



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE AISLADOS CLÍNICOS DE  
Staphylococcus aureus RESISTENTE A LA METICILINA EN LATINOAMÉRICA,  
2000 - 2024

GENOMIC CHARACTERIZATION OF CLINICAL ISOLATES OF  
METHICILLIN-RESISTANT Staphylococcus aureus IN LATIN AMERICA,  
2000 - 2024

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO  
EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE LABORATORIO  
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

AUTORES

TAHNEE ELAINE GUANILO CASTRO

LESLY ALELY SALDAÑA VALENTIN

ASESOR

DIEGO BERNHARD CUICAPUZA ARTEAGA

LIMA - PERÚ

2024



## **JURADO**

Presidente: Mg. Lidio Edgar Neyra Valdez  
Vocal: Lic. Maria del Carmen Quispe Manco  
Secretario: Lic. Jaime Jose Figueroa Tataje

Fecha de Sustentación: 20 de diciembre del 2024

Calificación: Aprobado con Honores

**ASESORES DE TESIS**

**ASESOR**

Mg. Diego Bernhard Cuicapuza Arteaga

Escuela Profesional de Tecnología Médica

ORCID: 0000-0002-5735-4614

## **DEDICATORIA**

A Dios, a nuestros padres y familia por haber sido parte de nuestro crecimiento profesional, cuyo amor y apoyo incondicional han sido fundamentales durante el proceso siendo nuestra mayor fortaleza. Gracias por enseñarnos la importancia de la perseverancia y la dedicación

## **AGRADECIMIENTOS**

Extendemos nuestro agradecimiento a nuestro mentor, el Mg.Diego Cuicapuza por su paciencia y apoyo constante durante la realización de esta tesis. Su experiencia y conocimientos contribuyeron satisfactoriamente en nuestro desempeño y habilidades bioinformáticas.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

La presente tesis fue autofinanciada

## **DECLARACIÓN DEL AUTOR**

Como autoras, declaramos no tener ningún conflicto de interés

# RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

## CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE AISLADOS CLÍNICOS DE

*Staphylococcus aureus* RESISTENTE A LA METICILINA EN LATINOAMÉRICA,  
2000 - 2024

GENOMIC CHARACTERIZATION OF CLINICAL ISOLATES OF  
METHICILLIN-RESISTANT *Staphylococcus aureus* IN LATIN AMERICA,  
2000 - 2024

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO  
EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE LABORATORIO  
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

### AUTORES

TAHNEE ELAINE GUANILO CASTRO  
LESLY ALELY SALDAÑA VALENTIN

### ASESOR

DIEGO BERNHARD CUICAPUZA ARTEAGA

LIMA - PERÚ

2024



## 13% Similitud estándar

Filtros

### Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas

1 Internet

duict.upch.edu.pe 2%

8 bloques de texto 75 palabra que coinciden

2 Internet

www.coursehero.com 1%

3 bloques de texto 43 palabra que coinciden

3 Internet

repositorio.upch.edu.pe 1%

2 bloques de texto 33 palabra que coinciden

## TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Pág.</b>
RESUMEN	
ABSTRACT	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVO E HIPÓTESIS	6
III. MATERIAL Y MÉTODOS	7
IV. RESULTADOS	14
V. DISCUSIÓN	18
VI. CONCLUSIONES	24
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
IX. TABLAS Y FIGURAS	38
Anexos	



## RESUMEN

**Antecedentes:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) contiene el gen *mecA* en el elemento genético móvil SCCmec, que le confiere resistencia a antibióticos  $\beta$ -lactámicos. En Latinoamérica, el clon USA300 (CC8-SCCmecIVa-t008) está siendo reemplazado por el clon Río de Janeiro “Rdj” (CC5-ST105-IIa-t002), lo que representa una amenaza debido a la versatilidad de sus factores de virulencia. Este fenómeno requiere un análisis detallado para comprender su impacto y evolución en la región. **Objetivo:** Caracterizar genómicamente las secuencias públicas de MRSA en Latinoamérica en el periodo del 2000-2024. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional transversal utilizando 994 secuencias MRSA de 13 países latinoamericanos, obtenidas de la base de datos del NCBI. Los genomas en formato FASTA fueron sometidos a un análisis bioinformático que incluyó de un control de calidad, identificación SCCmec, secuenciotipos (STs), factores de virulencia, genes y mutaciones asociadas a resistencia. Además, se realizó un análisis filogenético para determinar la agrupación de filogrupos. **Resultados:** El genotipo CC5-SCCmecIIa-ST105-t002-lukD/E-PV+ predominó en un 18% en países como Brasil y Chile, seguido de CC30-SCCmec-IVc-t019-lukF/S-PV+ con 8.6% en Argentina. El 75% de los genomas presentaron el elemento genético COMER y más del 90% contenían genes codificadores de la toxina PVL. **Conclusiones:** Nuestro estudio reveló el predominio del clon CC5-ST105-IIa-t002 (Rdj) en países de Latinoamérica, con un 21.3%.

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), epidemiología molecular, secuenciación del genoma completo, cassette.

## ABSTRACT

**Background:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) possesses the *mecA* gene in the SCCmec mobile genetic element, which confers resistance to various  $\beta$ -lactam antibiotics. In Latin America, the USA300 clone (CC8-SCCmecIVa-t008) is being replaced by the Rio de Janeiro “Rdj” clone (CC5-ST105-IIa-t002), which represents a threat due to the versatility of its virulence factors. However, this phenomenon requires a rigorous and detailed analysis to better understand its impact and evolution in the region **Objectives:** To genomically characterize the public MRSA sequences in Latin America in the period 2000-2024 **Methods:** A cross-sectional observational study was carried out. 994 MRSA sequences from 13 Latin American countries were selected from the NCBI public database. The genomes in FASTA format were subjected to quality control, bioinformatic analysis to identify SCCmec, sequence type (STs), virulence factors, genes and mutations associated with resistance. Additionally, a phylogenetic analysis was performed to determine the grouping of phylogroups. **Results:** The CC5-SCCmecIIa-ST105-t002-lukD/E-PV+ genotype predominated by 18% in countries such as Brazil and Chile, followed by CC30-SCCmec-IVc-t019-lukF/S-PV+ with 8.6% in Argentina. It was found that 75% of the genomes presented the genetic element EAT. **Conclusions:** Our study revealed the predominance of the CC5-ST105-IIa-t002 clone in Latin American countries to date.

**Keywords:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), molecular epidemiology, whole genome sequencing, cassette

## I. INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es un patógeno comensal que normalmente coloniza la piel en un 20% de las personas y el tracto respiratorio superior un 30%

(1). No obstante, cuando rompe las barreras protectoras de la piel y mucosas, puede invadir tejidos profundos y causar infecciones en tejido blando en el 75% de los casos, así como bacteriemias asociadas a catéter en un 24% (2-4). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2021, las infecciones intrahospitalarias causadas por este patógeno han aumentado considerablemente en los últimos años en un 12,11%. Además, se reportan incidencias de bacteriemias que oscila entre 20 a 50 casos por cada 100.000 habitantes al año, con una tasa de mortalidad de 10% al 30% (5,6).

En 1959, se introdujo la meticilina como tratamiento contra *S. aureus* resistente a la penicilina, ya que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana al actuar sobre las Proteínas Fijadoras de Penicilina (PBPs) que participan en la formación de la pared bacteriana y la fijación de los antibióticos a ella (7,8). Sin embargo, en 1961, se identificaron en el Reino Unido los primeros aislamientos de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA), mediada por el gen *mecA*, que codifica la proteína PBP2 (ver anexo 1). Esta proteína permite que el microorganismo continúe la producción de peptidoglicano en la pared celular, logrando reducir su susceptibilidad a  $\beta$ -lactámicos: penicilinas, cefalosporinas (a excepción de ceftobiprole y ceftarolina), monobactam y carbapenemes (9).

El (IWG-SCC) caracteriza el SCCmec basándose en cuatro factores: (I) la presencia del gen *mecA* en el complejo regulador (*mecR1* y *mecl*), (II) la contribución de los genes de recombinasa (*ccrA* y *ccrB*), (III) la integración de estos genes en un sitio específico del cassette cromosómico para la recombinación, y (IV) la presencia de secuencias de repetición directas en los sitios de integración (ISS) (11) (ver anexo 2). La combinación de estos elementos define el tipo de SCCmec. Hasta la fecha, el IWG-SCC ha identificado oficialmente 14 tipos de SCCmec (I al XIV) (10,12). Los subtipos de SCCmec se determinan por las regiones J, que también son responsables de la resistencia a lincosamidas, aminoglucósidos y macrólidos (14). Estas regiones pueden incorporar otros determinantes de resistencia, lo que genera variaciones dentro del complejo *mec-ccr* (11). Aunque el mecanismo exacto de transferencia del SCCmec sigue siendo incierto, la principal evidencia sugiere que su movilidad se basa en un modelo de inserción mediado por enzimas recombinantes (13).

Se ha identificado que MRSA es una de las causas más comunes de infecciones asociadas a la comunidad (CA-MRSA) y a la atención médica (HA-MRSA). Las cepas de CA-MRSA en comparación de HA-MRSA, presentan mayor replicación y alta capacidad de diseminación (14) (ver anexo 3). En América del Norte, la cepa predominante de CA-MRSA es USA300-NA, mientras que en América del Sur es USA300-LV, ambas asociadas a infecciones en piel y tejido blando (15,16). Existen cepas CA-MRSA que presentan factores de virulencia como el Pantón-Valentine Leucocidina (PVL) codificado por genes *lukS-PV* y *lukF-PV* (*lukS/F-PV*), responsables de la destrucción de leucocitos, necrosis tisular e inflamación (17).

Según estudios previos, relacionan la presencia de PVL con un mal pronóstico de la infección, presentando una tasa de mortalidad del 75% (13).

Se ha informado que los clones USA300 pueden presentar elementos móviles catabólicos de arginina (ACME) y elementos de resistencia al cobre y mercurio (COMER). El ACME es una isla genómica compuesta por 33 genes y operones (*arc* y *opp-3*), que permiten a la bacteria sobrevivir en el ambiente ácido de la piel y adaptarse a membranas mucosas. Este elemento está asociado a epidemias causadas por USA300-NAE en EE.UU desde 1990 (18,19). Por su parte, el COMER, vinculado al clon USA300-LV, contiene operones (*mer* y *cop*) que permiten la regulación de cobre para evitar el estrés oxidativo y la muerte bacteriana (20) (ver anexo 4).

La tipificación de secuencias multilocus (MLST) de *Staphylococcus aureus*, se basa en el análisis de siete secuencias de genes housekeeping (*arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi* e *yqiL*), es crucial para la identificación de secuenciotipos (ST). El número correspondiente del ST se otorga según la similitud de las secuencias de los genes, que al relacionarse se agrupan en un complejo clonal (CC) único (21). Un estudio realizado en Latinoamérica durante 2019, reportaron que el 87% de las muestras de MRSA pertenecían a tres complejos clonales principales: CC30 (37.4%), CC5 (30.3%) y CC8 (22.4%), todos asociados a infecciones humanas (11). En el caso del CC5, un estudio multicéntrico de 2018 informó que el clado CC5-I, que incluye al clon chileno/cordobés ST5-I y ST228-I, ha experimentado una expansión significativamente en América del Sur. En contraste, el clado CC5-II, que incluye al clon ST5-II USA100, predomina en América del Norte y Central (22).

En Colombia, según informes de 2012, el CC8, que incluye al SCCmec tipo IVc, es predominante con un 60.8%, desplazando al CC5 que cuenta con un 34.1% (23). En Colombia (79%) y Ecuador (72%), el clon predominante es el USA300, asociado al SCCmec IV. En contraste, en México (82%), Brasil (89%) y Guatemala (95%), predomina el clon USA100, asociado al SCCmec II. En Chile y Perú, el clon predominante es el Chileno/Cordobés (ChC), asociado a SCCmec I y II, con una prevalencia del 90% (24-26). Adicionalmente, en un estudio chileno publicado en 2023, se reporta un clon emergente de MRSA ST105 perteneciente al CC5 que porta el SCCmec II, cuya frecuencia ha ido en aumento de 0 a 23.4% desde el 2000 al 2016 (27).

Respecto al CC30, en un estudio argentino de 2021 evidenció que el CC30 se divide en cuatro clados principales, cada uno con distintas distribuciones de genes de resistencia y virulencia antimicrobiana: ARG-1 (CC30-IVc- spa t012), ARG-2(ST30-IVc spa t021), ARG-3 (ST30 -IVh/j- spa t021) y ARG-4 (CC30-IVc- spa t019) (28). Este último clado es el más prevalente y geográficamente diseminado, debido a sus mutaciones cromosómicas. Se ha encontrado que contiene un plásmido con replicón rep15, asociado a genes de transferencia de conjugación de plásmido (tra), lo que permite a las cepas portar un plásmido conjugativo que confiere resistencia antimicrobiana múltiple (29).

En los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías moleculares como el secuenciamiento del genoma completo (WGS), ha permitido la identificación de genes de resistencia y virulencia de los microorganismos, así como la identificación de secuenciotipos distribuidos ampliamente. Además, esta herramienta permite la

detección de brotes intrahospitalarios y en la comunidad, mejorando así el control y la vigilancia entre países a nivel mundial haciendo posible la ejecución de estudios epidemiológicos. Pese a su notable importancia, existen pocos estudios realizados que utilizan la genómica para la identificación de los componentes del SCCmec y la evaluación de la epidemiología molecular de *S. aureus* en Latinoamérica, estas limitaciones se deben a la necesidad de habilidades para el manejo de herramientas bioinformáticas y los altos costos de secuenciamiento. Este estudio tuvo como objetivo analizar cuáles son los cassettes cromosómicos de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de mayor frecuencia en Latinoamérica, para ello se realizó un análisis bioinformático de genomas de *S. aureus* meticilino resistentes disponibles en NCBI en el periodo de 2000-2024.

## **II. OBJETIVO E HIPÓTESIS**

### **A. Objetivo general**

Caracterizar genómicamente las secuencias públicas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en Latinoamérica en el periodo del 2000-2024.

### **B. Objetivos secundarios**

1. Determinar los complejos clonales (CC) relacionados a los Secuenciotipos (ST) *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en Latinoamérica en el periodo del 2000-2024.
2. Determinar los genes de resistencia , genes de mutación y factores de virulencia presentes en los genomas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en Latinoamérica en el periodo del 2000-2024
3. Determinar la frecuencia de los CC y SCCmec según al año y país de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en Latinoamérica en el periodo del 2000-2024
4. Determinar la relación filogenética *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en Latinoamérica en el periodo del 2000-2024.



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **A. Diseño**

El estudio realizado fue observacional de tipo transversal.

#### **B. Población y lugar de estudio**

Se utilizaron todas las secuencias públicas del genoma completo de MRSA, descargadas de la base de datos “Sequence reads archive (SRA)” y “Genome Browsers” del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). Estas secuencias provienen de varios países latinoamericanos, incluyendo Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Uruguay, Paraguay, Perú, Venezuela y México. Los códigos de acceso de SRA se obtuvieron a partir de una revisión de artículos realizada con el sistema PRISMA (30), que abarcó publicaciones entre el 2000 hasta 2024. La metadata de las secuencias públicas se obtuvo en un archivo con formato *csv* descargado de “Isolates Browser”, mientras que aquellas provenientes de artículos se obtuvieron mediante tablas y materiales suplementarios de las publicaciones.

#### **C. Tamaño de muestra**

Para este estudio, se trabajó con el total de la población disponible de secuencias públicas del genoma completo de MRSA. Inicialmente, se consideraron un total de 129,791 secuencias de NCBI y 451 reads de artículos científicos, de los cuales se excluyeron aquellos que estaban duplicadas, así como los que no presentaban el gen *mecA* o que no cumplían con una

cobertura >90% para la tipificación de cassettes cromosómicos. Finalmente, se retuvieron 994 secuencias, cuya información detallada se describe en el diagrama de STROBE (Figura 1).

## **D. Procedimientos**

### **a. Búsqueda y selección de artículos científicos**

Para la búsqueda sistematizada de artículos con secuencias publicadas de MRSA en países latinoamericanos se siguieron los pasos propuestos por Arksey, O'Malley y Levac et al y los 27 ítems establecidos por la guía para publicación de Revisiones Sistemáticas: Declaración PRISMA-P 2022, el cual garantiza transparencia en el reporte de los elementos esenciales de una revisión, tales como la búsqueda de artículos, selección, evaluación y síntesis de la evidencia, de tal forma se reporta información con transparencia y evitamos sesgos de selección (30, 31)

1. Primera fase: Se definió la pregunta de investigación y se estableció los criterios de inclusión/ exclusión en función de los objetivos planteado
2. Segunda fase: Se desarrollaron términos clave estructurados para la búsqueda sistemática en bases de datos como PubMed, LILACS y Scielo. En PubMed se emplearon términos MeSH: (((Staphylococcus aureus) AND ((MRSA) OR (SCCmec))

AND ((genome) OR (sequencing) OR (WGS))). Se aplicaron filtros para seleccionar únicamente artículos clásicos, artículos breves, estudios clínicos, limitados al periodo 2000-2024. Para la búsqueda en Scielo y LILACs se emplearon los términos “*S. aureus*, MRSA, SCCmec”.

3. Tercera fase: Se identificó el título, resúmenes y metodología de los estudios, seleccionando aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión.
4. Cuarta fase: Se extrajeron los datos más relevantes de los estudios seleccionados.
5. Quinta fase: Se analizaron y sintetizó los hallazgos.

### **Criterios de inclusión**

- Artículos como parte de su metodología emplearon el secuenciamiento del genoma completo de *S.aureus*.
- Los genomas publicados deben originarse exclusivamente de estudios realizados en seres humanos
- Los genomas de *S.aureus* publicados en los artículos deben provenir de países Latinoamericanos (Perú, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Uruguay, Paraguay, Ecuador, Venezuela, Bolivia, Guatemala, Nicaragua, Panamá, El Salvador, Haití, Costa Rica, México, República Dominicana, Honduras y Cuba)

### **Criterios de exclusión**

- Artículos de revisión y cartas al autor
- Artículos que no estén dentro del periodo del 2000-2024.

#### **b. Búsqueda de secuencias genómicas en bases de datos**

Se obtuvo las secuencias genómicas completas de todas las publicaciones encontradas en el sistema de detección de patógenos “Isolates Browser” del National Center for Biotechnology Information (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/isolates/>) mediante un filtro de búsqueda: ("Staphylococcus aureus") AND epi\_type:(“clinical”) AND host:(“Homo sapiens”) AND geo\_loc\_name:(“PARAGUAY” “ARGENTINA” “COLOMBIA” “BRAZIL” “CHILE” “PERU” “MEXICO” “ECUADOR” “VENEZUELA” “COSTA RICA” “URUGUAY” “CUBA” “HONDURAS” “PANAMÁ” “REPÚBLICA DOMINICANA” “BOLIVIA” “GUATEMALA” “NICARAGUA” “EL SALVADOR” “HAITÍ”), de los cuales encontramos secuencias públicas únicamente de 11 países: Argentina, Brasil, Chile, Colombia Ecuador, Haití, México, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela.

#### **c. Descarga de reads y secuencias de genomas publicadas**

Las secuencias genómicas disponibles en *Isolates Browser* se descargaron directamente en formato FASTA, junto con la metadata en formato “csv”, que incluye información relevante para el estudio como

el país, hospedero, fuente y fecha de aislamiento. Para la descarga de los reads, se realizó la búsqueda de los BioProject reportados en los artículos seleccionados, permitiendo obtener las secuencias reportadas en las bases de datos del NCBI y European Nucleotide Archive (ENA). Posteriormente, se descargaron en formato FASTQ con la herramienta “SRA-tolkin” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra>).

#### **d. Ensamblaje de Reads de Artículos científicos**

Divididos los reads descargados en formato FASTQ en R1 (forward) y R2 (reverse) con la herramienta “Fasterq-dump” del paquete “SRA-tolkin” . Las lecturas crudas pasaron por un control de calidad con FastQC v0.12.1 (<https://github.com/s-andrews/FastQC>). Se eliminaron las lecturas con valores de calidad inferiores a  $Q > 30$  (1 error por cada 1.000pb) y se recortaron los adaptadores de las secuencias finales para obtener archivos FASTQ R1 y R2 pareadas con la herramienta Fastp 0.23.4 (32). Posteriormente los genomas se ensamblaron de *novo* con SPAdes 3.15.2 (33), con los parámetros por defecto, obteniendo genomas en formato FASTA.

#### **e. Eliminación de posibles secuencias duplicadas**

Las secuencias de *Isolates Browser* y los reads obtenidos de SRA-tolkin se juntaron en una base de datos, posteriormente se hizo la verificación de BioSamples para buscar posibles duplicados y ser

eliminados mediante el programa R Studio 4.4, finalmente quedándonos con secuencias únicas.

#### **f. Análisis bioinformático**

Para la identificación del gen *mecA* y la tipificación de cassettes cromosómicos en genomas ensamblados en archivos FASTA por SPAdes y las secuencias obtenidas en el NCBI se empleó las herramientas Staphopia-sccmec 1.0.0 (<https://github.com/staphopia/staphopia-sccmec>) y SCCmecFinder v.1.2 ([https://github.com/cdnstp/SCCmec\\_CLA](https://github.com/cdnstp/SCCmec_CLA)). Los factores de virulencia fueron identificados con el programa VirulenceFinder v2.0 (<https://cge.food.dtu.dk/services/VirulenceFinder/>), con una >99% de identidad. Para la identificación de los secuenciotipos y complejos clonales se empleó la herramienta MLST v2.23.0 (<https://github.com/topics/mlst>), el cual suptipico las secuencias según fragmentos de 450pb de siete genes constitutivos (*arcC*, *aroE*, *glpF*, *gmk*, *pta*, *tpi* e *yqiL*). Los genes de resistencia y mutaciones puntuales se identificaron con la herramienta AMRFinder v3.12.8 (<https://github.com/ncbi/amr>), considerando solo secuencias que poseían un porcentaje  $\geq 90\%$  de cobertura e identidad. La tipificación de las proteínas *spa* se realizó mediante spaTyper-0.3.3 (<https://github.com/HCGB-IGTP/spaTyper>).

Para la construcción del árbol filogenético, se empleó la herramienta Parsnps 2.0, basado en diferencia de snps, utilizando el genoma de referencia ASM1342v1 (CP000253.1, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/CP000253.1/>). Posteriormente, los core-genomas alineados que se obtuvieron en archivo NWK. Finalmente, la filogenia fue visualizada y anotada con iTOL (<https://itol.embl.de/>).

#### **E. Aspectos éticos**

No se empleó información de pacientes ya que solo accedimos a las secuencias de genomas completos en las bases de datos públicas. Durante la implementación del estudio se respetaron los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se siguieron estrictamente las recomendaciones realizadas por el CIE-UPCH.

#### **F. Plan de análisis**

Las variables categóricas se resumieron como frecuencias y proporciones. La diversidad clonal se determinó mediante el índice de Simpson con paquete Vegan 2.6 y las tablas de se realizaron con el programa R Studio 4.4.

#### IV. RESULTADOS

Se identificaron un total de 129,791 secuencias de genomas completos de *S. aureus* en NCBI, de las cuales solo 784 cumplieron con los criterios de inclusión. A través de la búsqueda en PubMed (n=240), SciELO (n= 29) y LILACS (n= 65), se recopilaron 334 artículos, de los cuales 18 fueron incluidos según los criterios Prisma. De estos artículos, se obtuvieron 451 archivos fastq de la la base de datos SRA, tras en ensamblaje, se incluyeron 210 secuencias (figura 1).

El análisis final incluyó 994 secuencias provenientes de 13 países latinoamericanos: Brasil (324; 32.6%), Chile (172; 17.3%), Argentina (138; 13.9%), Paraguay (77; 7.7%), Colombia (73; 7.3%), Guatemala (51; 5.1%), México (43; 4.3%), Venezuela (37; 3.7%), Ecuador (29; 2.9%), Bolivia (25; 2.5%), Perú (11; 1,1%), Uruguay (10; 1.0%) y Cuba (4; 0.4%).

Más del 80% de los aislados pertenecieron a tres secuenciotipos principales: ST5 (28.3%) distribuido en Brasil, México y Guatemala; ST105 (22.2%), predominante en Brasil y Chile; y ST8 (15.9%), frecuente en Colombia y Ecuador. Los SCCmec más comunes fueron IIa (36.8%) y IVc (29.9%), y con mayor presencia en Brasil (55.5%) y Argentina (23.2%), respectivamente (Tabla 1).

Observamos la distribución de los SCCmec y STs según países latinoamericanos. En Brasil y Chile hubo mayor proporción de SCCmec-IIa junto al ST105. En Argentina y Paraguay se evidenció mayor frecuencia de SCCmec-IVc con el ST30, mientras que Ecuador, Colombia y Cuba presentaron el genotipo ST8-SCCmec-IVc. Además el llamado clon Chileno/Cordobés (ST5-SCCmec-Ib) se presentó en Perú y Venezuela (Fig. 2).



El SCCmec-IIa se distribuye principalmente en los ST5 y ST105, predominante en países como Brasil (55.5%) y Chile (21.6%). Su mayor frecuencia se observó en 2020, alcanzando el 31.4%, y presentó una mayor diversidad entre todos los SCCmec, según el índice de simpson (0.95). Por su parte, el SCCmec-IVc, viaja con los ST30 y ST8, fue más frecuente en 2019 (29.6%) en países como Argentina (23.2%), Paraguay (22.9%) y Colombia (18.5%) (Tabla 1).

Respecto a los factores de virulencia, más del 90% de los genomas presentaron genes codificadores de PVL (leucocidina de Pantón-Valentine), los más frecuentes fueron *LukD/E-PV* (57.2%), *LukD/E/F/S-PV+* (18.3%) y *LukF/S-PV+* (11.9%) (Tabla 2). Se evidenció que durante el 2021 la mayoría de *LukD/E-PV* se encontraban en ST105 (40%) y ST5 (34%), principalmente en Brasil y Chile en un 51.1% y 23.1% respectivamente. Además los *LukF/S-PV+*, que solo se evidenciaron el ST30, presentaron una frecuencia de 40% durante el 2019 y esta fue disminuyendo a 13% hasta el 2023 (Tabla 2).

Se evidenció que en su mayoría de las secuencias fueron tipificadas como spa-t002 (32%), predominante en los ST105 (60%) y ST5 (29%) con mayor frecuencia en Brasil (60.8%) y Chile (21.6%). Los spa-t019 (10.7%) pertenecían exclusivamente al ST30, siendo más común en el 2019 en países como Argentina y Paraguay. Por su parte, los spa-t008 (10%) fueron más frecuentes en 2020, mostrando una menor diversidad según el índice de Simpson (0,62) a comparación de los spa-t002 y spa-t019, que exhibieron índices de diversidad más alto (0.96 y 0.99 respectivamente) (Tabla 3).

Mediante la agrupación de genotipos como los CC, SCCmec, tipo de proteína spa y presencia de PVL, se evidenció una mayor frecuencia de CC5-MRSA-IIa-t002-lukD/E-PV+ (n=183/18.4%), de los cuales 101 genomas que albergaban mutaciones sinónimas en los genes *gyrA*(E88K;S84L) y *parC*(E846; S80Y) en secuencias obtenidas del 2015 al 2023 principalmente en Brasil (n=100), asimismo 72 genomas con dicho genotipo tenían mutaciones *gyrA*(S84L) *parC*(E846; S80Y), estas se obtuvieron desde 2017 al 2024 con mayor frecuencia en Chile (n=50) seguido de Brasil (n=19) (Tabla 4).

En análisis filogenético, las secuencias se agruparon en 2 clados principales. El primero incluyó al ST30, relacionado al SCCmec-IVc, y todas las secuencias contenían los genes *lukF/S*. El segundo clado se dividió en 2 subclados, de los cuales el segundo, más representativo, se subdividió en 4 ramas principales (ST5, ST8, ST105 y ST239). Observamos que ST8 y ST239 comparten una rama de origen en común, ST8 contiene en su mayoría al SCCmec-IVc y genes *lukD/E*, *lukF/S* y el ST239 contiene SCCmec-IIIa y genes *lukD/E*. En relación a los clados ST5 y ST105 se observa que forman parte de una misma rama presentando características similares, además se evidenció que todas las cepas ST105 siguieron el patrón SCCmec-IIa-*lukD/E-PV+* y en su mayoría tenían genes COMER. El clado ST5 fue el predominante y aquel con mayor diversidad de SCCmec, la mayoría de secuencias siguieron el patrón de ST5-SCCmec-IIa-*lukD/E-PV+*, además se evidenció la presencia del SCCmec-Ib con ausencia de genes COMER. Se encontraron los genes *mer* y *cop*, que codifican elementos genéticos COMER en el 75% de los genomas.

Sin embargo, no se evidenció la presencia de genes codificadores de ACME en ninguna de las secuencias.

Los genes de resistencia a tetraciclinas *tet(38)* estuvieron presentes en el 98% de las secuencias, seguido de los genes *blaI*, *blaR1*, *blaZ* (89%,74%,66% respectivamente). Estos genes se caracterizan por conferir resistencia a betalactámicos, reportándose con mayor frecuencia en Brasil, durante el periodo del 2020 donde se registró un alto reporte de estos 3 genes (19.6%, 20.2%, 23.4% respectivamente). Además se mostró al gen *erm(A)* como mecanismo de resistencia a macrólidos y lincosamidas en un 44% de secuencias. (Tabla5).

## V. DISCUSIÓN

En Latinoamérica, identificamos al clon CC5-ST105-IIa-t002 como el predominante con una prevalencia del 18.4% entre 2015-2024. En 1998, el clon hizo su primera aparición en Suiza y su frecuencia fue de 0 a 32% hasta el año 2004, diferenciándose del clon NewYork/Japonés (ST5-SCCmecII) por una mutación en una base del alelo *yqiL* (34). En Austria se reporta un aumento de 37% desde sus primeros reportes en 2002 hasta el 2012 (35). Estudios realizados en 2009 en Pensilvania, USA, reportaron al clon CC5-ST105-IIa-t002 como el segundo más frecuente con 22.4% (19), posteriormente en Nueva York, en el año 2014, se reporta un brote intrahospitalario de la cepa en neonatos. En Latinoamérica se estima que la expansión del clon inicia el año 2009 en Brasil, donde recibe el nombre de Río de Janeiro (RdJ), hasta 2017 presentó una frecuencia de 41.9% en muestras sanguíneas (36).

Identificamos que el 21.3% de cepas RdJ provenientes de Brasil y Chile fueron multidrogoresistentes. Estudios previos realizados New Hampshire, USA reportan que dicho clon principalmente presentaba genes *aadD*, *ant(9)-Ia* y *ermA*, que otorgan resistencia a kanamicina, aminoglucósidos y eritromicina respectivamente (37). Sin embargo en nuestros hallazgos se evidencia que las cepas RdJ de Chile no presentaron genes *APH(3')-III*, *aac(6')* que confieren resistencia a aminoglucósidos, por otro lado, si se presentaron en cepas ChC. Esto sugiere que los genomas provenientes de dicho país podrían presentar mutaciones silenciosas o pérdida de transposones debido a que dichos genes se encuentran en el transposón y Tn3854.

El clon Chileno/Cordobés (ChC/CC5-SCCmec-I) se presentó en 3.2% de genomas, la mayoría de cepas provenientes de 2014. Un estudio multicéntrico realizado en EE.UU

estima que dicho clon se originó en la década de 1970 en Chile (38). El clon hace su primera aparición en Europa a inicios del año 2000 con 63 aislados en un hospital Alemán, posteriormente disminuye a un 2.3% hasta 2010 (39), adicionalmente en Chile reportó que la frecuencia de ChC disminuyó en un 38% según reportes del 2000 al 2016 (27). Posteriormente, en Perú del 2017-2019 se reportó que la frecuencia del clon fue 70%, sin embargo en dicho estudio se hizo la genotipificación a las cepas MRSA por PCR (40). Esta discrepancia en los resultados podría explicarse por la menor sensibilidad de los métodos moleculares utilizados, como la PCR, en comparación con técnicas más avanzadas como la secuenciación del genoma completo (WGS). En Perú, a pesar de la alta prevalencia (58%) de MRSA en entornos hospitalarios hasta el 2017 (25), aún no se han llevado a cabo investigaciones detalladas basadas en herramientas genómicas, lo que deja su epidemiología molecular como un área poco explorada y en gran parte desconocida. Además, el éxito del clon RdJ puede deberse a que los SCCmec-IIa presentan una mayor diversidad genómica permitiendo su adaptabilidad y mayor supervivencia, a comparación del SCCmec-Ib que con el paso del tiempo está siendo desplazado.

Se identificó al clon CC30-SCCmec-IVc, portador del spa t019, como el segundo más frecuente, con prevalencias del 3,4% en Argentina y del 3,2% en Paraguay. Su primera observación se remonta a finales del siglo XX en inmigrantes de Nueva Zelanda, sin registros de tasas de mortalidad. Este clon CA-MRSA, conocido principalmente como el Clon del Pacífico Suroeste o USA1100, ha sido reportado en Sudamérica, Asia, Europa y EE. UU. (43,44) Desde su primer reporte en Latinoamérica, en Uruguay a finales de 2001, CC30-SCCmec-IV siendo analizado

por PCR tradicional mostró un incremento en los casos entre 2002 y 2003, siendo responsable de importantes brotes y vinculado a altas tasas de mortalidad, especialmente en adultos (>39 años) hospitalizados que desarrollaron bacteriemia representando 6.25%. Aunque originalmente dicho clon fue asociado a infecciones asociadas a la comunidad, ha logrado establecerse en hospitales, dada su capacidad de diseminación (45-47). Respectivamente, el genotipo CC30-SCCmec-IVc mediante PCR-multiplex asociado al spa t019 apareció en Argentina tanto en infecciones por CA-MRSA y HA-MRSA, presentándose inicialmente con una baja frecuencia en el 2004, pero con un aumento gradual durante el periodo 2005-2008 (48). Posteriormente, entre el 2009-2011 se observó en el mismo país un incremento del 70% en su prevalencia dentro del entorno hospitalario generando una preocupación para el sistema de salud. (49,50). Por su parte, un estudio en Paraguay mediante PCR tradicional reportó la presencia del clon CC30-SCCmec-IV, con el tipo de spa t019 como el más frecuente, en cuatro centros médicos de referencia. Entre 2009 y 2010, estos aislamientos, obtenidos de niños menores de 16 años, mostraron una prevalencia del 54%, la cual aumentó al 65% entre 2012 y 2013 (51,52).

La mayoría de estudios sobre este clon lo identifican como CC30-SCCmec-IV, ya que utilizan el método tradicional de tipificación de SCCmec mediante PCR. Sin embargo, en 2002 se introdujo un nuevo método de PCR múltiplex, que permite detectar subtipos de SCCmec y proporciona información más detallada para comprender mejor la epidemiología de los brotes clonales de CA-MRSA. Gracias a este avance, el clon comenzó a denominarse CC30-SCCmec-IVc, como se presenta en este estudio. Aun así, es razonable suponer que se trata de un mismo clon. (53,54)

En Latinoamérica, el clon USA300 (CC8-SCCmecIVa-t008) está siendo desplazado por el clon Rdj (CC5-ST105-SCCmecIIa-t002). Las diferencias entre los tipos de SCCmec afectan su complejidad de traslado y su capacidad para diseminarse entre cepas y especies bacterianas. Esto se debe principalmente al tamaño del cassette, su composición genética y los mecanismos moleculares que facilitan su integración y escisión en el genoma bacteriano (ver anexo 6)

Según nuestros datos, el USA300 representó solo el 2.6% de los aislamientos, la mayoría provenientes de Brasil. Este clon, considerado uno de los CA-MRSA más agresivos debido a la versatilidad de sus factores de virulencia como los PVL ha sido reportado con frecuencia en los últimos 20 años en países del norte de Sudamérica, así como en Asia, Europa y EE. UU. (55) Estudios previos realizados en Bélgica, entre 2006 y 2019, informaron que USA300 representó el 12% de cepas comunitarias y el 30% de ellas tenía genes codificadores de PVL (56). En Japón un estudio del 2018 al 2021 reporta que el 90% de sus aislados fueron PVL positivos, en su mayoría eran USA300 y cepas con SCCmecV que en son observados generalmente en entornos comunitarios (57). Asimismo, un estudio realizado en China (2022) indicó tasas de PVL positivos en cepas CA-MRSA (53.1%) y HA-MRSA (35.7%), sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los aislamientos ( $p=0.142$ ) (58). En nuestro estudio se evidenció que más del 90% de las secuencias analizadas, entre CA-MRSA y HA-MRSA fueron PVL positivas, de tal modo evidenciamos que los genes luk codificadores de la toxina PVL, se han expandido a entornos hospitalarios, hecho que genera preocupación debido a que la presencia de dicho factor de virulencia se relaciona a un alto riesgo patogénico,

además se sugiere que el PVL ya no deben ser considerado un marcador específico de cepas comunitarias.

Con respecto a la tipificación de la proteína spa, hubo mayor frecuencia de spa-t002 en el CC5: ST105 (60%) y ST5 (29%), resultados similares se encontraron en Japón, donde la mayoría de cepas CC5 (23/27) poseían el spa-t002 (41). Además, en China se evidenció que el 28% de cepas CC5 presentaron el genotipo SCCmec-II con spa-t002 (42). Un estudio multicéntrico en Europa reportan el predominio de spa-t002 (86,9%) en sus aislados CC5/ST5, sin embargo estos tenían el SCCmec-IVc. Con ello evidenciamos que las proteínas spa están estrechamente relacionadas a los complejos clonales de *S. aureus*, esto independientemente del espacio geográfico. Asimismo los SCCmec y las spa no tienen una relación directa aunque ambos pueden compartir linajes clonales.

La presencia de genes que constituían COMER, considerando un elemento presente sólo en cepas Latinoamericanas, fue de un 75%, asimismo no reportamos ningún gen codificador de ACME. Estos hallazgos, coinciden con la investigación de Planeta y cols (59) donde relaciona los aislados de América del Norte con la adquisición del elemento móvil catabólico de arginina (ACME) y los aislados de América del Sur con la adquisición del elemento móvil de resistencia al cobre y al mercurio (COMER), en su estudio lo más resaltante fue que el 47% de sus aislados contenían los genes de ACME y pertenecían a países de América del Norte. De tal manera se puede designar a aquellos elementos como marcadores de cepas Latinoamericanas y Norteamericanas.



Aunque la genómica nos ha ayudado a ampliar y comprender más la epidemiología de las cepas MRSA, los factores que ayudan al éxito de ciertos clones en comparación de otros aún son inciertos, sin embargo, se sugiere que la dominancia de ciertos complejos en la región se debe a las adaptaciones genéticas y la variabilidad genética del hospedero, además de factores demográficos propios de cada país y sus prácticas sanitarias.

## **LIMITACIONES**

- Durante la búsqueda de secuencias en el periodo delimitado, hubo años en los que no se publicaron genomas. Identificamos que la mayoría de secuencias se registraron durante ciertos periodos a partir del 2013 y se concentraron en algunos países como Brasil, Chile y Argentina, esto podría influir en la representatividad de los clones dominantes en la región, no obstante optamos por estrategias de selección en el muestreo para controlar los posibles sesgos.
- La falta de datos clínicos puede ser otra limitación ya que con ellos podríamos realizar la asociación entre los clones con el foco de infección, sexo y grupo etario para tener reportes epidemiológicos más completos.
- Durante nuestro análisis, varios estudios de referencia destacaron las limitaciones de la PCR convencional que emplearon para identificar los tipos y subtipos de SCCmec. Estas limitaciones pudieron haber comprometido una visión amplia y precisa del análisis del cassette cromosómico en SARM, generando así un sesgo en los resultados.

## VI. CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio pone en evidencia que el genotipo CC5-ST105-IIa-t002 conocido como “Rdj” sigue circulando con una alta frecuencia en Latinoamérica hasta mayo del 2024. Asimismo, se observaron diferentes tipos de SCCmec demostrando la variedad según el ámbito a nivel hospitalario o de la comunidad.

- El complejo clonal predominante en latinoamérica es el CC5 que contiene a los ST105 y ST5
- Se evidenció que los genes que confieren resistencia a tetraciclinas, fosfomicina y betalactámicos se encontraron en más del 50% de las secuencias pertenecientes al CC5.
- Los genes de mutación *gyrA* y *parC* que confieren resistencia a fluoroquinolonas estuvieron presentes en alrededor del 90% de los genomas que portaban el clon de Río de Janeiro (Rdj) encontrándose en países como Brasil y Chile.
- Las toxinas PVL se presentaron en más del 90% de secuencias entre CA-MRSA y HA-MRSA, concluyendo que ya no deben ser consideradas como marcadores únicos de cepas comunitarias.
- El CC5-SCCmecIIa presentó con mayor frecuencia en Brasil y Chile en el periodo de 2014 - 2024
- Según el análisis filogenético se concluyó que las secuencias se agruparon en dos clados principales, el principal contenía los CC5 y CC8.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervantes-García E, García-González R, María Salazar-Schettino P. Características generales del *Staphylococcus aureus*. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab. [Internet].2014 [consultado 13 Jun 2024] ;Vol. 61. Available from: [www.medigraphic.com/patologiaclinica](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica)[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
2. Camarena JJ, Sánchez R. INFECCIÓN POR *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A METICILINA.Valencia, España. [Internet]. 2000 [Consultado 15 Jun 2024] Disponible en: (PDF) INFECCIÓN POR *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A METICILINA
3. Mantilla-Durán L, Buitrago-Anaya E, Guerrero-Gómez C, Navarro-Mejía YA, Alvarado-Socarrás JL. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina adquirida en la comunidad en niños. Una realidad inocultable. Reporte de casos. Salud UIS.[Internet]. 2021 [consultado 17 Jun 2024];53(1). Disponible:  
<https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/10910>
4. Bassetti M, Righi E, Del Giacomo P, Sartor A, Ansaldi F, Trucchi C, et al. Predictors of Mortality with *Staphylococcus Aureus* Bacteremia in Elderly Adults. J Am Geriatr Soc.[Internet]. 2018 [consultado 17 Jun 2024]. Disponible en:  
<https://genomebiology.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13059-017-1252-9.pdf>

5. Bai AD, Lo CKL, Komorowski AS, Suresh M, Guo K, Garg A, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. CMI. [Internet]. 2022. [Consultado 17 Jun 2024] Vol. 28: 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.03.015>
6. Organización Mundial de la Salud. Resistencia de antimicrobianos [Internet]. 2021.[Consultado 2024 Jun 20] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
7. Harkins CP, Pichon B, Doumith M, Parkhill J, Westh H, Tomasz A, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. Genome Biol.[Internet]. 2017 [consultado 20 Jun 2024] 18(1). Disponible en: <https://genomebiology.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13059-017-1252-9.pdf>
8. Aguayo-Reyes A, Quezada-Aguiluz M, Mella S, Riedel G, Opazo-Capurro A, Bello-Toledo H, et al. Bases moleculares de la resistencia a meticilina en Staphylococcus aureus. Rev Chil Infectol. [Internet]. 2018 [consultado 20 Jun 2024]; 35(1). Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182018000100007](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000100007)
9. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: an overview of basic and clinical research. Nature Reviews Microbiology. [Internet]. 2019

[consultado 21 Jun 2024]. Vol. 17. Disponible en: 10.1038/s41579-018-0147-4

10. Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome mec integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. [Internet] 2001 [consultado 21 Jun 2024] 45(5). Disponible en: 10.1128/AAC.45.5.1323-1336.2001
11. Uehara Y. Current Status of Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec). *Antibiotics*. [Internet] 2022 [onsultado 22 Jun 2024] 11 (1), 86; <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010086>
12. Zhou W, Li X, Shi L, Wang HH, Yan H. Novel SCCmec type XII methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates identified from a swine production and processing chain. *Vet Microbiol*. [Internet] 2018 [consultado 22 Jun 2024] 225. Disponible en: 10.1016/j.vetmic.2018.09.007
13. Motamedi H, Abadi SSR, Moosavian SM, Torabi M. The association of Panton-Valentine leukocidin and *mecA* genes in methicillin-resistant *staphylococcus aureus* isolates from patients referred to educational hospitals in Ahvaz, Iran. *Jundishapur J Microbiol*. [Internet] 2015 [consultado 22 Jun 2024] 8(8). Disponible en: <https://doi.org/10.5812/jjm.22021v2>
14. Jiménez Quiceno Judy Natalia, Correa Ochoa Margarita María. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: bases moleculares de la resistencia, epidemiología y tipificación. *Iatreia* [Internet]. 2009 [consultado 16 Jun 2024] ; 22( 2 ): 147-158. Disponible en:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932009000200006&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932009000200006&lng=en).

15. Bianco CM, Moustafa AM, O'Brien K, Martin MA, Read TD, Kreiswirth BN, et al. Pre-epidemic evolution of the MRSA USA300 clade and a molecular key for classification. *Front Cell Infect Microbiol*. [Internet] 2023 [consultado 22 Jun 2024] 1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1081070>
16. Glaser P, Martins-Simões P, Villain A, Barbier M, Tristan A, Bouchier C, et al. Demography and intercontinental spread of the USA300 community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineage. *MBio*. [Internet] 2016 [consultado 23 Jun 2024] 7(1). Disponible en: [10.1128/mBio.02183-15](https://doi.org/10.1128/mBio.02183-15)
17. Argudín, M.A., Deplano, A., Nonhoff, C. *et al.* Epidemiology of the *Staphylococcus aureus* CA-MRSA USA300 in Belgium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. [Internet] 2021 [consultado 23 Jun 2024] 40, 2335–2347. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04286-3>
18. Chatterjee SS, Otto M. Improved understanding of factors driving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic waves. *Clin Epidemiol*. [Internet] 2013 [consultado 23 Jun 2024] 5(1):205–17. Disponible en: [10.2147/CLEP.S37071](https://doi.org/10.2147/CLEP.S37071)
19. Bianco CM, Moustafa AM, O'Brien K, et al. Pre-epidemic evolution of the MRSA USA300 clade and a molecular key for classification. *Front Cell Infect*

- Microbiol.*[Internet] 2023 [consultado 23 Jun 2024] 13:1081070. Disponible en: doi:10.3389/fcimb.2023.1081070
20. Shokrollahi P, Hasani A, Aghazadeh M, Memar MY, Hasani A, Zaree M, et al. Contribution of Arginine Catabolic Mobile Element and Copper and Mercury Resistance Element in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Vantage Point. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* [Internet] 2022 [consultado 23 Jun 2024] Disponible en: 10.1155/2022/9916255
21. Verghese B, Iii NDS, Dudley EG, Knabel SJ. *Infection , Genetics and Evolution* A combined multi-virulence-locus sequence typing and *Staphylococcal* Cassette Chromosome *mec* typing scheme possesses enhanced discriminatory power for genotyping MRSA. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2012 [consultado 23 Jun 2024] 12(8):1816–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2012.07.026>
22. Wang M, Zheng Y, Mediavilla JR, Chen L, Kreiswirth BN, Song Y, et al. Hospital dissemination of *tst-1*-positive clonal complex 5 (CC5) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol.* [Internet] 2017 [consultado 24 Jun 2024] Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00101>
23. Jiménez JN, Ocampo AM, Vanegas JM, Rodríguez EA, Mediavilla JR, Chen L, et al. CC8 MRSA strains harboring SCC*mec* type IVc are predominant in Colombian hospitals. *PLoS One.* [Internet] 2012 [consultado 24 Jun 2024];7(6) Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038576>

24. Fred C. Tenover, Richard V. Goering, Cepa USA300 de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina : origen y epidemiología, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. [Internet] 2009 [consultado 24 Jun 2024] vol 64(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkp241>
25. Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Panesso D, et al. A prospective cohort multicenter study of molecular epidemiology and phylogenomics of *Staphylococcus aureus* bacteremia in nine Latin American countries. *Antimicrob Agents Chemother.*[Internet] 2017 [consultado 24 Jun 2024] ;61(10). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.00816-17>
26. Cabrejos-Hirashima L, Vives-Kufof C, Inga-Salazar J, Astocondor L, Hinostroza N, García C. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente adquirido en la comunidad en un hospital de tercer nivel en Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* [Internet] 2021 [consultado 24 Jun 2024] ;38(2). Disponible en: [10.17843/rpmesp.2021.382.6867](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6867)
27. Martínez JRW, Planet PJ, Spencer-Sandino M, Rivas L, Díaz L, Moustafa AM, et al. Dynamics of the MRSA Population in a Chilean Hospital: a Phylogenomic Analysis (2000–2016). *Microbiol Spectr.* [Internet] 2023 [consultado 25 Jun 2024];11(4):1–11. Disponible en: [10.1101/2023.02.06.526811](https://doi.org/10.1101/2023.02.06.526811)
28. Di Gregorio S, Haim MS, Vielma Vallenilla J, Cohen V, Rago L, Gulone L, et al. Genomic Epidemiology of CC30 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains from Argentina Reveals Four Major Clades with Distinctive



- Genetic Features. *mSphere*. [Internet] 2021 [consultado 25 Jun 2024];6(2).  
Disponible en: [10.1128/mSphere.01297-20](https://doi.org/10.1128/mSphere.01297-20)
29. Challagundla L, Reyes J, Rafiqullah I, Sordelli DO, Echaniz-Aviles G, Velazquez-Meza ME, et al. Phylogenomic classification and the evolution of Clonal complex 5 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Western Hemisphere. *Front Microbiol*. [Internet] 2018 [consultado 25 Jun 2024];9(8).  
Disponible en: [10.3389/fmicb.2018.01901](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01901)
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. 'n PRISMA 2020 : una guía actualizada para la publicación de Declaración revisiones sistema. [Internet] 2021 [consultado 26 Jun 2024];74(9):790–9.  
Disponible en: doi: [10.1186/s13643-021-01626-4](https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4)
31. Fernández-Sánchez H, K K, Enríquez-Hernández CB. Scoping Reviews as a methodology for scientific knowledge synthesis. *Enfermería Univ*. [Internet] 2020 [consultado 27 Jun 2024];17(1):87–94. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7299867>
32. Chen S, Zhou Y, Chen Y, Gu J. Fastp: An ultra-fast all-in-one FASTQ preprocessor. In: *Bioinformatics*. Oxford University Press; [Internet] 2018.[consultado 27 Jun 2024] p. i884–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423086/>
33. Bankevich A, Nurk S, Antipov D, Gurevich AA, Dvorkin M, Kulikov AS, et al. SPAdes: A new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J Comput Biol*. [Internet] 2012 May 1 .[consultado 01

Jul 2024] ;19(5):455–77. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342519/>

34. Blanc DS, Petignat C, Wenger A, Kuhn G, Vallet Y, Fracheboud D, et al. Changing molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a small geographic area over an eight-year period. *J Clin Microbiol.* [Internet] 2007 [consultado 01 Jul 2024] ;45(11):3729–36. Disponible en: 10.1128/JCM.00511-07
35. Zarfel G, Luxner J, Folli B, Leitner E, Feierl G, Kittinger C, et al. Increase of genetic diversity and clonal replacement of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in South-East Austria. *MDPI* [Internet] 2016 [consultado 01 Jul 2024]; 1–6. Disponible en: 10.3390/ijerph15030479
36. Viana A, Nunes Botelho A, Moustafa AM, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos y resistente a la meticilina asociado con bacteriemia y evasión de monocitos, Río de Janeiro, Brasil. *Emerging Infectious Diseases* . [Internet] 2021 .[consultado 02 Jul 2024] ;27(11):2825-2835. Disponible en: doi:10.3201/eid2711.210097.
37. Smith JT, Eckhardt EM, Hansel NB, Eliato TR, Martin IW, Andam CP. Genomic epidemiology of methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* from bloodstream infections. *BMC Infect Dis.* [Internet] 2021 [consultado 02 Jul 2024] ;21(1):1–14. Disponible en: 10.1186/s12879-021-06293-3
38. Challagundla L, Reyes J, Rafiqullah I, Sordelli DO, Echaniz-Aviles G, Velazquez-Meza ME, et al. Phylogenomic classification and the evolution of

Clonal complex 5 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Western Hemisphere. *Front Microbiol.* [Internet] 2018 [consultado 03 Jul 2024] ; 9(8). Disponible en: [10.3389/fmicb.2018.01901](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01901)

39. Albrecht N, Jatzwauk L, Slickers P, Ehricht R, Monecke S. Clonal replacement of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a German University Hospital over a period of eleven years. *PLoS One.* [Internet] 2011 [consultado 04 Jul 2024] ;6(11). Disponible en: [doi 10.1371/journal.pone.0028189](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028189)
40. García C, Hinostroza N, Gordillo V, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections in Hospitalized Patients in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* [Internet] 2023 [consultado 05 Jul 2024] ;109(5):1118-1121. Disponible en: [doi:10.4269/ajtmh.23-0054](https://doi.org/10.4269/ajtmh.23-0054)
41. Ogura K, Kaji D, Sasaki M, Otsuka Y, Takemoto N, Miyoshi-Akiyama T, et al. Predominance of ST8 and CC1/spa-t1784 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Japan and their genomic characteristics. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet] 2022 [consultado 05 Jul 2024] ;28:195–202. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.01.011>
42. Wang M, Zheng Y, Mediavilla JR, Chen L, Kreiswirth BN, Song Y, et al. Hospital dissemination of *tst-1*-positive clonal complex 5 (CC5) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol.* [Internet] 2017 [consultado 06 Jul 2024];7(MAR):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00101>

43. Monecke S, Coombs G, Shore AC, Coleman DC, Akpaka P, Borg M, et al. A field guide to pandemic, epidemic and sporadic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. PLoS One.[Internet] 2011 [consultado 06 Jul 2024];6(4). Disponible en: doi: 10.1371/journal.pone.0017936
44. Chen CJ, Huang YC. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Asia. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2014 [consultado 07 Jul 2024];20(7):605–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12705>
45. Benoit SR, Estivariz C, Mogdasy C, Pedreira W, Galiana A, Galiana A, et al. Community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as potential cause of healthcare-associated infections, Uruguay, 2002-2004. Emerg Infect Dis. [Internet] 2008 [consultado 09 Jul 2024];14(8):1216–23. Disponible en: doi: 10.3201/eid1408.071183
46. Ma X, Galiana A, Pedreira W, et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad, Uruguay. *Enfermedades Infecciosas Emergentes*. [Internet] 2005 [consultado 09 Jul 2024];11(6):973-976. Disponible en: doi:10.3201/eid1106.041059.
47. Davis SL, Rybak MJ, Amjad M, Kaatz GW, McKinnon PS. Characteristics of patients with healthcare-associated infection due to SCCmec type IV methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. [Internet] 2006 [consultado 10 Jul 2024];27(10):1025-1031. Disponible en: doi:10.1086/507918.

48. Sola C, Paganini H, Egea AL, Moyano AJ, Garnero A, Kevric I, et al. Spread of epidemic MRSA-ST5-IV clone encoding PVL as a major cause of community onset staphylococcal infections in Argentinean children. *PLoS One*. [Internet] 2012 [consultado 11 Jul 2024];7(1). Disponible en: doi:10.1371/journal.pone.0030487
49. Egea AL, Gagetti P, Lamberghini R, et al. New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina. *Int J Med Microbiol*. [Internet] 2014 [consultado 12 Jul 2024];304(8):1086-1099. Disponible en: doi:10.1016/j.ijmm.2014.08.002
50. López Furst MJ, de Vedia L, Fernández S, et al. Prospective multicenter study of community-associated skin and skin structure infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Buenos Aires, Argentina. *PLoS One*. [Internet] 2013 [consultado 12 Jul 2024];8(11):e78303. Disponible en: doi:10.1371/journal.pone.0078303
51. Rodriguez F, Salinas C, Fernandez S, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) clones from Paraguayan children. *J Infect Dev Ctries*. [Internet] 2020 [consultado 13 Jul 2024];14(3):290-297. Disponible en: doi:10.3855/jidc.12108
52. Guillén R, Salinas C, Mendoza-Álvarez A, Rubio Rodríguez LA, Díaz-de Usera A, Lorenzo-Salazar JM, et al. Genomic epidemiology of the primary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones causing invasive infections

- in Paraguayan children . *Microbiol Spectr.* [Internet] 2024 [consultado 15 Jul 2024];12(4). Disponible en: [10.1128/espectro.03012-23](https://doi.org/10.1128/espectro.03012-23).
53. Oliveira DC, de Lencastre H. Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the mec element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* [Internet] 2002 [consultado 20 Jul 2024];46(7):2155-2161. Disponible en: [doi:10.1128/AAC.46.7.2155-2161.2002](https://doi.org/10.1128/AAC.46.7.2155-2161.2002)
54. McClure-Warnier JA, Conly JM, Zhang K. Multiplex PCR assay for typing of staphylococcal cassette Chromosome mec types I to V in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Vis Exp.* [Internet] 2013 [consultado 22 Jul 2024];43(79):5026–33. Disponible en: [10.3791/50779](https://doi.org/10.3791/50779)
55. Carrel M, Perencevich EN, David MZ. USA300 *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, Estados Unidos, 2000-2013. *Emerging Infectious Diseases.* [Internet] 2015 [consultado 28 Jul 2024];21(11):1973-1980. Disponible en: [doi:10.3201/eid2111.150452](https://doi.org/10.3201/eid2111.150452)
56. Argudín, MA, Deplano, A., Nonhoff, C. et al. Epidemiología del *Staphylococcus aureus* CA-MRSA USA300 en Bélgica. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet] 2021 [consultado 30 Jul 2024] 40 , 2335–2347. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04286-3>
57. Kaneko H, Kanai M, Saito T, et al. Significant increase in the prevalence of Pantón-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, particularly the USA300 variant  $\Psi$ USA300, in the Japanese

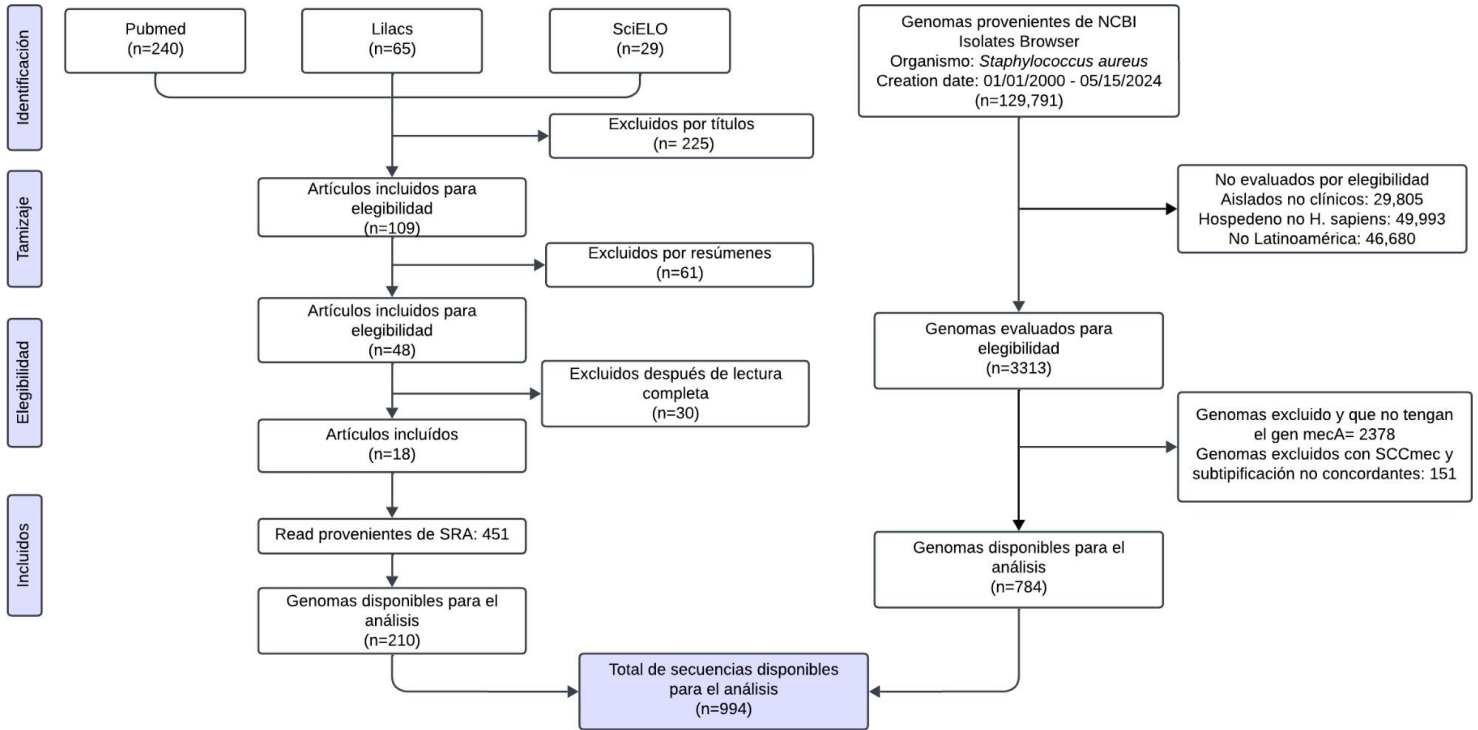
community. *Microbiol Spectr.* [Internet] 2023 [consultado 31 Jul 2024] ;11(6):e0124823. Disponible en: doi:10.1128/spectrum.01248-23

58. Zhao R, Wang X, Wang X, et al. Molecular characterization and virulence gene profiling of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with bloodstream infections in southern China. *Front Microbiol.* [Internet] 2022 [consultado 11 Agosto 2024] ;13:1008052. Disponible en: doi:10.3389/fmicb.2022.1008052

59. Planet PJ, Diaz L, Kolokotronis S, Narechania A, Reyes J, Xing G, et al. Parallel Epidemics of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* USA300 Infection in North and South America.[Internet] 2015 [consultado 03 Agosto 2024] ;212. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/43709451>

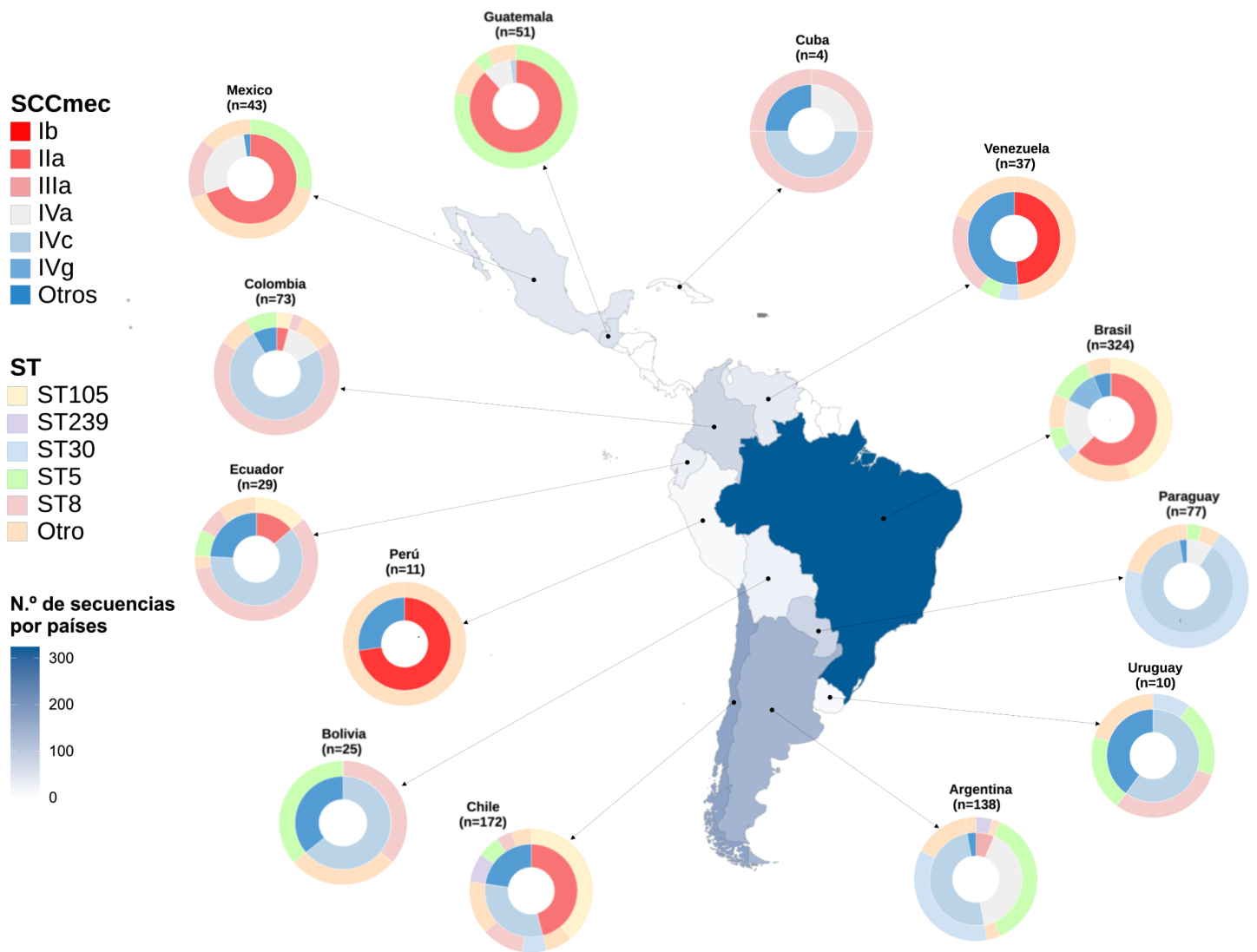
## IX. TABLAS Y FIGURAS

**Figura 1:** Gráfico de Strobe para búsqueda de artículos originales que reportaron secuencias de genoma completo de *Staphylococcus aureus* y búsqueda de secuencias por NCBI Isolates Browser, SRA.

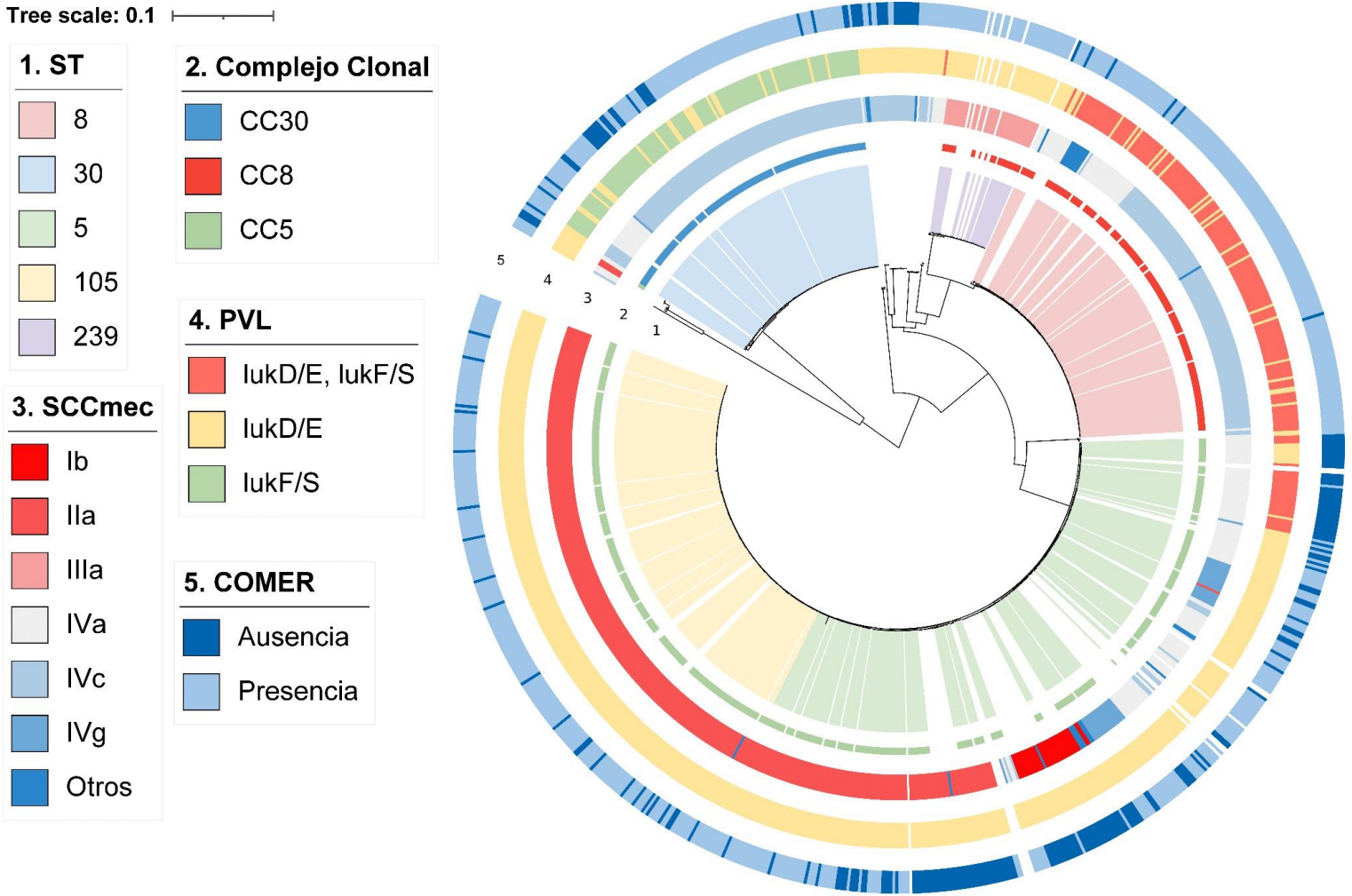




**Figura 2: Identificación de SCCmec y ST's según su distribución en Latinoamérica**



**Figura 3:** Filogenia de MRSA en Latinoamérica, según STs, SCCmec, PVL y COMER



**Tabla 1:** Distribución del marcador molecular SCCmec según el ST en países de Latinoamérica.

Tipos	Número total de aislados (%)	Número de STs (ST's con aislados > 10%)	Países	Índice de Simpson	Reportes según años [Años con frecuencia >10%]
Ib	32 (3,2%)	1 (ST5, 100%)	Venezuela (56,2%) Perú (25,0%) Bolivia (12,5%)	0.83	<b>2014- 2019</b> [2014 (81,2%); 2019 (18,8%)]
Ila	366 (36,8%)	12 (ST5,62%; ST105,29%)	Brasil (55,5%) Chile (21,6%) Guatemala (12,3%)	0.95	<b>2013-2024</b> [2020 (31,4%); 2021 (26,0%)]
IIla	43 (4,3%)	4 (ST239, 91%)	Brasil (32,6%) Chile (32,6%) Argentina (20,9%)	0.89	<b>2013 - 2023</b> [2020 (11,6%)]
IVa	181 (18,2%)	18 (ST5, 88%; ST8,11%)	Brasil (34,3%) Argentina (30,9%)	0.94	<b>2013-2024</b> [2021 (23,2%); 2019 (21,5%); 2020 (10,5%)]
IVc	297 (29,9%)	15 (ST30, 41%; ST8, 40%)	Argentina (23,2%) Paraguay (22,9%) Colombia (18,5%) Chile (18,2%)	0.91	<b>2014 - 2024</b> [2019 (29,6%); 2023 (20,5%); 2022 (18,9%); 2020 (10,8%)]
IVg	43 (4,3%)	4 (ST5, 90%)	Brasil (90,7%)	0.33	<b>2017 - 2023</b> [2021 (62,8%); 2020 (11,6%)]

**Tabla 2:** Distribución del marcador molecular PVL según el ST en países de Latinoamérica.

Tipos	Número total de aislados (%)	Número de STs (ST's con aislados > 10%)	Países	Índice de Simpson	Reportes según años [Años con frecuencia >10%]
LukD/E	569 (57,2%)	32 (ST105, 40%; ST5,34%)	Brasil (51,1%) Chile (23,1%)	0.97	<b>2013 - 2024</b> [2021 (27,2%); 2023 (23,1%); 2020 (21,4%)]
LukF/S	119 (11,9%)	3 (ST30, 98%)	Paraguay (39,1%) Argentina (35,7%) Brasil (11,3%)	0.99	<b>2015 - 2023</b> [2019 (40,9%); 2022 (28,7%); 2023 (13,0%)]
LukE	59 (5,9%)	4 (ST5,75%; ST105,7%)	Guatemala (72,2%) Brasil (13,0%)	0.85	<b>2017 - 2023</b> [2020 (53,7%); 2018 (20,4%)]
LukD/E- LukF/S	182 (18,3)	11 (ST8,74%; ST5,16%)	Colombia (25,1%) Argentina (20,0%) Chile (16,0%) Ecuador (10,3%)	0.87	<b>2014 - 2024</b> [2023 (22,9%); 2019 (17,7%); 2017 (13,1%)]

**Tabla 3: Distribución del marcador molecular spa según el ST en países de Latinoamérica.**

Tipos	Número total de aislados (%)	Número de STs (ST's con aislados > 10%)	Países	Índice de Simpson	Reportes según años [Años con frecuencia >10%]
t002	319(32%)	15(ST105, 60% ; ST5, 29%)	Brasil(60,8%); Chile(21,6%)	0.96	2014-2024 [2021(33,5%); 2020 (30,4%); 2023(21,0%)]
t539	30(3%)	2(ST5, 96%)	Brasil(96,7%)	0.81	2017-2023 [2021(46,7%); 2017(33,3%); 2020(13,3%)]
t037	30(3%)	3(ST239, 90%)	Chile(40,0%); Brasil(30,0%); Argentina(20,0%)	0.79	2015 - 2023 [2022(33,3%); 2023(30,0%); 2015(10,0%); 2017(10,0%)]
t311	32(3.2%)	1(ST5, 100%)	Argentina(93,8%)	0.97	2014-2023 [2023(53,1%); 2019(21,9%); 2020(15,6%)]
t019	106(10.7%)	1(ST30, 100%)	Paraguay(44,3%); Argentina(40,6%); Chile(10,4%)	0.99	2017 - 2023 [2019(48,1%); 2022(27,4%); 2023(16,0%)]
t008	100(10%)	4(ST8, 96%)	Colombia(33,0%) Ecuador(15,0%) Chile(12,0%)	0.62	2015 - 2024 [2020(24,0%); 2019(18,0%); 2017(16,0%); 2023(12,0%); 2015(10,0%)]
t024	26(2.6%)	2(ST8, 96%)	Colombia(38,5%), Paraguay(38,5%) Chile(15,4%)	0.04	2015 - 2023 [2022(42,3%); 2017(26,9%); 2023(19,2%)]
t045	23(2.3%)	2(ST5, 86%; ST105, 13%)	Guatemala(65,2%) Colombia(17,4%), Brasil(13,0%)	0.8	2014 - 2023 [2020(43,5%); 2018(26,1%); 2014(17,4%)]
t895	22(2.2%)	2(ST5, 64%; ST1011, 35%)	Mexico (100,00%)	0.84	2017 - 2024 [2024(45,5%); 2019(22,7%); 2020(22,7%)]

**Tabla 4:** Distribución de los genotipos más frecuentes según los genes de mutaciones en países de Latinoamérica y años.

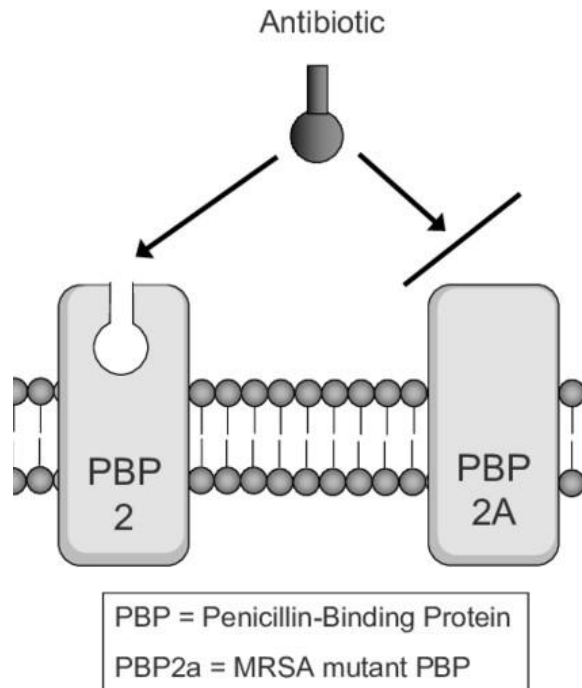
Genotipo CC/SCCmec/SpaType/Luk n (%)	Gen n(%)	Mutaciones	
		Año	País
CC5/IIa/t002/lukD-lukE 183(18.4)	gyrA(E88K; S84L) parC(E846;S80Y) 101 (55.2)	2015-2023	Brasil(n=100)
	gyrA(S84L ) parC(E846; S80Y) 72(39.3)	2017-2024	Chile(n=50) Brasil(n=19)
CC30/IVc/t019/lukF-lukS 84(8.6)	glpT(A100V; V2131) murA(D278E; E291D) 76(90.5)	2017-2023	Argentina(n=34) Paraguay(n=32) Chile(n=8)
CC8/IVc/t008/lukD lukE lukF-PV lukS-PV 66(6.6)	murA_G257D 64(96.9)	2015-2024	Colombia(n=26) Ecuador(n=12) Bolivia(n=8) Chile(n=8)

**Tabla 5: Distribución de los genes de resistencia según los ST en países de Latinoamérica.**

Gen de resistencia	Total de aislados	Número de ST's (ST's con aislados >10%)	Países	Índice de Simpson	Reportes según años [Años con frecuencia >10%]
mepA	988(98%)	47 (ST105, 22%; ST5, 25%; ST30, 14%; ST8, 16%)	Brasil (32,4%), Chile (17,3%)	0.98	2013-2024 2020 (18,6%), 2023 (19,1%), 2021 (16,9%) 2019 (15,4%)
tet(38)	986(98%)	20 (ST105, 22%; ST30, 14%; ST5, 26%; ST8, 15%)	Brasil (32,6%), Chile (17,3%), Argentina (13,9%)	0.98	2023 (19,3%), 2020 (18,4%), 2021 (17,1%), 2019 (15,4%),
fosB	950 (94%)	42 (ST8, 16%; ST30, 14%; ST5, 27%; ST105, 23%)	Brasil (32,9%), Chile (17,2%), Argentina (13,6%)	0.98	2023 (19,1%), 2020 (18,6%), 2021 (17,5%), 2019 (14,7%)
blaI	899 (89%)	48 (ST5, 23%; ST105, 23%; ST8, 16%; ST30, 15%)	Brasil(31,5%), Chile(17,8%), Argentina(13,8%)	0.98	2020(19,6%), 2023(18,4%), 2021(17,4%), 2019(16,0%)
blaR1	744 (74%)	42 (ST105, 23%; ST5, 19%; ST8, 18%; ST30, 16%)	Brasil (26,5%), Chile (18,3%), Argentina (15,6%)	0.97	2020 (20,2%), 2023 (18,7%), 2019 (18,1%), 2021 (11,3%)
blaZ	666 (66%)	39 (ST105, 29%; ST5, 25%; ST8, 21%)	Brasil (35%), Chile (19,7%), Argentina (8,8%)	0.97	2020 (23,4%), 2023 (20,00%), 2021 (17,6%), 2019 (14,00%)
erm(A)	449 (44%)	19 (ST105, 48%; ST5, 26%; ND, 11%)	Brasil (45,9%), Chile (22,0%),	0.96	2020 (27,8%), 2021 (19,6%), 2023 (19,6%)
ant(9)-Ia	445 (44%)	19 (ST105, 48%; ST5, 25%; ND, 11%)	Brasil (47,6%), Chile (21,6%),	0.96	2020 (27,2%), 2021 (22,00%), 2023 (19,1%)
mecR1	408 (40%)	16 (ST105, 54%; ST5, 24%)	Brasil (53,4%), Chile (22,8%), Guatemala (10,3%)	0.96	2020 (28,7%), 2021 (24,3%),
mecI	402(40%)	15 (ST105, 55%; ST5, 25%)	Brasil (53,0%), Chile (23,1%), Guatemala (10,4%)	0.96	2020 (28,9%), 2021 (23,6%), 2023 (21,6%)
aph(3')-IIIa	325(32%)	19 (ST105, 35%; ST5, 29%; ND, 14%)	Brasil (60,9%), Guatemala (11,7%),	0.94	2020 (31,7%), 2021 (30,5%),

## ANEXOS

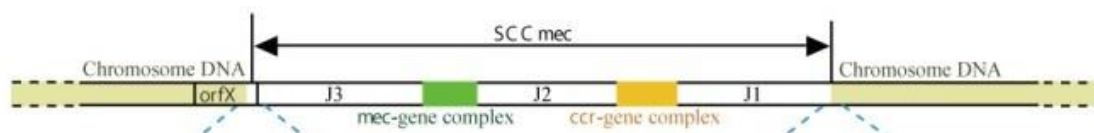
### *Anexo 1: Diagrama del mecanismo de resistencia en MRSA.*



El gen *mecA* expresa la Proteína fijadora de penicilina mutada (PBP2a), impidiendo la unión del antibiótico a su sitio activo. El microorganismo continuará proliferando debido a que la producción de peptidoglicano en la pared bacteriana no es inhibida. Fuente: Murphy, James & Walshe, Ray. Modeling Antibiotic Resistance in Bacterial Colonies Using Agent-Based Approach.[Internet] 2011 [consultado 11 Dic 2024] Disponible en: [10.1007/978-1-4419-7964-3\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7964-3_7).



**Anexo 2: Estructura del Cassette cromosómico estafilocócico (SCCmec)**

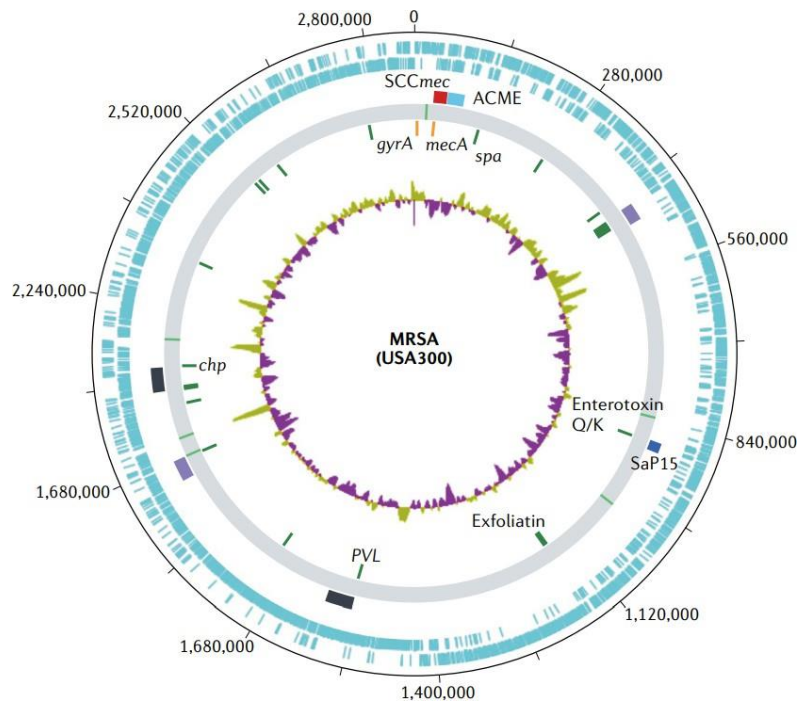


El SCCmec se integra en el extremo 3' de un marco abierto de lectura, *orfX*. El cassette está compuesto principalmente por el complejo *mec*-gen (que codifica la resistencia a la meticilina) y complejo cassette cromosoma recombinasa (*ccr*)-gen (que codifica una o dos recombinasas sitio-específicas para el movimiento del elemento) Fuente: Hiramatsu K, Ito T, Tsubakishita S, Sasaki T, Takeuchi F, Morimoto Y, Katayama Y, Matsuo M, Kuwahara-Arai K, Hishinuma T, Baba T. Genomic Basis for Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infect Chemother*. [Internet] 2013 [consultado 11 Dic 2024] ;45(2):117-36. Disponible en: doi: 10.3947/ic.2013.45.2.117.

**Anexo 3: Comparación de cepas HA-MRSA y CA-MRSA**

	HA-MRSA	CA-MRSA
Factores de riesgo	Diabetes, diálisis, hospitalización prolongada, admisión a unidad de cuidados intensivos, dispositivos médicos permanentes	Niños, atletas, soldados, uso de drogas intravenosas
Tipo de infección	Neumonía, infecciones de tracto urinario, bacteriemias, infecciones de sitio quirúrgico	Infecciones de tejido blando y piel, neumonía necrotizante
Multidrogoresistencia	Común	Raro (Usualmente solo resistencia a $\beta$ -lactámicos)
Tipo de SCCmec	SCCmecI, II y III	SCCmecIV
Producción de PVL	Raro	Frecuente (>90%)

**Anexo 4: Principales elementos genómicos en *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina**



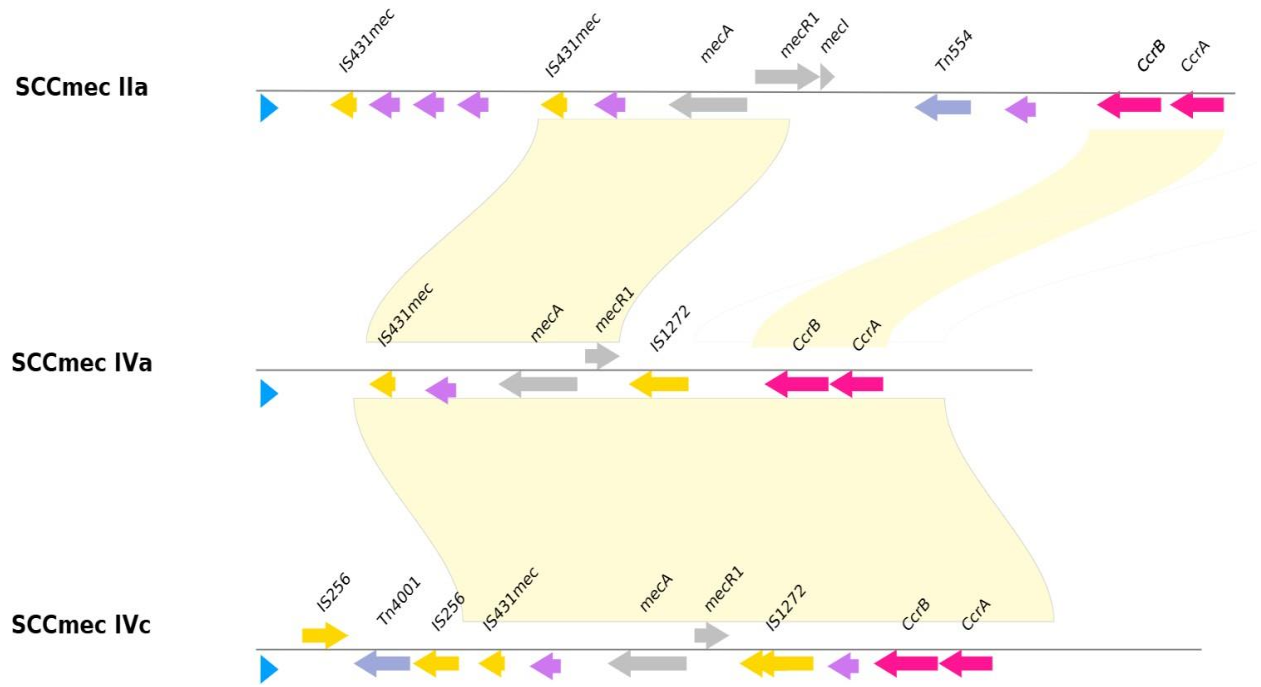
Mapa genómico representativo de USA300. La pista circular más interna (pista 1) representa el contenido del GC. Moviéndose hacia afuera, la pista 2 muestra genes de resistencia a antibióticos en naranja (*mecA*, *gyrA*) y factores de virulencia en verde (PVL). La pista 3 muestra la ubicación de los ARNt. La pista 4 muestra elementos genéticos móviles seleccionados, los casetes cromosómicos (SCCmec) en rojo, varias islas de patogenicidad en tonos de azul a través violeta y profagos en negro. Las dos pistas exteriores (5 y 6) representan secuencias de codificación en azul. Fuente: Turner, NA, Sharma-Kuinkel, BK, Maskarinec, SA *et al.* *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina : una descripción general de la investigación básica y clínica. *Nat Rev Microbiol.* [Internet] 2019 [consultado 11 Dic 2024] , 203–218. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>

*Anexo 5: Cuadro de operacionalización de variables y definiciones:*

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Tipo y escala de medición</b>
Cassettes cromosómicos	Es un elemento genético móvil que contiene genes de resistencia como el mecA	Resultados encontrados del secuenciamiento de <i>S.aureus</i> mediante SCCmec Finder 1.2	I al XIV	Cualitativa Categoría Nominal
Genes de resistencia	Genes que participan en los mecanismos de resistencia	Resultado de genes de resistencia a meticilina encontrados en el secuenciamiento mediante AMR FinderPlus junto al programa BLAST	mecA tet(38) blaZ blaI blaR1 fosB erm mecl	Cualitativa Categoría Nominal
Factores de virulencia	Habilidades adquiridas por el microorganismo para la ovación de la respuesta inmune	Resultado de factores de virulencia encontrados en el secuenciamiento mediante AMR Finderplus junto al programa BLAST	lukE lukD lukF-PV lukS-PV ACME Proteína A Estafilocócica (spa)	Cualitativa Categoría Nominal
Secuenciotipos	Definidos por las secuencias internas de siete genes housekeeping: <i>arcC</i> , <i>aroE</i> , <i>glpF</i> , <i>gmk</i> , <i>pta</i> , <i>tpi</i> e <i>yqiL</i> .	Se determina mediante Multilocus Sequence Typing (MLST) de siete genes	ST105 ST8 ST5 ST30	Cualitativa Categoría Nominal
Complejos clonales	Grupos de secuenciotipos relacionados entre sí	Resultado del agrupamiento de los secuenciotipos encontrados	CC5 CC30 CC8	Cualitativa Categoría Nominal
Sitio de infección	Lugar de origen de la infección causada por el agente patógeno.	Dato del área corporal donde se reporta la infección publicado en los metadatos de los genomas.	Infección cutánea /sanguínea/otro	Cualitativa Categoría Nominal

Año	Periodo comprendido en 12 en meses	Dato del año en el que se publicaron los metadatos de los genomas.	2000 al 2024	Cuantitativa de intervalo
País	Espacio territorial geográfico que posee características culturales propias.	Dato del país Latinoamericano donde se publicaron las secuencias genómicas.	Perú, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Uruguay, Paraguay, Ecuador, Venezuela, Haití, México	Cualitativa Categórica Nominal

*Anexo 6: Comparación del entorno genético de los principales SCCmec en nuestro estudio.*



El gráfico presenta los principales casetes cromosómicos estafilocócicos según los resultados obtenidos en nuestro estudio. Se observa que el SCCmec IIa, al ser un tipo de mayor tamaño, con aproximadamente 52 kb (52,000 pb), resulta más complejo de transferir. Sin embargo, su carga genética le otorga ventajas adaptativas en entornos específicos, como hospitales con alta presión selectiva de antibióticos. Por otro lado, los SCCmec IVa y IVc, de menor tamaño alrededor de 20 kb (20,000 pb), son más móviles y tienden a diseminarse con mayor rapidez. Además, se identificó una región conservada común entre los tres tipos, que abarca desde las secuencias de inserción **IS431** hasta el complejo mec, incluyendo los genes **mecA** y **mecR1**, así como el complejo **ccr**.