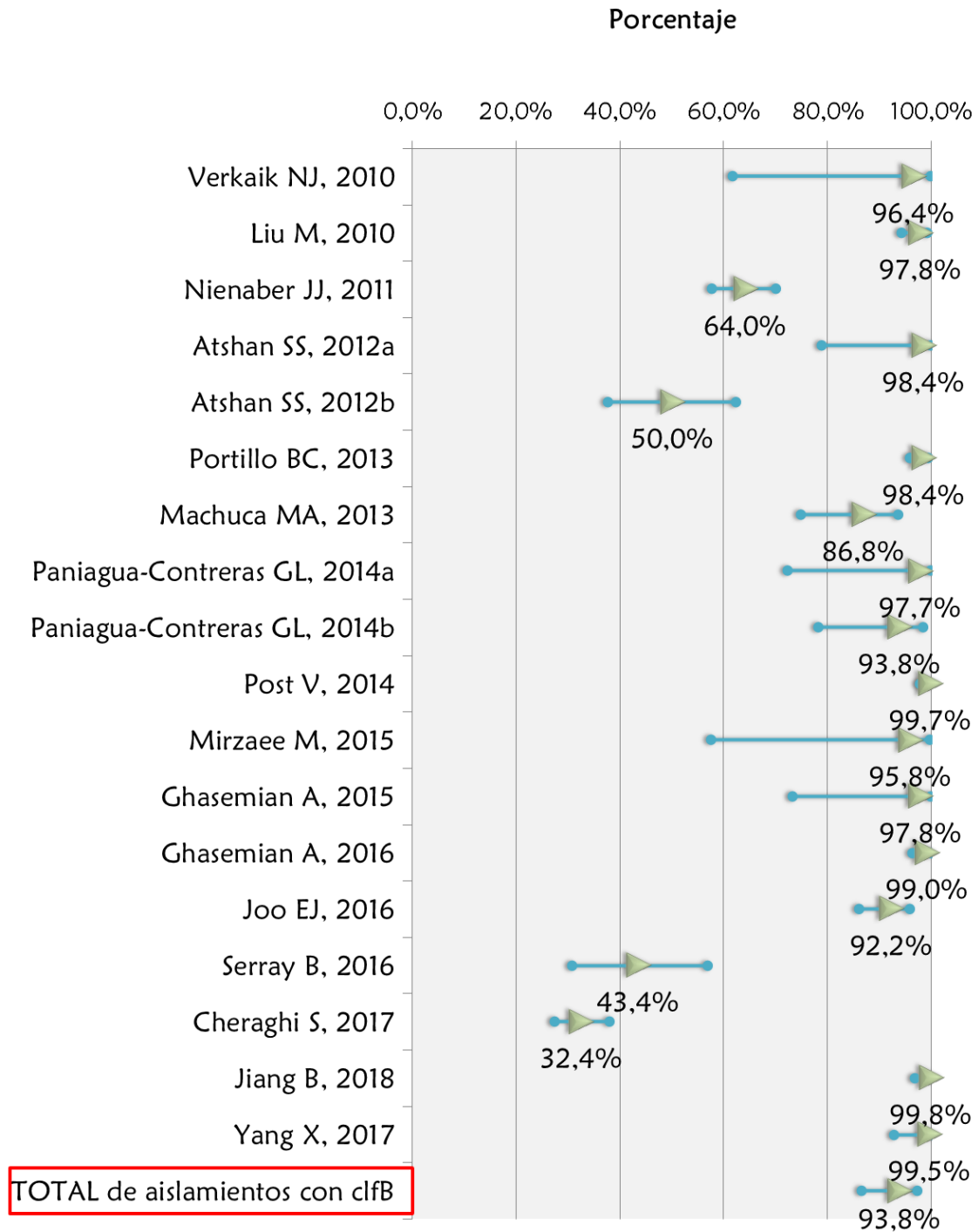


Figura 10. Presencia del gen *ClfB* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 18 estudios analizados (Autor).

4.2.6. Factor de unión al colágeno (*cna*)

Entre los 32 estudios incluidos, 22 evaluaron la presencia del gen *cna*, con un total de 2861 aislamientos (49,50,52–57,59,63,65,66,68,69,71,73–75,77–80), de los cuales 2662 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *cna*. El análisis mostro que el gen está en el 59,3% de los aislamientos (Tabla 9). En la figura 11 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la figura No. 11 se resalta que el metanálisis detectó un intervalo entre 49,1% y el 68,5% (Media: 59,2%, n=1579).

Tabla 9. Presencia del gen *cna* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	N
18672339	80	80	53,8	42,8	64,3	43
18720490	46	46	56,5	42,1	70,0	26
20336749	200	200	57,5	50,5	64,2	115
20383506	179	179	54,7	47,4	61,9	98
21844296	228	228	67,5	61,2	73,3	154
22258425	117	117	64,1	55,0	72,3	75
22529705	30	30	100,0	78,9	99,9	30
22701309	60	60	70,0	57,3	80,2	42
23021064	89	89	50,6	40,3	60,8	45
24405688	21	21	100,0	72,3	99,9	21
24768432	305	305	39,3	34,0	44,9	120
25572495	11	11	90,9	56,1	98,7	10
26351495	22	22	63,6	42,3	80,7	14
26408338	128	128	32,0	24,5	40,6	41
26948126	209	209	54,5	47,8	61,2	114
27238459	128	54	16,7	8,9	29,0	9
27580333	53	53	11,3	5,2	23,0	6
27761465	63	63	73,0	60,8	82,5	46
28159661	128	128	34,4	26,7	43,0	44
28735055	296	296	90,2	86,3	93,1	267
29146499	259	239	96,7	93,5	98,3	231
29178841	209	104	26,9	19,3	36,2	28
Total	2861	2662	59,3	49,1	68,5	1579

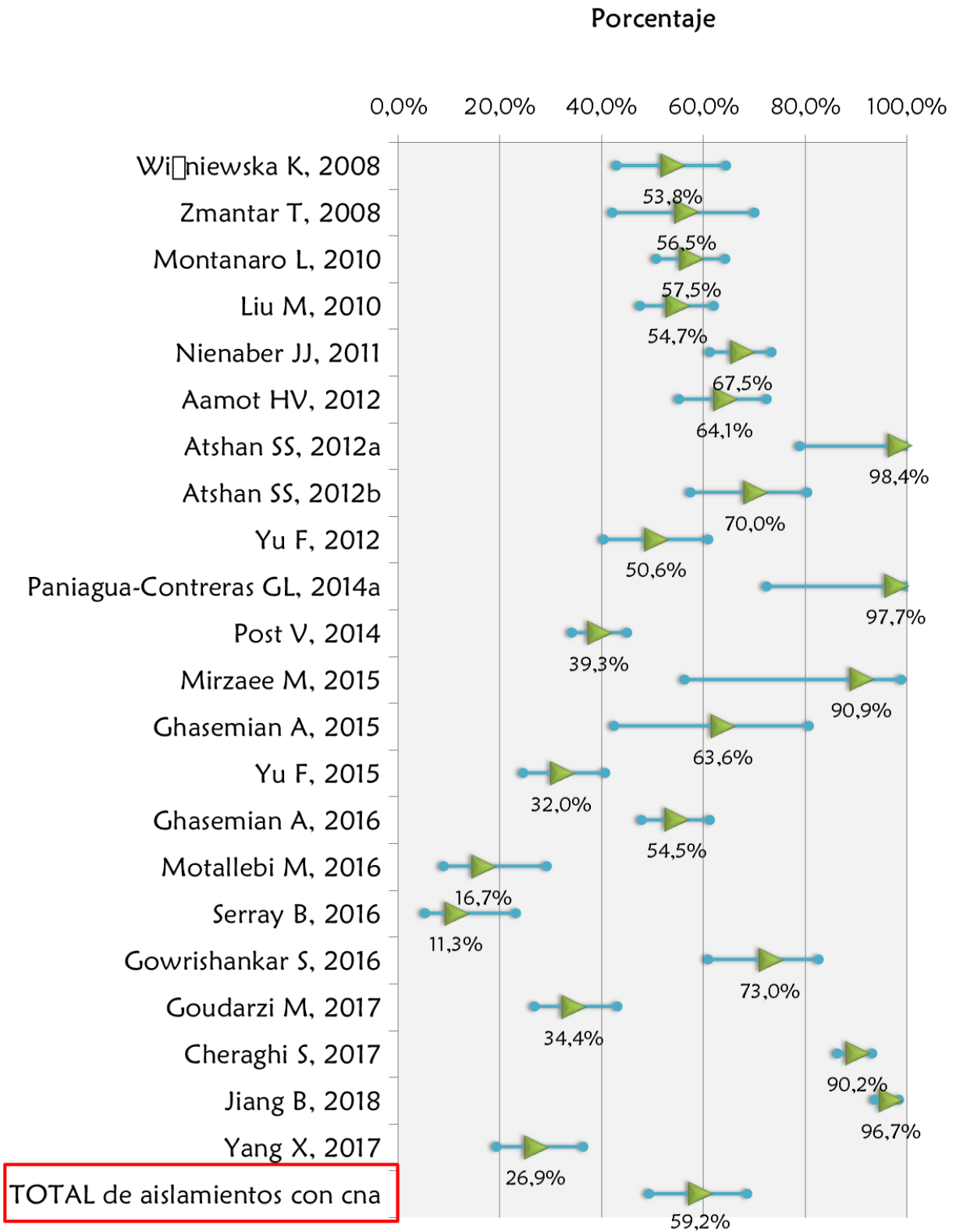


Figura 11. Presencia del gen *cna* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 22 estudios analizados (Autor).

4.2.7. Factor de unión a lamina (*eno*)

Entre los 32 estudios incluidos, 10 evaluaron la presencia del gen *eno*, con un total de 1403 aislamientos ^(52,53,56,57,65,66,68,71,73,79), de los cuales 1309 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *eno*. Durante el análisis se encontró que este gen está en el 96,4% de los aislamientos (Tabla 10). En la figura 12 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la figura 12 se resalta que el metanálisis detectó con una certeza del 95%, el porcentaje de aislamientos con este gen se encuentra entre 89,8% y el 98,8% (96,4%, n=1235).

Tabla 10. Presencia del gen *eno* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	N
20336749	200	200	100,0	96,2	100,0	200
20383506	179	179	100,0	95,7	100,0	179
22529705	30	30	100,0	78,9	99,9	30
22701309	60	60	100,0	88,2	99,9	60
24768432	305	305	99,3	97,4	99,8	303
25572495	11	11	90,9	56,1	98,7	10
26351495	22	22	81,8	60,4	93,0	18
26948126	209	209	78,0	71,9	83,1	163
27238459	128	54	61,1	47,6	73,1	33
29146499	259	239	100,0	96,8	100,0	239
Total	1403	1309	96,4	89,8	98,8	1235

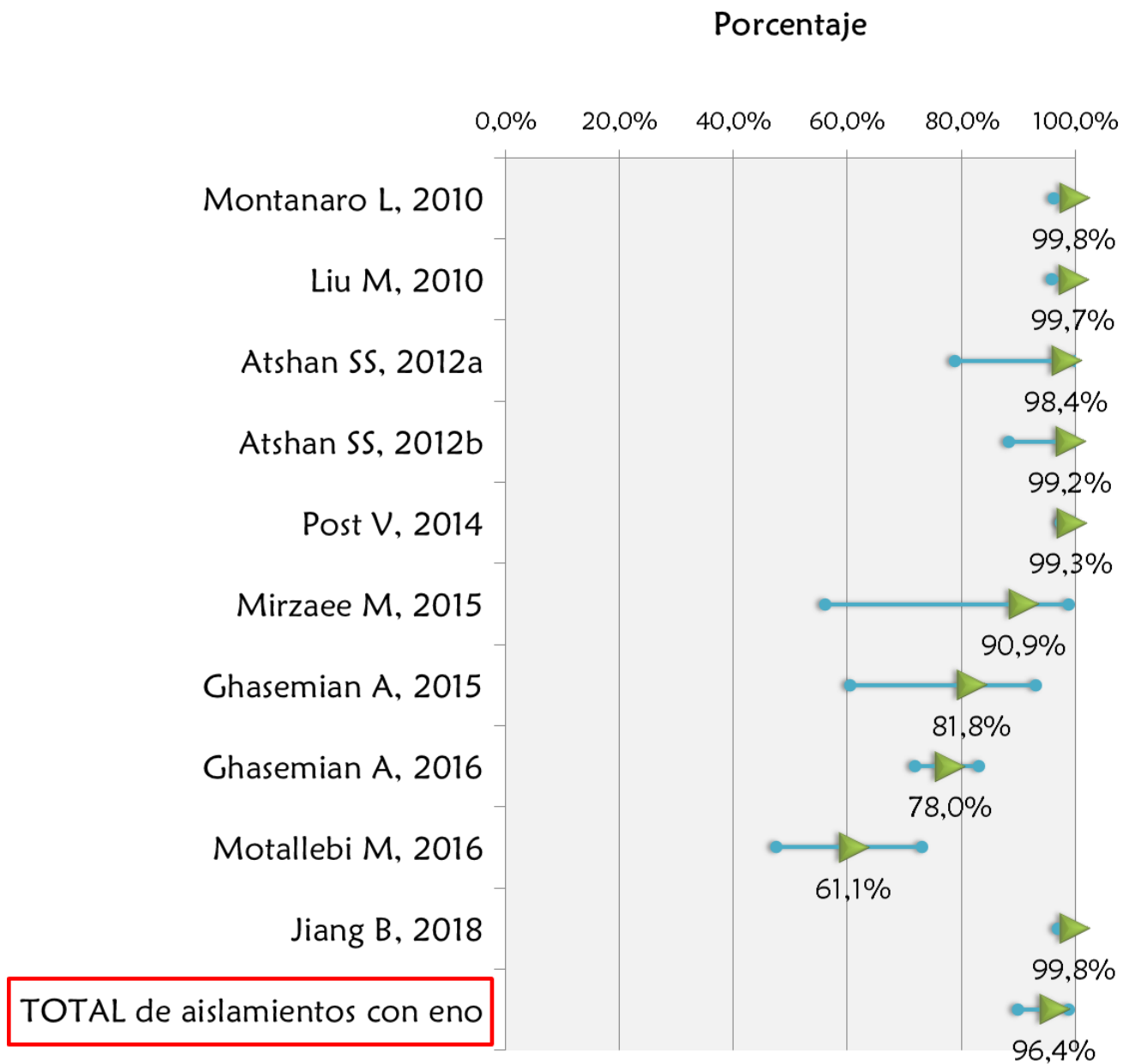


Figura 12. Presencia del gen *eno* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 10 estudios analizados (Autor).

4.2.8. Factor de unión a la elastina (*ebps*)

Entre los 32 estudios incluidos, 12 evaluaron la presencia del gen *ebps*, con un total de 1850 aislamientos ^(52-54,56,57,63,65,68,71), de los cuales 1725 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *ebps*. El análisis mostro que el gen está en el 68,4% de los aislamientos (Tabla 11). En la figura 13 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la figura 13 se resalta que el metanálisis detectó un intervalo entre 41,6% y el 86,8% (Media: 68,4%, n=945).

Tabla 11. Presencia del gen *ebps* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	N
20336749	200	200	100,0	96,2	100,0	200
20383506	179	179	8,4	5,1	13,4	15
21844296	228	228	100,0	96,6	100,0	228
22529705	30	30	100,0	78,9	99,9	30
22701309	60	60	100,0	88,2	99,9	60
24405688	21	21	90,5	68,9	97,6	19
24768432	305	305	60,7	55,1	66,0	185
26351495	22	22	9,1	2,3	30,0	2
26948126	209	209	11,5	7,8	16,6	24
28159661	128	128	68,8	60,2	76,2	88
29146499	259	239	0,4	0,1	2,9	1
29178841	209	104	89,4	81,9	94,0	93
Total	1850	1725	68,4	41,6	86,8	945

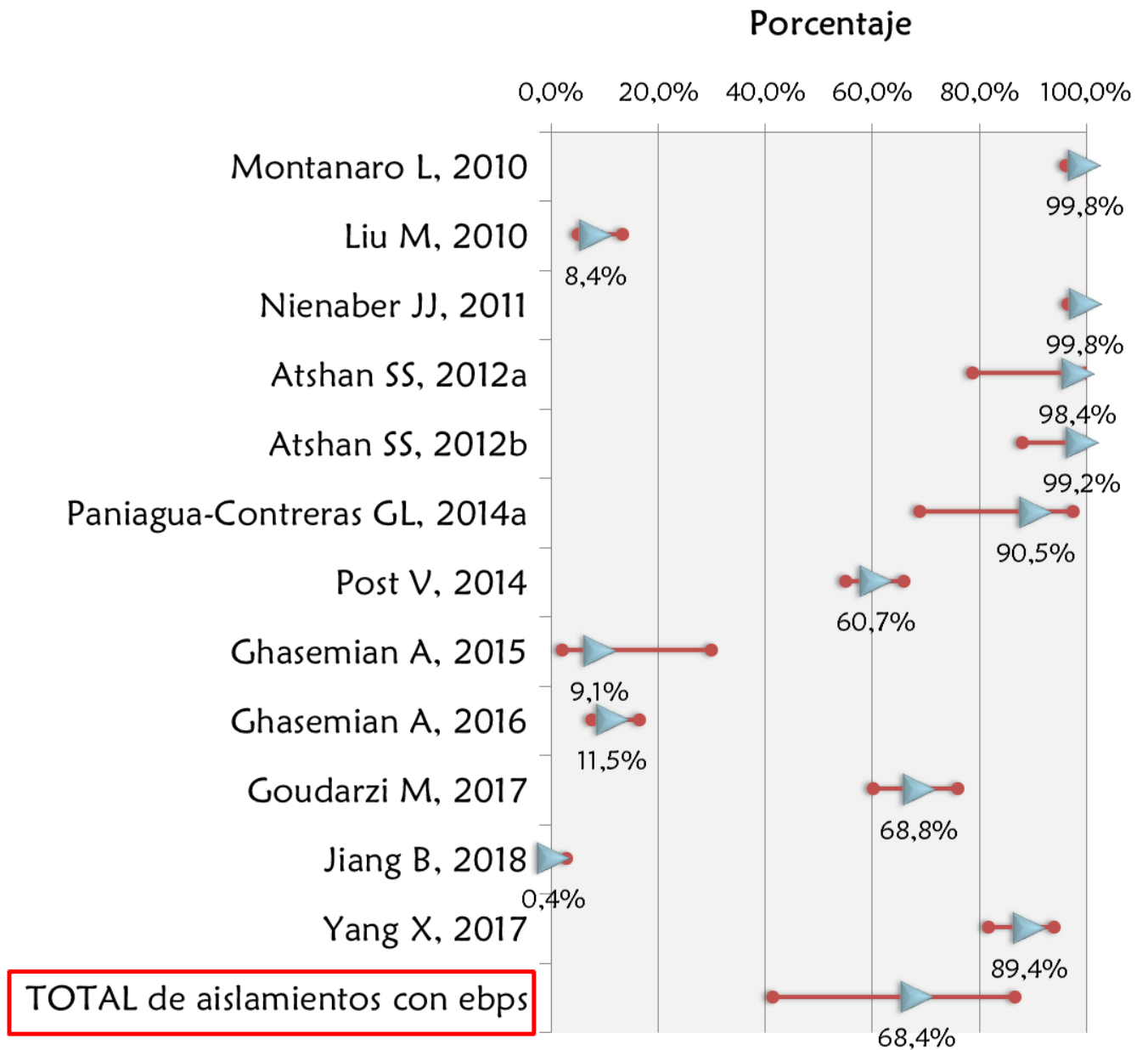


Figura 13. Presencia del gen *ebps* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 12 estudios analizados (Autor).

4.2.9. Gen *sdrC*

Entre los 32 estudios incluidos, 10 evaluaron la presencia del gen *sdrC*, con un total de 1477 aislamientos ^(54,59,60,63–65,69,76,78,80), de los cuales 1354 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *sdrC*. El análisis mostro que el gen está en el 90,6% de los aislamientos (Tabla 12). En la figura 14 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la figura 14 se resalta que el metanálisis detectó un intervalo entre 78,6% y el 96,2% (Media: 90,6%, n=1100).

Tabla 12. Presencia del gen *sdrC* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	N
21844296	228	228	37,72	31,7	44,2	86
23021064	89	89	92,13	84,4	96,2	82
23217217	71	71	98,59	90,7	99,8	70
24405688	21	21	100,00	72,3	99,9	21
24424465	50	32	96,88	80,9	99,6	31
24768432	305	305	98,03	95,7	99,1	299
26408338	128	128	79,69	71,8	85,8	102
27895635	80	80	95,00	87,4	98,1	76
28735055	296	296	85,47	81,0	89,0	253
29178841	209	104	76,92	67,9	84,0	80
Total	1477	1354	90,6	78,6	96,2	1100

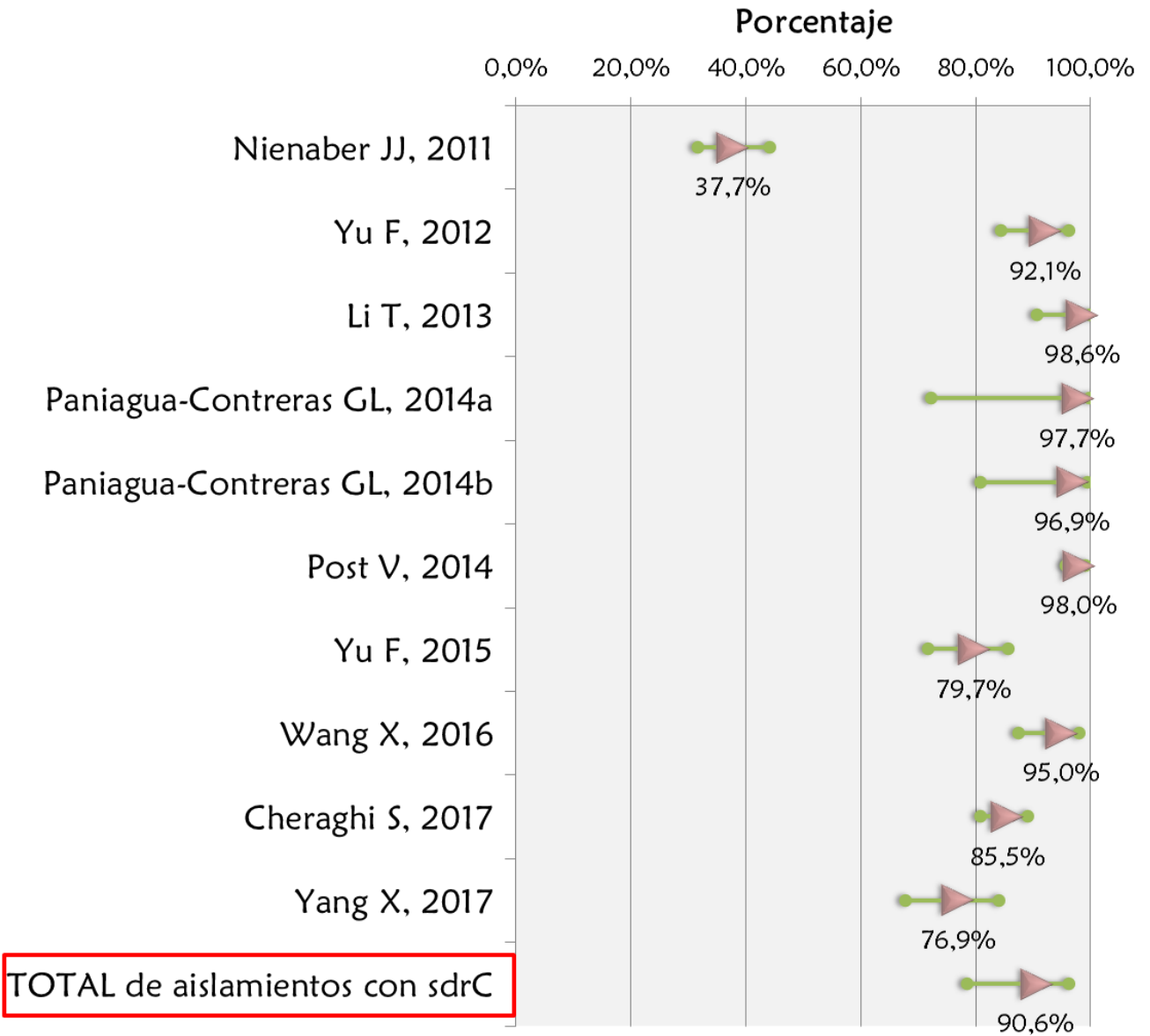


Figura 14. Presencia del gen *sdrC* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 10 estudios analizados (Autor).

4.2.10. Gen *sdrD*

Entre los 32 estudios incluidos, 11 evaluaron la presencia del gen *sdrD*, con un total de 1529 aislamientos (51,54,55,59,60,63–65,69,78,80), de los cuales 1404 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *sdrD*. El análisis mostro que el gen está en el 71,5% de los aislamientos (Tabla 13). En la figura 15 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la figura 15 se resalta que el metanálisis detectó un intervalo entre 62,6% y el 79,1% (Media: 71,5%, n=991).

Tabla 13. Presencia del gen *sdrD* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	N
20186449	15	13	76,92	47,8	92,4	10
21844296	228	228	62,72	56,3	68,8	143
22258425	117	117	87,18	79,8	92,1	102
23021064	89	89	67,42	57,0	76,3	60
23217217	71	71	47,89	36,6	59,4	34
24405688	21	21	95,24	72,9	99,3	20
24424465	50	32	96,88	80,9	99,6	31
24768432	305	305	78,69	73,7	82,9	240
26408338	128	128	70,31	61,8	77,6	90
28735055	296	296	72,97	67,6	77,7	216
29178841	209	104	43,27	34,1	52,9	45
Total	1529	1404	71,5	62,6	79,1	991

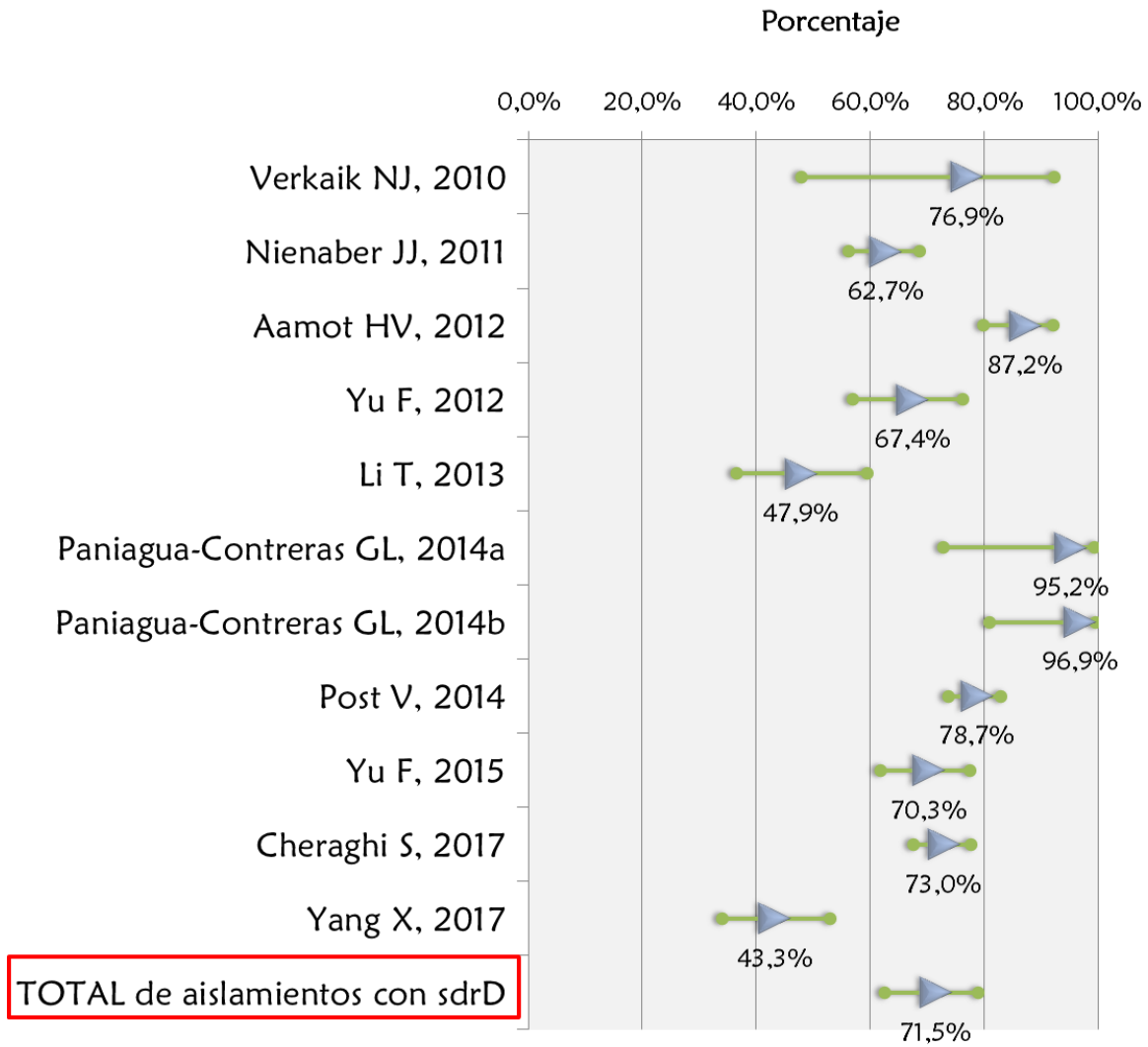


Figura 15. Presencia del gen *sdrD* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 11 estudios analizados (Autor).

4.2.11. Gen *sdrE*

Entre los 32 estudios incluidos, 12 evaluaron la presencia del gen *sdrE*, con un total de 1692 aislamientos (51,52,54,59,60,63–65,69,76,78,80), de los cuales 1567 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *sdrE*. El análisis mostro que el gen está en el 68,3% de los aislamientos (Tabla 14). En la figura 16 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la figura 16 se resalta que el metanálisis detectó un intervalo entre 65,9% y el 70,7% (Media: 68,3%, n=1096).

Tabla 14. Presencia del gen *sdrE* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	<i>n</i>
20186449	15	13	76,92	47,8	92,4	10
20336749	200	200	63,50	56,6	69,9	127
21844296	228	228	54,82	48,3	61,2	125
23021064	89	89	65,17	54,7	74,3	58
23217217	71	71	63,38	51,6	73,7	45
24405688	21	21	85,71	63,9	95,3	18
24424465	50	32	90,63	74,6	96,9	29
24768432	305	305	65,25	59,7	70,4	199
26408338	128	128	72,66	64,3	79,7	93
27895635	80	80	63,75	52,7	73,5	51
28735055	296	296	84,80	80,2	88,5	251
29178841	209	104	86,54	78,5	91,9	90
Total	1692	1567	68,3	65,9	70,7	1096

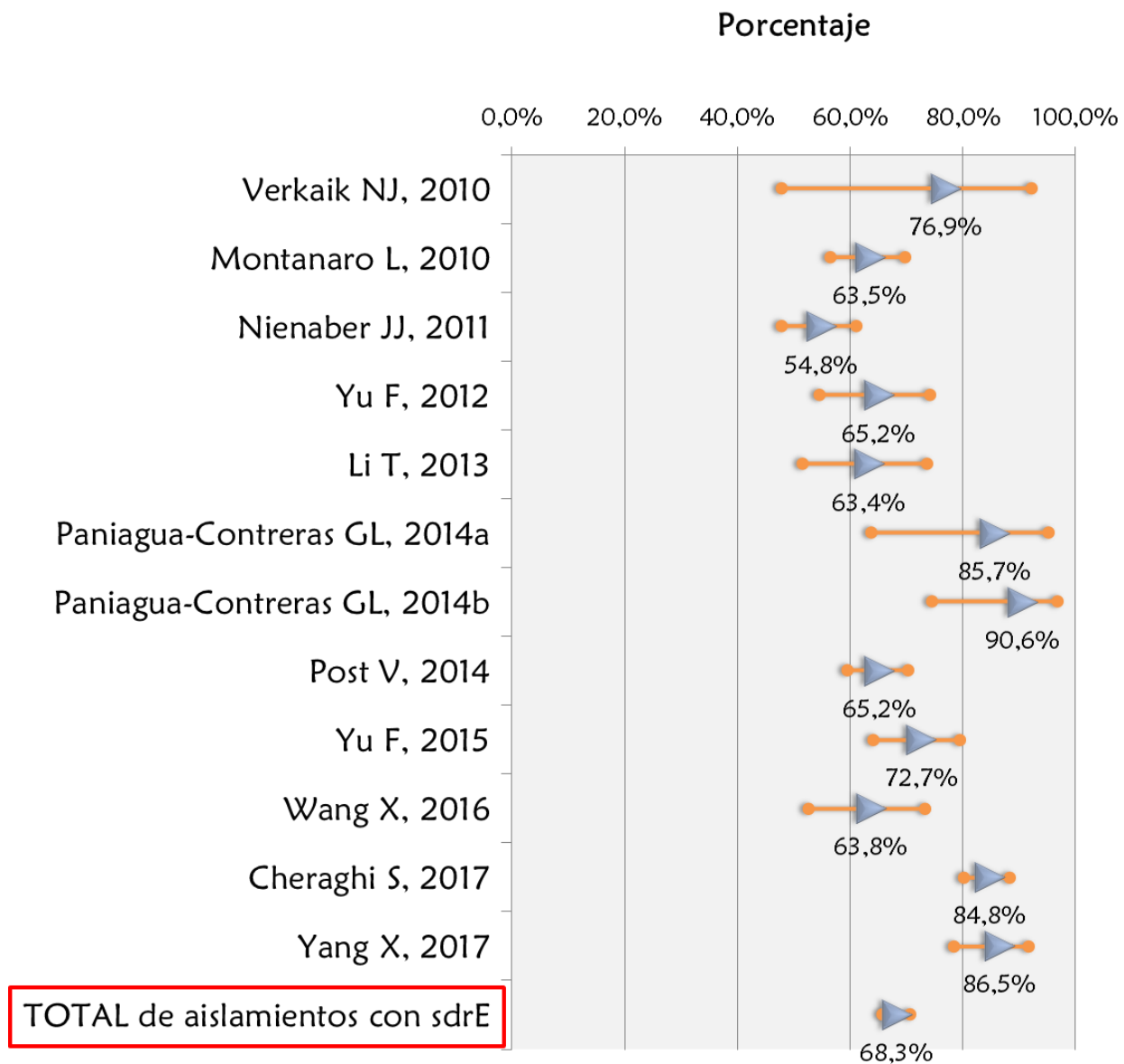


Figura 16. Presencia del gen *sdrE* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 12 estudios analizados (Autor).

4.2.12. Gen *icaA*

Entre los 32 estudios incluidos, 20 evaluaron la presencia del gen *icaA*, con un total de 2528 aislamientos (50,54,56,57,59–61,63,64,69–73,75,76,78–80), de los cuales 2295 aislamientos fueron analizados para la determinación de la presencia del gen *icaA*. El análisis mostro que el gen está en el 91,6% de los aislamientos (Tabla 15). En la figura 17 se muestra la distribución de los estudios que encontraron la presencia del gen, con el porcentaje de aislamientos en cada uno y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el recuadro rojo de la figura 17 se resalta que el metanálisis detectó un intervalo entre 84,8% y el 95,5% (Media: 91,6%, n=1909).

Tabla 15. Presencia del gen *icaA* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Código NCBI	Número de aislamientos	N° Cepas Analizadas	% detectado	IC 95% Mínimo	IC 95% Máximo	N
18720490	46	46	78,3	64,1	87,9	36
21844296	228	228	93,4	89,4	96,0	213
22529705	30	30	100,0	78,9	99,9	30
22701309	60	60	100,0	88,2	99,9	60
23021064	89	89	89,9	81,7	94,7	80
23217217	71	71	97,2	89,4	99,3	69
23623704	250	250	99,2	96,9	99,8	248
24405688	21	21	100,0	72,3	99,9	21
24424465	50	32	93,8	78,2	98,4	30
25572495	11	11	63,6	33,9	85,7	7
26408338	128	128	96,9	92,0	98,8	124
26549068	156	156	42,3	34,8	50,2	66
26948126	209	209	72,7	66,3	78,3	152
27225462	144	128	100,0	94,1	100,0	128
27238459	128	54	38,9	26,9	52,4	21
27761465	63	63	84,1	72,9	91,2	53
27895635	80	80	100,0	90,9	100,0	80
28735055	296	296	50,0	44,3	55,7	148
29146499	259	239	100,0	96,8	100,0	239
29178841	209	104	100,0	92,9	100,0	104
Total	2528	2295	91,60	84,8	95,5	1909

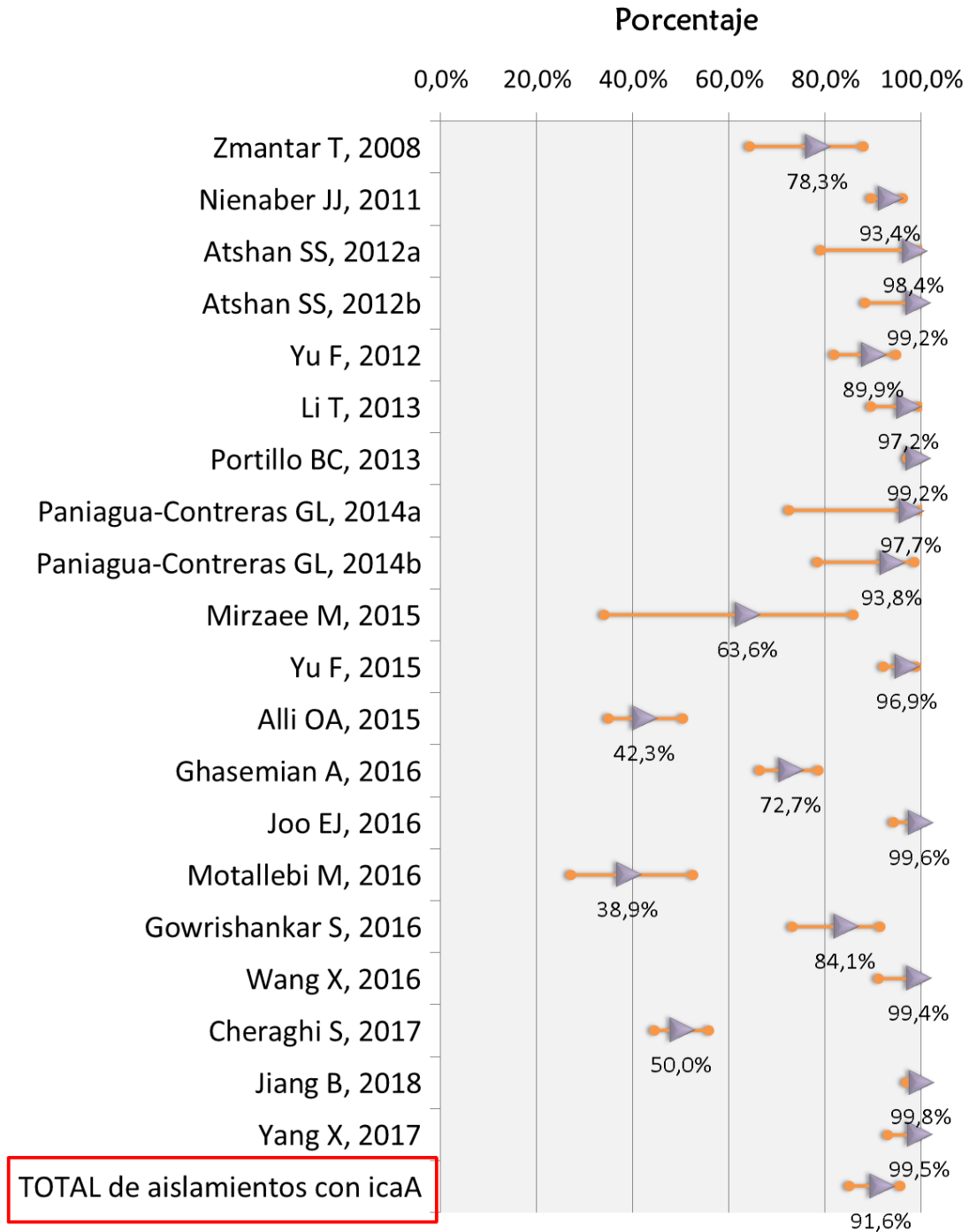


Figura 17. Presencia del gen *icaA* reportado en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* en 20 estudios analizados (Autor).

4.3. ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE ADHESIÓN DE *Staphylococcus aureus* Y TIPO DE AISLAMIENTO

Los estudios utilizados para hacer el metanálisis no muestran con claridad la asociación entre los factores de adhesión y el foco de infección en donde se encuentra el microorganismo, debido a que los autores en los escritos especifican la cantidad y tipo de muestra obtenida para el aislamiento, pero en los resultados generalizan el total de las muestras, discriminando la individualización de las mismas con respecto a los factores de adhesión.

En la Tabla No. 16 se observa el origen de las muestras analizadas. En total, se obtuvieron 4275 aislamientos de los cuales 574 (13.4%) no especificaron el origen, ya que gran parte de los estudios generalizó los aislamientos. Seguido de nariz, garganta y oído, encontrándose 557 aislamientos (13%) de en el total de muestras estudiadas; Con respecto a los hemocultivos se observó que 530 muestras (12.4%) provenían de personas con bacteriemia. Por último, los implantes se encontraron 429 muestras que representan el 10% del total evaluado.

Por otro lado, se identificaron las muestras de pus (6.4%), tejidos (5.4%), heridas (4.8%), tracto respiratorio (4.4%), quemaduras (3.5%), endocarditis (2.7%), artroplastia (2.5%), traqueotomía (2.2%) y catéter (2.2%). Estos aislamientos permiten establecer una relación directa con la formación de biopelícula, debido a que en su gran mayoría son propiciados por la instauración de implantes médicos.

Las muestras que se evidenciaron en menor proporción con respecto al total evaluado fueron: Fluidos (1.7%), secreción (1.2%), impétigo (0.8%), osteomielitis (0.7%), pie diabético y orina (0.5%), neumonía (0.4%), celulitis y abscesos (0.3%) respectivamente.

Tabla 16. Origen de aislamientos identificados de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Origen de infección	N. de aislamientos	Frecuencia
No informa	574	13.4%
Nariz, garganta, oído	557	13%
Hemocultivo	530	12.4%
Otras	450	10.5%
Implantes	429	10%
Pus	274	6.4%
Tejidos	332	5.4%
Herida	204	4.8
Tracto respiratorio	188	4.4%
Quemadura	151	3.5%
Endocarditis	114	2.7%
Artroplastia	105	2.5%
Traqueotomía	94	2.2%
Catéter	94	2.2%
Fluidos	73	1.7%
Secreción	53	1.2%
Impétigo	36	0.8%
Osteomielitis	31	0.7%
Pie diabético	23	0.5%
Orina	21	0.5%
Neumonía	16	0.4%
Celulitis	14	0.3%
Absceso	12	0.3%
TOTAL	4275	100%

4.4. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN CEPAS DE *Staphylococcus aureus*

De las cepas analizadas, 2152 incluían el perfil de resistencia a los antibióticos (Tabla 17). De los cuales 953 (44,2%) eran resistentes a la Penicilina, 896 (41,6%) a Eritromicina, 841 (39%) Tetraciclina y 662 (30,7%) Gentamicina.

Por otro lado se observó una resistencia a Minociclina (9,9%), Ampicilina (11,7%), Cloranfenicol (13,3%), Trimetoprim sulfametoxazol (14,3%), Levofloxacina (18,8%), Rifampicina (19,8%), Clindamicina (20,4%) y Ciprofloxacina (21,7%), en menor porcentaje se evidencio la resistencia a Imipenem (0,4%), Oxaciclina (2,8%), Cefazolina (5%), Meticilina (5,1%).

Tabla 17. Resistencia a los antibióticos en muestras de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Antibiótico	Muestras analizadas	Frecuencia
Imipenem	10	0,4%
Oxaciclina	62	2,8%
Cefazolina	109	5%
Meticilina	111	5,1%
Minociclina	125	9,9%
Ampicilina	253	11,7%
Cloranfenicol	288	13,3%
Trimetoprim sulfametoxazol	308	14,3%
Levofloxacina	406	18,8%
Rifampicina	427	19,8%
Clindamicina	441	20,4%
Ciprofloxacina	469	21,7%
Gentamicina	662	30,7%
Tetraciclina	841	39%
Eritromicina	896	41,6%
Penicilina	953	44,2%
Total	2152	100%

4.5 PERFIL DE FACTORES DE ADHESIÓN OBTENIDOS EN *Staphylococcus aureus*

En la tabla 18 se muestran los perfiles de los genes de adhesión encontrados en el total de muestras analizadas (n: 3360), en donde *fib + clfA + clfB + eno + cna* se encontró en 304 aislamientos (9,05%), seguido de *FnbpA* 282 (8,39%), *clfA + cna* 257 (7,65%), *ClfA* 227 (6,76), *fnbpA + clfA + clfB* 188 (5,60%) y *fib + clfA + clfB* 184 (5,48%) respectivamente.

Tabla 18. Perfil de factores de adhesión en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* (Autor).

Perfil de genes de adhesión	n	%
<i>ClfB</i>	1	0,03
<i>Ebps</i>	1	0,03
<i>FnBPA + fib + ClfA + ClfB</i>	1	0,03
<i>FnBPB + fib + eno + cna</i>	1	0,03
<i>FnBPA + FnBPB + fib + ClfA + ClfB + cna</i>	1	0,03
<i>ClfA + eno</i>	2	0,06
<i>ClfB + cna</i>	2	0,06
<i>FnBPA + FnBPB + fib + eno + cna</i>	2	0,06
<i>FnBPA + ClfA + ClfB + epbs + cna</i>	2	0,06
<i>FnBPA + fib + ClfA + ClfB + cna</i>	2	0,06
<i>FnBPB + ClfA</i>	3	0,09
<i>FnBPB + ClfA + ClfB</i>	3	0,09
<i>FnBPA + ClfA + ClfB + cna</i>	3	0,09
<i>ClfaA + ebps</i>	5	0,15
<i>fib + eno + cna</i>	6	0,18
<i>FnBPA + fib + ClfA + ClfB + eno + cna</i>	6	0,18
<i>FnBPA + ClfA + ebps + cna</i>	8	0,24
<i>FnBPA + ClfA + ClfB + eno</i>	8	0,24
<i>FnBPA + ClfA + ClfB + ebps + eno + cna</i>	8	0,24
<i>Eno</i>	9	0,27
<i>FnBPA + FnBPB + cna</i>	9	0,27
<i>FnBPB + fib + ClfA + ClfB + eno + cna</i>	9	0,27
<i>FnBPA + fib + ClfA + ClfB + ebps + eno + cna</i>	11	0,33
<i>FnBPA + cna</i>	12	0,36
<i>FnBPA + ebps + eno + cna</i>	12	0,36
<i>FnBPA + ClfA + cna</i>	14	0,42

<i>FnBPA + ClfA + ClfB + eno + cna</i>	14	0,42
<i>fib + eno</i>	15	0,45
<i>FnBPA + FnBPB + fib + ClfA + ClfB + eno + cna</i>	15	0,45
<i>FnBPA + FnBPB + fib + ClfA + ClfB + ebps + eno + cna</i>	18	0,54
<i>ClfB + eno</i>	19	0,57
<i>FnBPA + FnBPB + ClfA + ClfB</i>	20	0,60
<i>FnBPB</i>	21	0,63
<i>FnBPA + FnBPB + ClfA</i>	27	0,80
<i>FnBPA + ebps + eno</i>	30	0,89
<i>FnBPB + cna</i>	32	0,95
<i>fib + ebps + eno</i>	40	1,19
<i>FnBPB + fib + cna</i>	43	1,28
<i>fib + ebps + eno + cna</i>	44	1,31
<i>FnBPA + FnBPB + ClfA + ebps</i>	44	1,31
<i>FnBPA + FnBPB + ClfA + ebps + cna</i>	44	1,31
<i>ebps + eno</i>	45	1,34
<i>FnBPA + FnBPB</i>	46	1,37
<i>FnBPA + FnBPB + ClfA + ClfB + ebps + eno + cna</i>	49	1,46
<i>FnBPA + FnBPB + fib + ClfA + ClfB</i>	56	1,67
<i>fib + ClfA + ClfB + ebps + eno + cna</i>	61	1,82
<i>FnBPA + FnBPB + ClfA + ClfB + ebps + cna</i>	64	1,90
<i>FnBPA + ClfA + ClfB + ebps</i>	65	1,93
<i>fib + ClfA + ClfB + ebps + eno</i>	65	1,93
<i>FnBPA + ClfA + ebps</i>	68	2,02
<i>FnBPB + fib + ebps + eno + cna</i>	71	2,11
<i>FnBPB + fib + ClfA + ClfB + ebps + eno + cna</i>	75	2,23
<i>FnBPA + FnBPB + ClfA + ClfB + eno + cna</i>	76	2,26
<i>ClfA + ClfB</i>	78	2,32
<i>FnBPA + FnBPB + ClfA + cna</i>	80	2,38
<i>ClfA + ClfB + cna</i>	96	2,86
<i>ClfA + ClfB + eno</i>	107	3,18
<i>fib + ClfA + ClfB + eno</i>	122	3,63
<i>FnBPA + ClfA + ClfB + ebps + cna</i>	127	3,78
<i>fib + ClfA + ClfB</i>	184	5,48
<i>FnBPA + ClfA + ClfB</i>	188	5,60
<i>ClfA</i>	227	6,76
<i>ClfA + cna</i>	257	7,65
<i>FnBPA</i>	282	8,39
<i>fib + ClfA + ClfB + eno + cna</i>	304	9,05
Total	3360	100

5. DISCUSIÓN

El metanálisis resulta ser una herramienta importante, ya que permite observar el panorama general frente a un tópico específico y a partir de ello, no repetir investigaciones, dando solución a la necesidad que una disciplina particular posea, y más enfáticamente en el área de la salud, en donde es cada vez más dispendioso el análisis de la literatura, por la cantidad y tipo de publicaciones que se encuentran en todas las plataformas científicas.

En esta revisión se encontraron un total de 4036 investigaciones, de las cuales 32 cumplían con los criterios de inclusión establecidos en el estudio. Los factores de adhesión están implicados en la formación de biopelícula, son el factor de unión a fibronectina A y B, (*FnBPA* y *B*) factor de aglutinación A y B (*ClfA* y *B*) y factor de unión a fibrinógeno (*fib*), entre otros; estos reaccionan con proteínas de la matriz extracelular humana y promueven la formación de biopelícula⁽¹⁰⁾.

A nivel mundial se evidenció que China representa la mayor proporción de aislamientos (21.8%), encontrando 7 estudios provenientes de este lugar con respecto a los 32 estudios (100%) evaluados(53,59,60,69,76,79,80). Esto se explica por el hecho de que China en la actualidad es el país más poblado del mundo, con un total de 1.390.080.000 personas para el año 2019, esto significa que se encuentran 145 habitantes por metro cuadrado (m²) aproximadamente; por lo tanto, se difiere que las condiciones de hacinamiento podrían ser un factor predisponente a desarrollar una infección causada por el *Staphylococcus aureus*. Así mismo China es uno de los países líderes en investigación a nivel mundial debido a que dispone 280.000 millones de dólares, una cifra significativa del PIB para fines investigativos, comparado con países en vía de desarrollo como Colombia que dispone de 709 millones de dólares^(81,82).

Wisniewska et al, realizaron en Polonia una investigación evaluando la presencia de los factores de adhesión del *Staphylococcus aureus* obteniendo unos

resultados de *clfA* 98%, *FnbPA* y *FnbPB* 85% y *cna* 54%⁽⁴⁹⁾. Teniendo una correlación con los resultados obtenidos en esta investigación *clfA* 95.2% IC95% (90,3%-97,7%), *FnbPA* 79,4% IC95% (65,5%- 88,6%), *FnbPB* 36,8% IC95% (25.1%-50,1%) y *cna* 59,2 IC95% (49,1%-68,5%), por lo tanto se puede inferir que los resultados obtenidos en el presente estudio son consecuentes con investigaciones anteriormente realizadas y destacan la importancia del hallazgo de los resultados obtenidos en los genes de interés.

Por otra parte Goudarzi et al estudiaron 128 cepas de MRSA en hospitales de Irán obtuvieron una similitud de resultados en la identificación de genes *clfA* 97,7%, *FnbPA* 89.8%, *ebps* 68,8% con respecto a los resultados nuestra investigación *clfA* 95.2% IC95% (90,3%-97,7%), *FnbPA* 79,4% IC95% (65,5%- 88,6%), *ebps* 68,4% IC95% (41,6%-86,8%) respectivamente⁽⁷⁷⁾.

Con respecto a la presencia de los genes implicados en la unión de fibronectina *FnbPA* y *FnbPB*, se destaca la prevalencia de *FnbPB* con 36,8%, siendo notablemente menor con relación a *FnbPA* con 79,4%; esto posiblemente se debe al tipo de infección en la cual la bacteria necesite de la acción del gen, ya que se ha descrito que en infecciones causadas por *S. aureus* tales como: endocarditis infecciosa, artroplastias y/u osteomielitis, se ha resaltado la presencia de *FnbPB*. Sugiriendo que la interacción de la *integrina beta 1* con la bacteria, es mediada por *FnbPB*, presente en tejido cardíaco y esquelético, lo cual se correlaciona con la baja frecuencia del origen de cada aislamiento encontrado en el presente estudio: endocarditis 2,7%, artroplastia 2,5% y osteomielitis 0,7%, comparado con el 100%⁽⁸³⁾.

Por otro lado, la presencia del Factor de aglutinación *ClfA* y *ClfB*, se encontró en 95.2% y 93,8%, lo cual se explica por el hallazgo de estas en gran parte de infecciones causadas por la bacteria, como es el caso de sepsis y enfermedades de tracto respiratorio, debido a que tienen la capacidad de interactuar con diferentes receptores de células presentes en el hospedero, como es el caso de la citoqueratina y plaquetas⁽⁸⁴⁾.

El perfil encontrado de los factores de adhesión presente en los aislamientos utilizados para el análisis permitió inferir que hay una alta probabilidad de encontrar una cepa de *S. aureus* con la expresión de las proteínas con las siguientes combinaciones: fib+ ClfA+ ClfB+ eno+ cna (9,05%), FnbPA+ ClfA+ ClfB (8,39%), fib+ ClfA+ ClfB (5,48%), FnbPA+ ClfA+ ClfB+ ebps+ cna (3,78), fib+ ClfA+ ClfB+ eno (3,63%) y FnbPA+ FnbPB+ ClfA+ ClfB+ eno+ cna (2,26%). Aumentando la capacidad que tiene cada proteína del microorganismo de interactuar con células específicas del hospedero, logrando así, evadir el sistema inmune y desencadenar una serie de complicaciones dependiendo del foco de infección y el estado inmunológico del paciente.

MRSA representa una problemática de salud pública a nivel mundial debido a su alta tasa de morbi-mortalidad, y se corrobora según los datos obtenidos en el presente estudio, siendo Estados Unidos representativo con 3,13% de investigaciones utilizadas para realizar el análisis estadístico, siendo este país junto con China, los que se encuentran con mayor índice de publicaciones a nivel mundial.

La metodología utilizada para determinar la presencia de los genes de interés en los artículos revisados fue la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un método sensible y específico con variantes que aumentan la posibilidad de encontrar resultados más certeros. Es el caso de la PCT-TR que permite detectar la expresión del gen y no solo la presencia del mismo, adicionalmente la PCR convencional requiere más de 100 copias del gen para ser detectado, mientras que la PCR en tiempo real detecta de 1 a 10 copias aproximadamente.

Otra técnica que podría inferir significativamente en los resultados es el Western blot debido a que podría compensar las posibles variables en los resultados que se presentarían si la bacteria posee el gen y no lo expresa; por último y no menos importante el uso de la proteómica en estudios de esta índole permite observar la estructura y función que tienen las proteínas, ya que pueden modificarse con respecto

al ambiente, estrés y diferentes mecanismos que utilizan los microorganismos para adaptarse al medio en que se encuentren.

Los factores de adhesión son importantes en las infecciones anteriormente mencionadas, ya que la bacteria los utiliza como un mecanismo de acción, interactuando con diferentes sustancias del organismo que coloniza, desencadenando una serie de complicaciones y aumentando la probabilidad de la formación de biopelículas, inhibiendo la acción de los antibióticos y desarrollando una infección persistente⁽⁶⁹⁾.

Con respecto a los perfiles de resistencia de los aislamientos obtenidos de *Staphylococcus aureus*, se evidenció que del total de muestras analizadas: el 44,2% eran resistentes a la Penicilina, 41,6% a Eritromicina, 39% a Tetraciclina, 19,8% a Rifampicina y Levofloxacina 18,8%; con respecto a los antibióticos que se suministran en infecciones clínicas causadas por *Staphylococcus aureus* se encontró una resistencia a Clindamicina de 20,4%, Rifampicina 19,8% y Oxaciclina 2,8%. Por esta razón, se ha recurrido a otro tipo de antibióticos como la Vancomicina y/o Linezolid, que tienen una acción más efectiva en infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*⁽⁸⁵⁾.

Con respecto al total de muestras analizadas se encontró que un 13% correspondían a nariz, garganta y oído y hemocultivos 12,4%, siendo significativa en estas la presencia del gen *eno* 96,4% (IC95%), asociado a la colonización de tejido vascular, y por ende facilitando el desarrollo de una bacteriemia; de igual forma los implantes representaron una fuente de infección significativa, encontrándose en un 10% del total de muestras analizadas, evidenciando la capacidad que tiene *Staphylococcus aureus* para colonizar prótesis y/o dispositivos médicos.

Cabe resaltar que en las heridas purulentas se encontraron en un 6,4%, asociando la presencia del microorganismo como microbioma normal del cuerpo, que en estados de inmunosupresión puede tomar como puerta de entrada cualquier tipo de

herida, para proceder a la colonización del tejido afectado y desencadenar todo tipo de complicaciones a su hospedero.

En ninguno de los documentos revisados se determinó la asociación entre la presencia de algún factor o perfil de adhesión con respecto al foco de infección, ya que los artículos informaban el total de aislamientos utilizados en el estudio, pero en los resultados unificaban la información con respecto al total de muestras analizadas.

La utilidad de este estudio no solo se enfoca en la presencia de los factores de adhesión de *Staphylococcus aureus*, sino que puede tener una proyección a futuro en el desarrollo de trabajos de investigación en el área de resistencia y producción de biopelícula, con el beneficio que brinda un metanálisis para la caracterización genotípica de la bacteria en diferentes contextos, permitiendo evaluar la viabilidad de los estudios y cuál será su posible enfoque metodológico.

6. CONCLUSIONES

- El factor de adhesión que se presentó con mayor proporción fue la proteína de unión a la laminina (*eno*) con una prevalencia de 96,4% en 10 estudios analizados asociados a sepsis e infecciones relacionadas con implantes.
- El factor de aglutinación A y B (*ClfA* y *B*) se encontró en una proporción similar 95,2% y 93,8% respectivamente, con respecto al grupo de proteínas estudiadas.
- El gen que se encontró en menor prevaecía fue *FnbPB* con un 36,8% en 22 estudios clínicos analizados, se relaciona con el tipo de infección (endocarditis infecciosa, artroplastias y/u osteomielitis), en la cual la bacteria necesita de la acción de la proteína para colonizar al huésped.
- El operón *icaA* principal responsable de la formación de biopelícula en *Staphylococcus aureus* se observó en 91,6%, en 20 estudios analizados.
- El tamaño de la muestra del cada artículo fue inversamente proporcional al intervalo de confianza del metanálisis, lo cual influye en la variabilidad de los resultados obtenidos, y en la exactitud del análisis.
- En los documentos revisados no se determinó la asociación entre la presencia de algún factor de adhesión o perfil de factores con respecto al tipo de infección provocada por *Staphylococcus aureus*, debido a la falta de información plasmado en los mismos.
- Para cepas multirresistentes, en los estudios analizados se recurrió a Linezolid y/o Vancomicina, ya que presentaron menor frecuencia de resistencia a estos antibióticos y tienen una acción más efectiva en infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*.
- Se plantea la hipótesis que el perfil de adhesión más virulento en las cepas analizadas de *S. aureus* es el compuesto por: FnbPA+ FnbPB+ ClfA+ ClfB+ eno+cna.

7. RECOMENDACIONES

- Evaluar la diferencia que hay en los métodos que se utilizan para la identificación de los genes de interés del estudio, debido a que pueden variar según su especificidad y sensibilidad.
- Para establecer qué asociación existe entre los factores de adhesión con el tipo de infección causada, se pueden establecer criterios de exclusión que discriminen artículos que no especifiquen las fuentes de infección de las cepas analizadas en próximos estudios.
- Buscar el perfil(s) circulante(s) de los factores de adhesión presentes en *S. aureus* en Colombia, para plantear la hipótesis sobre el hallazgo de cepas con mayor grado de virulencia.

8. ANEXOS

Anexo 1. Certificado de asistencia XVI ENCUENTRO REGIONAL DE SEMILLEROS DE INVESTIGACIÓN.



Anexo 2. Nota científica publicada en revista BIOCENCIAS

Nota científica

Nota científica.
Aporte del meta-análisis en el ámbito científico

Scientific note.
Contribution of meta-analysis in the scientific field

Rodriguez AF¹, Chavarro B¹, Pinilla G¹

Recibido: 16 de noviembre de 2017

Aceptado: 12 de diciembre de 2017

9. REFERENCIAS

1. Garbacz K1, Jarzembowski T2, Kwapisz E1, Daca A3 WJ. Do the oral *Staphylococcus aureus* strains from denture wearers have a greater pathogenicity potential? Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6225501/>
2. von Eiff C, Arciola CR, Montanaro L, Becker K, Campoccia D. Emerging *Staphylococcus* species as new pathogens in implant infections. Int J Artif Organs [Internet]. abril de 2006 [citado 5 de febrero de 2019];29(4):360-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705604>
3. Bazari PAM1, Honarmand Jahromy S2 ZKS. Phenotypic and genotypic characterization of biofilm formation among *Staphylococcus aureus* isolates from clinical specimens, an Atomic Force Microscopic (AFM) study. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28757274>
4. Malhotra R, Dhawan B, Garg B, Shankar V, Nag T. A comparison of bacterial adhesion and biofilm formation on commonly used orthopaedic metal implant materials: An In vitro study. Indian J Orthop [Internet]. 2019 [citado 29 de marzo de 2019];53(1):148. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30905995>
5. Vila J, Soriano A, Mensa J. Bases moleculares de la adherencia microbiana sobre los materiales protésicos. Papel de las biocapas en las infecciones asociadas a los materiales protésicos. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 1 de enero de 2008 [citado 29 de marzo de 2019];26(1):48-55. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X0872651X>
6. Diaz R, Afreixo V, Ramalheira E, Rodrigues C, Gago B. Evaluation of vancomycin MIC creep in *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* infections—a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect [Internet]. febrero de 2018;24(2):97-104. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X17303373>

7. Siddiqui AH, Whitten RA. *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA)* [Internet]. StatPearls. 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29489200>
8. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Höök M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 1994;48:585-617. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826020>
9. Totté JEE, van der Feltz WT, Bode LGM, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. A systematic review and meta-analysis on *Staphylococcus aureus* carriage in psoriasis, acne and rosacea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 5 de julio de 2016;35(7):1069-77. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-016-2647-3>
10. Pinilla G, Bautista A, Cruz C, Chavarro B, Navarrete J, Muñoz L, et al. Artículo original producto de la investigación [Internet]. [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v15n27/1794-2470-nova-15-27-00067.pdf>
11. Clín AB. 714 Cruz Martínez SF et al. Palavras-chave: *Staphylococcus aureus* * biofilme * resistente à metilina * gene cna * adesão [Internet]. [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v50n4/v50n4a20.pdf>
12. McDevitt D1, Nanavaty T, House-Pompeo K BE. Characterization of the interaction between the *Staphylococcus aureus* clumping factor (*ClfA*) and fibrinogen. *Eur J Biochem* [Internet]. 1997;247(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9249055>
13. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med* [Internet]. 20 de agosto de 1998 [citado 6 de febrero de 2019];339(8):520-32. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199808203390806>
14. Boneca IG, Huang ZH, Gage DA, Tomasz A. Characterization of *Staphylococcus aureus* cell wall glycan strands, evidence for a new beta-N-acetylglucosaminidase

- activity. J Biol Chem [Internet]. 7 de abril de 2000 [citado 6 de febrero de 2019];275(14):9910-8. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744664>
15. Giesbrecht P, Kersten T, Maidhof H, Wecke J. *Staphylococcal* cell wall: morphogenesis and fatal variations in the presence of penicillin. Microbiol Mol Biol Rev [Internet]. diciembre de 1998 [citado 6 de febrero de 2019];62(4):1371-414. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9841676>
 16. Lee JC. The prospects for developing a vaccine against *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol [Internet]. abril de 1996 [citado 6 de febrero de 2019];4(4):162-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8728611>
 17. Foster TJ, McDevitt D. Surface-associated proteins of *Staphylococcus aureus*: Their possible roles in virulence. FEMS Microbiol Lett [Internet]. 15 de mayo de 1994 [citado 6 de febrero de 2019];118(3):199-205. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8020742>
 18. Scott JR, Barnett TC. Surface Proteins of Gram-Positive Bacteria and How They Get There. Annu Rev Microbiol [Internet]. octubre de 2006 [citado 6 de febrero de 2019];60(1):397-423. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753030>
 19. Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Höök M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. Nat Rev Microbiol [Internet]. enero de 2014;12(1):49-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336184>
 20. Kurlenda J, Grinholc M. Alternative therapies in *Staphylococcus aureus* diseases. Acta Biochim Pol [Internet]. 2012;59(2):171-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577619>
 21. Deivanayagam CCS, Wann ER, Chen W, Carson M, Rajashankar KR, Höök M, et al. A novel variant of the immunoglobulin fold in surface adhesins of *Staphylococcus aureus*: crystal structure of the fibrinogen-binding MSCRAMM,

- clumping factor A. EMBO J [Internet]. 16 de diciembre de 2002 [citado 21 de marzo de 2019];21(24):6660-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485987>
22. Ní Eidhin D, Perkins S, Francois P, Vaudaux P, Höök M, Foster TJ. Clumping factor B (*ClfB*), a new surface-located fibrinogen-binding adhesin of *Staphylococcus aureus*. Mol Microbiol [Internet]. 1 de octubre de 1998 [citado 21 de marzo de 2019];30(2):245-57. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2958.1998.01050.x>
 23. Murai M, Moriyama H, Hata E, Takeuchi F, Amemura-Maekawa J. Variation and association of fibronectin-binding protein genes *fnbA* and *fnbB* in *Staphylococcus aureus* Japanese isolates. Microbiol Immunol [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 21 de marzo de 2019];60(5):312-25. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/1348-0421.12377>
 24. Bodé MK, Waßstfelt N, Waßstfelt W, Flock J-I. Incidence of the Highly Conserved fib Gene and Expression of the Fibrinogen-Binding (Fib) Protein among Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* [Internet]. Vol. 33, JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY. 1995 [citado 21 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC228410/pdf/332347.pdf>
 25. Cheung AL, Krishnan M, Jaffe EA, Fischetti VA. Fibrinogen acts as a bridging molecule in the adherence of *Staphylococcus aureus* to cultured human endothelial cells. J Clin Invest [Internet]. junio de 1991 [citado 25 de marzo de 2019];87(6):2236-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1710235>
 26. Zong Y, Xu Y, Liang X, Keene DR, Höök A, Gurusiddappa S, et al. A «Collagen Hug» model for *Staphylococcus aureus* CNA binding to collagen. EMBO J [Internet]. 21 de diciembre de 2005 [citado 25 de marzo de 2019];24(24):4224-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362049>
 27. Sitkiewicz I, Babiak I, Hryniewicz W. Characterization of transcription within sdr region of *Staphylococcus aureus*. Antonie Van Leeuwenhoek [Internet]. febrero de

2011 [citado 10 de abril de 2019];99(2):409-16. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20571861>

28. Corrigan RM, Miajlovic H, Foster TJ. Surface proteins that promote adherence of *Staphylococcus aureus* to human desquamated nasal epithelial cells. *BMC Microbiol* [Internet]. 30 de enero de 2009 [citado 10 de abril de 2019];9:22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183486>
29. Downer R, Roche F, Park PW, Mecham RP, Foster TJ. The elastin-binding protein of *Staphylococcus aureus* (*EbpS*) is expressed at the cell surface as an integral membrane protein and not as a cell wall-associated protein. *J Biol Chem* [Internet]. 4 de enero de 2002 [citado 10 de abril de 2019];277(1):243-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11684686>
30. Carneiro CRW, Postol E, Nomizo R, Reis LFL, Brentani RR. Identification of enolase as a laminin-binding protein on the surface of *Staphylococcus aureus*. *Microbes Infect* [Internet]. mayo de 2004 [citado 10 de abril de 2019];6(6):604-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158195>
31. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 31 de mayo de 2018;4:18033. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/nrdp201833>
32. Mendes RE, Smith TC, Deshpande L, Diekema DJ. Plasmid-borne *vga(A)*-encoding gene in *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* ST398 recovered from swine and a swine farmer in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2011;71(2):80-117. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889311002343?via%3Dihub>
33. Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs* [Internet]. noviembre de 2005 [citado 6 de febrero de 2019];28(11):1062-8. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16353112>

34. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol* [Internet]. enero de 2005 [citado 6 de febrero de 2019];13(1):34-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639630>
35. Flemming H-C, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2 de septiembre de 2010 [citado 6 de febrero de 2019];8(9):623-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20676145>
36. Antunes LCM, Ferreira RB. Biofilms and bacterial virulence. *Rev Med Microbiol* [Internet]. enero de 2011 [citado 6 de febrero de 2019];22(1):12-6. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00013542-201101000-00003>
37. Donlan RM. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. *Emerg Infect Dis* [Internet]. septiembre de 2002 [citado 6 de febrero de 2019];8(9):881-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12194761>
38. Zhou G, Peng H, Wang Y, Huang X, Xie X, Shi Q. Enhanced synergistic effects of xylitol and isothiazolones for inhibition of initial biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 and *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. *J Oral Sci* [Internet]. 2019 [citado 25 de junio de 2019];61(2):255-63. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/josnusd/61/2/61_18-0102/_article
39. Sand W, Gehrke T. Extracellular polymeric substances mediate bioleaching/biocorrosion via interfacial processes involving iron(III) ions and acidophilic bacteria. *Res Microbiol* [Internet]. enero de 2006 [citado 6 de febrero de 2019];157(1):49-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16431087>
40. Paharik AE, Horswill AR. The *Staphylococcal* Biofilm: Adhesins, Regulation, and Host Response. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 [citado 6 de febrero de 2019];4(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227309>

41. Navarre (Spain). Departamento de Salud. Í, Pozo JL del, Penadés JR, Leiva J. Anales del sistema sanitario de Navarra. [Internet]. Gobierno de Navarra, Departamento de Salud; 2005 [citado 6 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://digital.csic.es/handle/10261/2151>
42. Otto M. *Staphylococcal* Infections: Mechanisms of Biofilm Maturation and Detachment as Critical Determinants of Pathogenicity. Annu Rev Med [Internet]. 14 de enero de 2013 [citado 6 de febrero de 2019];64(1):175-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906361>
43. Otto M. *Staphylococcal* biofilms. Curr Top Microbiol Immunol [Internet]. 2008 [citado 6 de febrero de 2019];322:207-28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453278>
44. McDougald D, Rice SA, Barraud N, Steinberg PD, Kjelleberg S. Should we stay or should we go: mechanisms and ecological consequences for biofilm dispersal. Nat Rev Microbiol [Internet]. 28 de enero de 2012 [citado 6 de febrero de 2019];10(1):39-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22120588>
45. Fitzgerald JR, Sturdevant DE, Mackie SM, Gill SR, Musser JM. Evolutionary genomics of *Staphylococcus aureus*: insights into the origin of methicillin-resistant strains and the toxic shock syndrome epidemic. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 17 de julio de 2001 [citado 26 de marzo de 2019];98(15):8821-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11447287>
46. Shuping LL, Kuonza L, Musekiwa A, Iyaloo S, Perovic O. Hospital-associated *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*: A cross-sectional analysis of risk factors in South African tertiary public hospitals. PLoS One [Internet]. 2017 [citado 26 de marzo de 2019];12(11):e0188216. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29145465>
47. Jorge Alberto Cortes^{1, 2} CAG, , Sonia Isabel Cuervo^{1 3}, Leal⁴ AL, GREBO Y. Implicaciones en Salud Pública de *Staphylococcus aureus* *Meticilino Resistente* Adquirido en la Comunidad en Bogotá, Colombia. Rev salud pública.

2007;9(3):448-54.

48. García-García JA, Santos-Morano J, Castro C, Bayoll-Serradilla E, Martín-Ponce ML, Vergara-López S, et al. Prevalencia y factores asociados a la colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en centros de larga estancia en el sur de España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 1 de junio de 2011 [citado 27 de marzo de 2019];29(6):405-10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X10005033>
49. Wiśniewska K, Garbacz K, Piechowicz L. Genotypic screening of atypical *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples for presence of selected adhesin genes. *Med Mal Infect* [Internet]. octubre de 2008;38(10):549-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18672339>
50. Zmantar T, Chaieb K, Makni H MH. Detection by PCR of adhesins genes and slime production in clinical *Staphylococcus aureus*. *J Basic Microbiol* [Internet]. 2008;48(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18720490>
51. Boelens HA, de Vogel CP, Tavakol M BL. Heterogeneity of the humoral immune response following *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2010;29(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20186449>
52. Montanaro L, Speziale P CD. Polymorphisms of agr locus correspond to distinct genetic patterns of virulence in *Staphylococcus aureus* clinical isolates from orthopedic implant infections. *J Biomed Mater Res A* [Internet]. 2010;94(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20336749>
53. Liu J, Guo Y ZZ. Characterization of virulence factors and genetic background of *Staphylococcus aureus* isolated from Peking University People's Hospital between 2005 and 2009. *Curr Microbiol* [Internet]. 2010;61(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20383506>
54. Nienaber JJ, Sharma Kuinkel BK C-PM. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and

a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. J Infect Dis [Internet].

2011;204(5). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21844296>

55. Aamot H V, Blomfeldt A, Skråmm I, Müller F, Monecke S. Molecular characterisation of *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* from deep surgical site infections in orthopaedic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 19 de agosto de 2012 [citado 5 de febrero de 2019];31(8):1999-2004. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-011-1532-3>
56. Atshan SS, Shamsudin MN, Lung LTT, Sekawi Z, Ghaznavi-Rad E, Pei CP. Comparative characterisation of genotypically different clones of MRSA in the production of biofilms. J Biomed Biotechnol [Internet]. 2012;2012:417247. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529705>
57. Atshan SS, Nor Shamsudin M, Sekawi Z, Lung LTT, Hamat RA, Karunanidhi A, et al. Prevalence of adhesion and regulation of biofilm-related genes in different clones of *Staphylococcus aureus*. J Biomed Biotechnol [Internet]. 2012;2012:976972. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22701309>
58. Lim KT, Hanifah YA, Mohd Yusof MY, Thong KL. Investigation of toxin genes among *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* strains isolated from a tertiary hospital in Malaysia. Trop Biomed [Internet]. junio de 2012;29(2):212-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735842>
59. Yu F, Li T, Huang X, Xie J, Xu Y, Tu J, et al. Virulence gene profiling and molecular characterization of hospital-acquired *Staphylococcus aureus* isolates associated with bloodstream infection. Diagn Microbiol Infect Dis [Internet]. diciembre de 2012;74(4):363-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23021064>
60. Li T, Yu X, Xie J, Xu Y, Shang Y, Liu Y, et al. Carriage of virulence factors and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates associated with bloodstream, and skin and soft tissue infections in children. Epidemiol Infect

[Internet]. octubre de 2013;141(10):2158-62. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23217217>

61. Portillo BC, Moreno JE, Yomayusa N, Alvarez CA, Cardozo BEC, Pérez JAE, et al. Molecular epidemiology and characterization of virulence genes of community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Colombia. Int J Infect Dis [Internet]. septiembre de 2013;17(9):e744-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23623704>
62. Machuca MA, Sosa LM, González CI. Molecular typing and virulence characteristic of *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* isolates from pediatric patients in Bucaramanga, Colombia. PLoS One [Internet]. 2013;8(8):e73434. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24058415>
63. Paniagua-Contreras GL, Monroy-Pérez E, Vaca-Paniagua F, Rodríguez-Moctezuma JR, Negrete-Abascal E, Vaca S. Implementation of a novel in vitro model of infection of reconstituted human epithelium for expression of virulence genes in *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* strains isolated from catheter-related infections in Mexico. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 9 de enero de 2014;13:6. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24405688>
64. Paniagua-Contreras G, Monroy-Pérez E, Gutiérrez-Lucas R, Sainz-Espuñes T, Bustos-Martínez J, Vaca S. Genotypic characterization of *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* strains isolated from the anterior nares and catheter of ambulatory hemodialysis patients in Mexico. Folia Microbiol (Praha) [Internet]. julio de 2014;59(4):295-302. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424465>
65. Post V, Wahl P, Uçkay I, Ochsner P, Zimmerli W, Corvec S, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of *Staphylococcus aureus* causing musculoskeletal infections. Int J Med Microbiol [Internet]. julio de 2014;304(5-6):565-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768432>

66. Mirzaee M, Najar-Peerayeh S, Behmanesh M, Moghadam MF. Relationship between adhesin genes and biofilm formation in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Curr Microbiol* [Internet]. mayo de 2015;70(5):665-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572495>
67. Oguzkaya-Artan M, Artan C, Baykan Z, Sakalar C, Turan A, Aksu H. A study of *Staphylococcus aureus* nasal carriage, antibacterial resistance and virulence factor encoding genes in a tertiary care hospital, Kayseri, Turkey. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 18(5):594-600. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26096235>
68. Ghasemian A, Najar Peerayeh S, Bakhshi B, Mirzaee M. The Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules (MSCRAMMs) Genes among Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* from Hospitalized Children. *Iran J Pathol* [Internet]. 2015;10(4):258-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26351495>
69. Yu F, Liu Y, Lv J, Qi X, Lu C, Ding Y, et al. Antimicrobial susceptibility, virulence determinant carriage and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates associated with skin and soft tissue infections. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 19(6):614-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408338>
70. Alli OAT, Ogbolu DO, Shittu AO, Okorie AN, Akinola JO, Daniel JB. Association of virulence genes with *mecA* gene in *Staphylococcus aureus* isolates from Tertiary Hospitals in Nigeria. *Indian J Pathol Microbiol* [Internet]. 58(4):464-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26549068>
71. Ghasemian A, Najar Peerayeh S, Bakhshi B, Mirzaee M. Comparison of Biofilm Formation between Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Isolates of *Staphylococcus aureus*. *Iran Biomed J* [Internet]. julio de 2016;20(3):175-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26948126>
72. Joo E-J, Choi J-Y, Chung DR, Song J-H, Ko KS. Characteristics of the community-genotype sequence type 72 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates

- that underlie their persistence in hospitals. J Microbiol [Internet]. junio de 2016;54(6):445-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27225462>
73. Motallebi M, Jabalameli F, Asadollahi K, Taherikalani M, Emaneini M. Spreading of genes encoding enterotoxins, haemolysins, adhesin and biofilm among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains with *staphylococcal cassette chromosome mec type IIIA* isolated from burn patients. Microb Pathog [Internet]. agosto de 2016;97:34-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27238459>
74. Serray B, Oufriid S, Hannaoui I, Bourjilate F, Soraa N, Mliji M, et al. Genes encoding adhesion factors and biofilm formation in *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* in Morocco. J Infect Dev Ctries [Internet]. 31 de agosto de 2016;10(8):863-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27580333>
75. Gowrishankar S, Kamaladevi A, Balamurugan K, Pandian SK. In Vitro and In Vivo Biofilm Characterization of *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* from Patients Associated with Pharyngitis Infection. Biomed Res Int [Internet]. 2016;2016:1289157. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27761465>
76. Wang X, Li X, Liu W, Huang W, Fu Q, Li M. Molecular Characteristic and Virulence Gene Profiles of Community-Associated *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* Isolates from Pediatric Patients in Shanghai, China. Front Microbiol [Internet]. 2016;7:1818. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27895635>
77. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Nasiri MJ, Goudarzi H, Sajadi Nia R, Dabiri H. Molecular characteristics of *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from patients with bacteremia based on MLST, SCCmec, spa, and agr locus types analysis. Microb Pathog [Internet]. marzo de 2017;104:328-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159661>
78. Cheraghi S, Pourgholi L, Shafaati M, Fesharaki SH, Jalali A, Nosrati R, et al.

Analysis of virulence genes and accessory gene regulator (agr) types among *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* strains in Iran. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. septiembre de 2017;10:315-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28735055>

79. Jiang B, Yin S, You B, Gong Y, Huang G, Yang Z, et al. Antimicrobial resistance and virulence genes profiling of *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* isolates in a burn center: A 5-year study. Microb Pathog [Internet]. enero de 2018;114:176-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29146499>
80. Yang X, Qian S, Yao K, Wang L, Liu Y, Dong F, et al. Multiresistant ST59-SCCmec IV-t437 clone with strong biofilm-forming capacity was identified predominantly in MRSA isolated from Chinese children. BMC Infect Dis [Internet]. 2017;17(1):733. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29178841>
81. China destina más de 13.000 millones de yuanes a principales programas de investigación en 2018 | Spanish.xinhuanet.com [Internet]. [citado 25 de junio de 2019]. Disponible en: http://spanish.xinhuanet.com/2018-01/08/c_136879531.htm
82. Presupuesto de inversión en ciencia de Colombia - Ciencia - Vida - ELTIEMPO.COM [Internet]. [citado 25 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.eltiempo.com/vida/ciencia/presupuesto-de-inversion-en-ciencia-de-colombia-207254>
83. Peacock SJ, Day NPJ, Thomas MG, Berendt AR, Foster TJ. Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* Exhibit Diversity in fnb Genes and Adhesion to Human Fibronectin. J Infect [Internet]. julio de 2000 [citado 16 de junio de 2019];41(1):23-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942636>
84. O'Brien L, Kerrigan SW, Kaw G, Hogan M, Penadés J, Litt D, et al. Multiple mechanisms for the activation of human platelet aggregation by *Staphylococcus aureus*: roles for the clumping factors ClfA and ClfB, the serine-aspartate repeat protein SdrE and protein A. Mol Microbiol [Internet]. 9 de mayo de 2002 [citado 17 de junio de 2019];44(4):1033-44. Disponible en:

<http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2958.2002.02935.x>

85. Gurusamy KS, Koti R, Toon CD, Wilson P, Davidson BR. Antibiotic therapy for the treatment of *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in surgical wounds. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 20 de agosto de 2013 [citado 11 de abril de 2019];(8). Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009726.pub2>