



## ■ ARTÍCULO DE REVISIÓN


### **El desarrollo y los complejos mecanismos de resistencia de *S. aureus*: una amenaza persistente en la era de los antibióticos**

#### **The development and complex resistance mechanisms of *S. aureus*: a persistent threat in the era of antibiotics**

Byron René Maldonado Cabrera <sup>1</sup> , Paola Gabriela Maldonado Cabrera <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, Ecuador

<sup>2</sup> Universidad Católica de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas. Ecuador

**Editor responsable:** Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción. 

#### **Revisores:**

Gloria Celeste Samudio Domínguez. Universidad María Auxiliadora, Paraguay. 

Celia Martínez de Cuellar. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. 

#### **RESUMEN**

**Introducción:** *S. aureus* ha emergido como una amenaza persistente, demostrando una notable habilidad para desarrollar resistencia a lo largo de la evolución de los antibióticos. Desde los primeros enfrentamientos con la penicilina hasta los desafíos actuales con cepas resistentes a la vancomicina y la daptomicina, el estudio de los mecanismos de resistencia de este patógeno ha adquirido una importancia crítica.

**Objetivos:** documentar los cambios en los patrones de resistencia de *S. aureus* a lo largo del tiempo, además de identificar las etapas críticas en el desarrollo de la resistencia a diferentes antibióticos.

**Materiales y métodos:** el proceso de selección de artículos revisados se llevó a cabo identificando artículos publicados entre 2010 y 2023. Se utilizaron varias bases

---

**Artículo recibido:** 5 marzo 2024 **Artículo aceptado:** 22 junio 2024

#### **Autor correspondiente:**

Byron René Maldonado Cabrera

Correo electrónico: [byron.maldonadoc@ucuenca.edu.ec](mailto:byron.maldonadoc@ucuenca.edu.ec)



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

de datos relevantes, incluyendo PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library y Scielo. Se incluyeron estudios observacionales, artículos de revisión y guías clínicas. Se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas para cada base de datos utilizando palabras clave y términos de búsqueda relacionados con *S. aureus* y su resistencia antimicrobiana, así como los tipos de estudios de interés. Se extrajeron datos relevantes de los estudios seleccionados, incluyendo información sobre los patrones de resistencia, mecanismos de resistencia, impacto clínico y estrategias terapéuticas. Los datos recopilados se analizaron y sintetizaron para documentar los cambios en los patrones de resistencia de *S. aureus* a lo largo del tiempo y para identificar las etapas críticas en el desarrollo de la resistencia a diferentes antibióticos.

**Resultados:** se incluyeron 100 artículos donde se evidencia una evolución temporal de la resistencia, desde las primeras cepas resistentes a la penicilina hasta las actuales cepas resistentes a la vancomicina y la daptomicina. Estos estudios proporcionaron un análisis detallado de los mecanismos moleculares clave que impulsan la resistencia antimicrobiana, tales como la producción de beta-lactamasas, las alteraciones en las proteínas de unión a penicilina y las modificaciones en la membrana celular. Los hallazgos destacan una evolución significativa en la capacidad de *S. aureus* para adaptarse a diferentes antibióticos a lo largo del tiempo, subrayando la complejidad y la diversidad de los mecanismos de resistencia desarrollados por esta bacteria.

**Conclusiones:** la evolución de la resistencia de *S. aureus* ha seguido un patrón marcado por etapas críticas, desde la aparición de cepas productoras de penicilinasas tras la introducción de la penicilina, hasta el surgimiento de MRSA con la meticilina y de VISA y VRSA con la vancomicina. Estos cambios destacan la capacidad de adaptación de *S. aureus* a nuevas presiones antibióticas. La revisión subraya la necesidad urgente de desarrollar estrategias antimicrobianas innovadoras y sostenibles para controlar esta creciente amenaza. Comprender los mecanismos de resistencia es crucial para desarrollar enfoques más efectivos y personalizados en el tratamiento de las infecciones por este germen.

**Palabras claves:** Staphylococcus aureus, antibacterianos, farmacorresistencia bacteriana, terapéutica, Staphylococcus aureus resistente a meticilina, Staphylococcus aureus resistente a vancomicina

## ABSTRACT

**Introduction:** *S. aureus* has emerged as a persistent threat, demonstrating a remarkable ability to develop resistance throughout the evolution of antibiotics. From the first confrontations with penicillin to the current challenges with strains resistant to vancomycin and daptomycin, the study of the resistance mechanisms of this pathogen has acquired critical importance.

**Objectives:** To document changes in *S. aureus* resistance patterns over time and identify critical stages in the development of resistance to different antibiotics.

**Materials and methods:** The reviewed articles were selected by identifying articles published between 2010 and 2023. Several relevant databases were used, including PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library, and SciELO. Observational studies, review articles, and clinical guidelines were included. Specific search strategies were developed for each database using keywords and search terms related to *S. aureus* and its antimicrobial resistance as well as the types of studies of interest. Relevant data were extracted from the selected studies, including information on resistance patterns, resistance mechanisms, clinical impact, and therapeutic strategies. The collected data were analyzed and synthesized to document changes in *S. aureus* resistance patterns over time and identify critical stages in the development of resistance to different antibiotics.

**Results:** One hundred articles were included where a temporal evolution of resistance is evident, from the first strains resistant to penicillin to the current strains resistant to vancomycin and daptomycin. These studies provided a detailed analysis of the key molecular mechanisms driving antimicrobial resistance, such as beta-lactamase production, alterations in penicillin-binding proteins, and cell membrane modifications. The findings highlight a significant evolution in the ability of *S. aureus* to adapt to different antibiotics over time, underscoring the complexity and diversity of resistance mechanisms developed by this bacterium.

**Conclusions:** The evolution of *S. aureus* resistance has followed a pattern marked by critical stages, from the appearance of penicillinase-producing strains after the introduction of penicillin to the emergence of MRSA with methicillin and of VISA and VRSA with vancomycin. These changes highlight the ability of *S. aureus* to adapt to new antibiotic pressures. The review highlights the urgent need to develop innovative and sustainable antimicrobial strategies to control this growing threat. Understanding resistance mechanisms is crucial to developing more effective and personalized approaches for the treatment of infections caused by this germ.

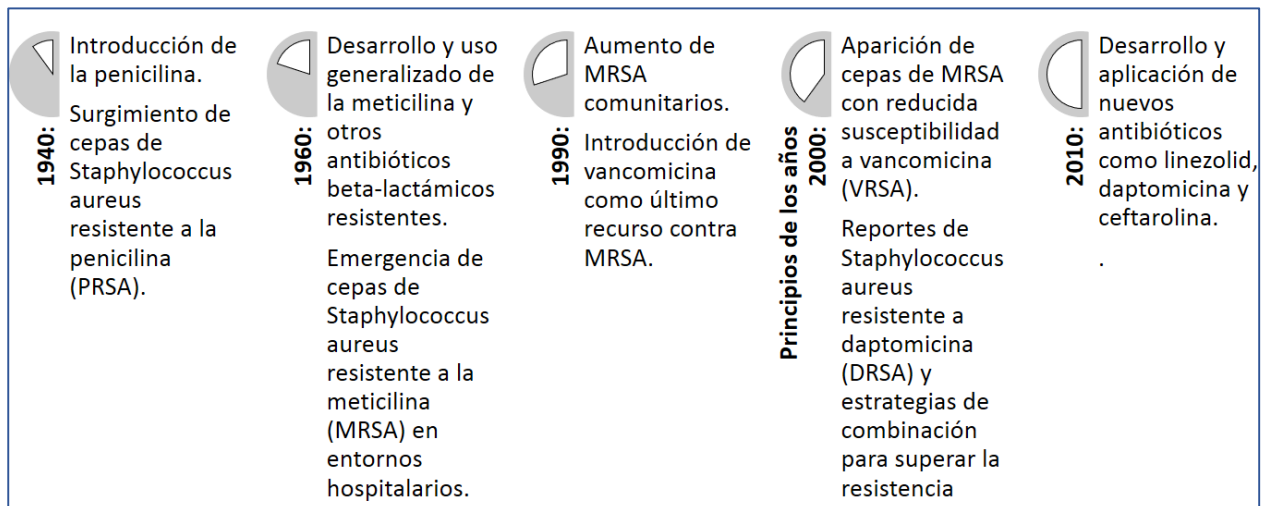
**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, antibacterials, bacterial drug resistance, therapeutics, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la medicina, *S. aureus* ha demostrado una notable capacidad para desarrollar resistencia a los antibióticos en respuesta a la introducción de estos fármacos <sup>(1,2)</sup>. El punto de partida fue el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, marcando el comienzo de la era de los antibióticos <sup>(3-5)</sup>.

En la década de 1940, la penicilina se introdujo en la práctica médica y *S. aureus* mostró inicialmente sensibilidad a este antibiótico <sup>(6)</sup>. Sin embargo, en la década de 1960 surgieron las primeras cepas resistentes a la penicilina (PRSA), lo que llevó a la introducción de la meticilina en 1961 como alternativa. Posteriormente, en las décadas de 1960 y 1970, aparecieron cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (MRSA) <sup>(1,6)</sup>.

En la década de 1980 se introdujo la vancomicina como último recurso para tratar infecciones por MRSA. Sin embargo, a medida que avanzaba el siglo XXI, surgieron cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina (VISA) a finales de la década de 1990 y a la daptomicina (DRSA) en la década de 2000, planteando nuevos desafíos clínicos <sup>(7,8)</sup>. La resistencia a estos antibióticos críticos ha evolucionado con el tiempo (VISA - finales de la década de 1990; DRSA - década de 2000) y la necesidad de estrategias terapéuticas innovadoras se ha vuelto más urgente (figura 1) <sup>(8,9)</sup>. Este panorama en constante cambio subraya la complejidad y la adaptabilidad de *S. aureus* frente a los tratamientos antimicrobianos <sup>(10)</sup>.



Elaborado por los autores

**Figura 1.** Evolución cronológica de *S. aureus* y la adquisición de resistencias a lo largo del tiempo

*S. aureus* desempeña un papel esencial en las enfermedades de origen bacteriano en los seres humanos, siendo esta bacteria un agente patógeno versátil capaz de causar un amplio espectro de infecciones, desde patologías cutáneas superficiales hasta enfermedades sistémicas potencialmente mortales <sup>(11,12)</sup>. La resistencia de *S. aureus* a múltiples antibióticos, incluido la meticilina, es el resultado de una combinación de factores genéticos y adaptativos que han permitido a esta bacteria desafiar la acción de los antimicrobianos <sup>(1,13)</sup>. La resistencia a la meticilina, en particular, se debe a la presencia de un gen llamado *mecA*, que codifica una proteína de unión a la penicilina modificada llamada PBP2a. Esta proteína tiene una afinidad reducida por los antibióticos betalactámicos, como la meticilina, lo que le permite a la bacteria sobrevivir y replicarse incluso en presencia de estos fármacos <sup>(14,15)</sup>. La transferencia horizontal de genes, a menudo mediada por elementos genéticos móviles como plásmidos y transposones, ha contribuido a la diseminación de la resistencia a la meticilina entre diferentes cepas de *S. aureus* y a otras especies bacterianas, lo que complica aún más su control <sup>(11)</sup>. Además de los factores de virulencia, *S. aureus* ha evolucionado para expresar una variedad de proteínas y toxinas que le permite colonizar, invadir y causar daño a los tejidos del huésped <sup>(4,16)</sup>.

Entre los factores de virulencia específicos se encuentran las adhesinas, que son proteínas de superficie que facilitan la unión de la bacteria a las células del huésped y a las superficies biológicas <sup>(17,18)</sup>. Estas adhesinas pueden incluir la fibronectina, el fibrinógeno, la colágena y otras moléculas de la matriz extracelular <sup>(19)</sup>. Al adherirse eficazmente, *S. aureus* puede establecer una infección y evitar ser eliminado por los mecanismos de defensa del huésped <sup>(20)</sup>. Las toxinas producidas por *S. aureus* también son fundamentales para su capacidad patogénica <sup>(21)</sup>. Las enterotoxinas, por ejemplo, pueden causar intoxicación alimentaria cuando se consumen alimentos contaminados, las leucocidinas y la toxina alfa hemolítica son capaces de dañar las membranas celulares y los glóbulos blancos, debilitando así la respuesta inmunológica del huésped y permitiendo que la infección progrese <sup>(7)</sup>. Además, *S. aureus* produce exoenzimas, como la coagulasa y la estafilocinasa, que desempeñan un papel en la invasión y el daño de los tejidos <sup>(22)</sup>. En consecuencia, puede inducir patologías que varían desde infecciones cutáneas, como furúnculos y celulitis, hasta enfermedades más graves, como neumonía, osteomielitis, endocarditis, sepsis y abscesos en órganos vitales <sup>(23-25)</sup>.

El objetivo fue documentar los cambios en los patrones de resistencia de *S. aureus* a lo largo del tiempo, además de identificar las etapas críticas en el desarrollo de la resistencia a diferentes antibióticos

## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en la literatura médica de artículos. Se comenzó con la definición del período de estudio, abarcando publicaciones desde 2010 hasta 2023 para capturar la evolución reciente en la resistencia de *S. aureus*. Se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas en bases de datos clave como PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library y Scielo. Los criterios de inclusión fueron estudios observacionales que investigaran la resistencia antimicrobiana de *S. aureus*, artículos de revisión que sintetizaran el conocimiento actual sobre los mecanismos de resistencia, y guías clínicas relevantes para el manejo de infecciones por *S. aureus* resistente. Por otro lado, se excluyeron estudios no relacionados con *S. aureus* o la resistencia antimicrobiana, estudios con datos incompletos o métodos poco claros que afectaran la calidad de la información, así como artículos en idiomas distintos al inglés, español. Las estrategias de búsqueda específicas se diseñaron utilizando combinaciones de términos como "*Staphylococcus aureus*", "antibiotic resistance", "mechanisms", y "clinical guidelines", adaptadas a las especificidades de cada base de datos. Los artículos fueron preseleccionados mediante la revisión de títulos y resúmenes para identificar aquellos que potencialmente cumplían con los criterios de inclusión, y posteriormente se evaluaron en su totalidad para confirmar su relevancia y coherencia con los objetivos de la revisión. Se extrajeron datos pertinentes sobre patrones de resistencia, mecanismos específicos, impacto clínico y recomendaciones terapéuticas de los artículos seleccionados. Los datos recopilados fueron analizados y sintetizados para identificar tendencias temporales en la resistencia de *S. aureus* y las etapas críticas en el desarrollo de la resistencia a diferentes antibióticos.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 100 artículos originales que exploran la evolución temporal de la resistencia de *S. aureus*, desde las primeras cepas resistentes a la penicilina hasta las cepas actuales que muestran resistencia a la vancomicina y la daptomicina. Estos estudios proporcionaron un análisis detallado de los mecanismos moleculares clave que impulsan la resistencia antimicrobiana, tales como la producción de beta-lactamasas, las alteraciones en las proteínas de unión a penicilina y las modificaciones en la membrana celular. Los hallazgos destacan una evolución significativa en la capacidad de *S. aureus* para adaptarse a diferentes antibióticos a lo largo del tiempo, subrayando la complejidad y la diversidad de los mecanismos de resistencia desarrollados por esta bacteria. Esta revisión enfatiza la importancia de comprender estos mecanismos para orientar el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas, así como la necesidad continua de vigilancia y control de la resistencia antimicrobiana.

La exclusión de estudios no originales garantizó fiabilidad de la evidencia examinada, proporcionando una base sólida para las conclusiones y recomendaciones derivadas del estudio.

### **S. aureus sensible a la penicilina (PSSA)**

Las cepas de *S. aureus* sensibles a la penicilina (PSSA) representan una parte importante de la historia epidemiológica de esta bacteria patógena <sup>(26)</sup>. En un pasado no tan lejano, la penicilina era el antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus*, las cepas eran sensibles a este fármaco y respondían favorablemente <sup>(27)</sup>. No obstante, la rápida evolución de *S. aureus* hacia la resistencia a la penicilina, a través de la producción de una enzima llamada penicilinasas, ha reducido drásticamente la eficacia de este antibiótico en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas <sup>(26,28)</sup>. A lo largo de la década de 1950 y la década de 1960, la resistencia a la penicilina se volvió prevalente en las cepas de *S. aureus*, lo que llevó a la búsqueda de alternativas terapéuticas <sup>(23)</sup>. Hagstrand Aldman A *et al* <sup>(29)</sup> en un estudio retrospectivo que se enfocó en bacteriemias causadas por PSSA, comparó la eficacia de la penicilina G y la cloxacilina como tratamientos. Se evidenció que las tasas de mortalidad a los 90 días no diferían significativamente entre los grupos de tratamiento (cloxacilina: 19% vs. penicilina G: 13%). Sin embargo, los pacientes tratados con cloxacilina presentaron una mayor probabilidad de experimentar complicaciones relacionadas con el tratamiento en comparación con aquellos tratados con penicilina G, sugiriendo que, aunque las tasas de mortalidad en la bacteriemia por PSSA son comparables entre los tratamientos, la cloxacilina conlleva un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento en general. Reynolds G *et al* <sup>(27)</sup> en un estudio de cohorte retrospectivo con 90 casos de un total de 140 infecciones PSSA, del total de pacientes incluidos, 69% tenía infecciones PSSA adquiridas en la comunidad y 82% presentaba infecciones PSSA complejas, 66 pacientes recibieron tratamiento definitivo con penicilina y 24 pacientes recibieron tratamiento definitivo con beta-lactámicos antiestafilocócicos. No se observaron diferencias significativas en la mortalidad a los 30 días. Los datos respaldan el uso de penicilina como una alternativa adecuada y bien tolerada a los beta-lactámicos antiestafilocócicos en el manejo de infecciones complejas por PSSA en el torrente sanguíneo (tabla 1) <sup>(1,8,10)</sup>.

**Tabla 1.** Ejemplo de antibiograma de *S. aureus* sensible a la penicilina (PSSA)

<b>Antibióticos</b>	<b>Concentración (ug/mL)</b>	<b>Sensibilidad</b>
Penicilina	< 0,03	Sensible
Ceftriaxona	< 0,5	Sensible
Azitromicina	< 0,5	Sensible
Ciprofloxacina	< 1,0	Sensible
Vancomicina	< 2,0	Sensible
Gentamicina	< 4,0	Sensible
Trimetoprim/sulfametoxazol	< 1,0/19,0	Sensible
Meropenem	< 0,5	Sensible
Tetraciclina	< 4,0	Sensible

Elaborado por los autores

### ***S. aureus* sensible a la meticilina (MSSA)**

*S. aureus* sensible a la meticilina (MSSA) representa una cepa bacteriana susceptible a los efectos de la meticilina y otros antibióticos de la clase de las penicilinas. A diferencia de las cepas resistentes a la meticilina (MRSA), MSSA exhibe sensibilidad a estos tratamientos, facilitando opciones terapéuticas más amplias. A pesar de esta susceptibilidad, MSSA sigue siendo una consideración significativa en el panorama de las infecciones bacterianas, ya que puede causar una variedad de enfermedades. Comprender la dinámica y la gestión de MSSA es esencial para abordar eficazmente las infecciones asociadas y garantizar la elección adecuada de antibióticos para un tratamiento exitoso.

### **Penicilinasas de espectro estrecho BLAz**

El MSSA es una cepa de esta bacteria que se caracteriza por su susceptibilidad a ciertos antibióticos, en particular la oxacilina y la cefazolina<sup>(30,31)</sup>. Posee unas  $\beta$ -lactamasas de espectro estrecho (BLAz), las cuales constituyen una clase de enzimas cruciales en el mecanismo de resistencia de *S. aureus* a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos de espectro estrecho, como la penicilina G y la ampicilina<sup>(1,23)</sup>. Estas enzimas presentan una estructura molecular que les permite hidrolizar de manera específica el anillo  $\beta$ -lactámico de los antibióticos, lo que resulta en la inactivación de estos<sup>(11)</sup>.

El mecanismo molecular subyacente a su acción implica la escisión de la unión  $\beta$ -lactámica, llevando a la desactivación de estos antibióticos<sup>(32)</sup>. La relevancia clínica de las BLAz radica en su capacidad para conferir resistencia a antibióticos de espectro estrecho, disminuyendo así la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de



infecciones por *S. aureus* <sup>(33,34)</sup>. En consecuencia, las cepas bacterianas que expresan estas enzimas son resistentes a antibióticos como la penicilina G y la ampicilina, lo que limita las opciones terapéuticas para controlar las infecciones <sup>(32,35)</sup>. La adquisición de genes que codifican BLA<sub>z</sub> a través de transferencia horizontal de material genético ha contribuido al aumento de la resistencia a estos antibióticos en *S. aureus*. Las BLA<sub>z</sub> representan una pieza fundamental en la resistencia de *S. aureus* a los antibióticos β-lactámicos de espectro estrecho, actuando a nivel molecular mediante la hidrólisis del anillo β-lactámico <sup>(36,37)</sup>.

En el enfoque clínico de MSSA, el tratamiento de las infecciones generalmente consiste en el uso de un agente β-lactámico como nafcilina, oxacilina o cefazolina <sup>(38-40)</sup>. En el tratamiento ambulatorio, cefazolina puede ser una opción más práctica y mejor tolerada que las penicilinas antiestafilocócicas <sup>(40,41)</sup>. Aunque no hay evidencia definitiva de superioridad entre cefazolina y las penicilinas antiestafilocócicas, algunos estudios sugieren que cefazolina podría tener un perfil de riesgo-beneficio favorable. Li J *et al* <sup>(40)</sup> realizaron un estudio retrospectivo que compara cefazolina con oxacilina en el tratamiento de bacteriemias complicadas por MSSA. Se observó que las tasas de curación clínica al final del tratamiento fueron similares entre ambos grupos (95% versus 88%). Sin embargo, la tasa de fracaso general a los 90 días fue mayor en el grupo de oxacilina (47% versus 24%), se observó tasas más altas de eventos adversos con oxacilina, lo que llevó a la interrupción del tratamiento en más casos en comparación con cefazolina. Bidell M *et al* <sup>(42)</sup> en un metaanálisis, incluyeron 1589 pacientes que recibieron cefazolina y 2802 con una penicilina antiestafilocócica. La tasa de mortalidad a los 90 días por cualquier causa fue significativamente menor en los pacientes que recibieron cefazolina (OR 0,63 ; IC 95% 0,41-0,99; I<sup>2</sup> = 58%). La probabilidad de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue significativamente menor en los pacientes que recibieron cefazolina (OR 0,25, IC 95% 0,11-0,56; I<sup>2</sup> = 13%). No se observaron diferencias en los fallos clínicos (OR 0,85 ; IC 95% 0,41-1,76; I<sup>2</sup> = 74), encontrándose una disminución significativa en la mortalidad asociada con la terapia de cefazolina para bacteriemias por MSSA en comparación con las penicilinas antiestafilocócicas, aunque no se observaron diferencias en los fallos clínicos.

En casos de alergia a los β-lactámicos, la vancomicina se utiliza como alternativa. Sin embargo, la vancomicina es menos efectiva que los agentes β-lactámicos para tratar la bacteriemia por MSSA y se reserva para casos en los que no se pueden usar β-lactámicos debido a intolerancia. Los pacientes con bacteriemia por MSSA y alergia a la penicilina deben recibir tratamiento basado en la historia de alergia o, si es posible, en una evaluación completa de alergia con pruebas cutáneas o desafío oral (tabla 2).

**Tabla 2.** Ejemplo de antibiograma de *S. aureus* sensible a la meticilina (MSSA)

<b>Antibióticos</b>	<b>Concentración (ug/mL)</b>	<b>Sensibilidad</b>
Penicilina	< 32	Resistente
Clindamicina	< 0,25	Sensible
Eritromicina	< 0,25	Sensible
Ciprofloxacina	< 0,25	Sensible
Oxacilina	< 0,25	Sensible
Gentamicina	< 2,0	Sensible
Trimetoprim/sulfametoxazol	< 1,0/19,0	Sensible
Cefoxitina	< 0,5	Sensible
Tetraciclina	< 2,0	Sensible

Elaborado por los autores

### Efecto inóculo en MSSA

El efecto inóculo en MSSA se refiere a un fenómeno en el que la respuesta a ciertos antibióticos, en particular la cefazolina, puede variar según la cantidad de bacterias presentes en una muestra <sup>(43)</sup>. En otras palabras, a medida que aumenta la concentración de MSSA en una infección, la eficacia de la cefazolina puede verse comprometida, lo que significa que se necesita una mayor cantidad de este antibiótico para inhibir el crecimiento bacteriano <sup>(44)</sup>. Este fenómeno se ha asociado con la expresión de genes específicos en MSSA, como los que codifican para proteínas de unión a la penicilina (PBPs), que son esenciales para la síntesis de la pared celular bacteriana <sup>(7,45)</sup>. Los niveles más altos de MSSA en una infección pueden llevar a una mayor expresión de PBPs, lo que puede requerir una concentración más alta de cefazolina para bloquear eficazmente estas proteínas y, por lo tanto, inhibir el crecimiento de las bacterias <sup>(9,46)</sup>. La importancia de comprender este efecto inóculo radica en la necesidad de ajustar adecuadamente las dosis de antibióticos, especialmente en infecciones graves o de alto inóculo por MSSA <sup>(47,48)</sup>. No tener en cuenta este efecto podría resultar en una terapia ineficaz y contribuir al desarrollo de resistencia antibiótica <sup>(49,50)</sup>. El gen *blaZ* es aquel que codifica para la producción de una enzima llamada beta-lactamasa, que es capaz de desactivar ciertos antibióticos beta-lactámicos como las penicilinas <sup>(43)</sup>. En el contexto de MSSA, la variabilidad en los tipos de genes *blaZ* es importante, ya que algunos tipos pueden influir en la resistencia a ciertos antibióticos <sup>(7)</sup>. En los estudios se examinaron los tipos de genes *blaZ* presentes en aislados clínicos de MSSA. Los resultados mostraron diferentes tipos de genes *blaZ*, identificados como tipos A, B, C y D. Cada uno de estos tipos puede tener implicaciones en la resistencia a los antibióticos beta-

lactámicos, especialmente aquellos que son susceptibles a la acción de las beta-lactamasas. Se observó que el tipo C de blaZ estaba presente en una proporción significativa de aislados de MSSA y que estos aislados mostraron un efecto inóculo más marcado en respuesta a ciertos antibióticos, como ampicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam <sup>(44)</sup>. Esto sugiere que la presencia de ciertos tipos de genes blaZ en MSSA puede estar asociada con un mayor riesgo de resistencia a ciertos antibióticos beta-lactámicos, lo que tiene implicaciones importantes para la elección de tratamientos efectivos en infecciones por MSSA <sup>(7)</sup>.

### ***S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA)**

*S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) es una cepa que ha desarrollado resistencia a los antibióticos de la familia de las penicilinas, incluyendo la meticilina y la oxacilina. Esta resistencia a los antibióticos hace que MRSA sea una amenaza significativa en el campo de la salud, ya que es más difícil de tratar y puede causar infecciones graves y potencialmente mortales <sup>(51,52)</sup>.

La resistencia a la meticilina en MRSA es un fenómeno que se debe a una serie de mecanismos moleculares sofisticados que *S. aureus* ha desarrollado a lo largo del tiempo y que contribuyen a la resistencia a la meticilina en MRSA <sup>(53,54)</sup>.

### **Producción de PBP2a: la resistencia a la meticilina**

La resistencia a la meticilina en MRSA se debe principalmente a la producción de una proteína llamada PBP2a (proteína fijadora de penicilina 2a), que es una proteína de unión a la penicilina alterada <sup>(53,55,56)</sup>. A diferencia de las proteínas de unión a la penicilina normales, PBP2a tiene una baja afinidad por los antibióticos betalactámicos como la meticilina, lo que le permite continuar construyendo la pared celular bacteriana incluso en presencia de estos antibióticos <sup>(23,57)</sup>. La producción de PBP2a en MRSA se debe a la presencia del gen *mecA*, que codifica la síntesis de PBP2a <sup>(56,58)</sup>. El gen *mecA* se encuentra en un elemento genético móvil conocido como el cassette cromosómico estafilocócico (SCCmec) <sup>(59-61)</sup>. Este elemento genético puede transferirse entre diferentes cepas de *S. aureus*, lo que contribuye a la propagación de la resistencia a la meticilina <sup>(59)</sup>.

### **Regulación de la expresión genética**

La expresión del gen *mecA* está regulada por varios factores, incluidos reguladores de dos componentes como GraRS y WalKR <sup>(19,62,63)</sup>. Estos reguladores controlan la producción de PBP2a y, por lo tanto, influyen en la resistencia a la meticilina <sup>(59)</sup>. Cualquier alteración en estos sistemas de regulación puede llevar a un aumento en la resistencia, además del gen *mecA*, pueden ocurrir mutaciones en otros

genes que también contribuyen a la resistencia a la meticilina <sup>(64)</sup>. Estas mutaciones pueden afectar la expresión de las proteínas de unión a la penicilina normales y aumentar la capacidad de MRSA para resistir los antibióticos <sup>(63)</sup>. La comprensión de estos mecanismos moleculares es esencial para desarrollar estrategias de tratamiento y control eficaces contra MRSA. Dado que la resistencia a la meticilina es un problema de salud pública significativo, la investigación continua se centra en identificar nuevas dianas terapéuticas y en el desarrollo de antibióticos alternativos que puedan combatir con éxito esta cepa de *S. aureus* <sup>(51)</sup>.

MRSA tiene una susceptibilidad a la vancomicina o la daptomicina siendo los agentes de elección para el tratamiento de infecciones invasivas por MRSA <sup>(52)</sup>. Los agentes alternativos que se pueden usar para terapia de segunda línea o de rescate incluyen la telavancina, la ceftarolina y la linezolid <sup>(65)</sup>.

Linezolid, daptomicina, telavancina y ceftarolina son medicamentos que han recibido aprobación regulatoria en las últimas décadas para el tratamiento de infecciones causadas por MRSA <sup>(24)</sup>. Aunque estos medicamentos tienen ciertos atributos diferenciadores y pueden ofrecer algunas ventajas sobre la vancomicina, también tienen limitaciones significativas. Más importante aún, los datos de ensayos clínicos aleatorizados que respalden una mayor eficacia terapéutica de los nuevos agentes en comparación con la vancomicina en el tratamiento de infecciones graves por MRSA son limitados <sup>(52)</sup>.

### **Cefoxitin como marcador de resistencia de MRSA**

La resistencia a la meticilina en *S. aureus* está principalmente mediada por la presencia de la proteína fijadora de penicilina 2a, codificada por el gen *mecA* <sup>(64)</sup>. En ciertas cepas de MRSA, el gen *mecA* se expresa de manera heterogénea in vitro. Históricamente, estas cepas han sido difíciles de detectar y se han utilizado medios selectivos para facilitar la recuperación de la subpoblación resistente en cultivos <sup>(66,67)</sup>. Para aumentar la sensibilidad en la detección de cepas de MRSA con resistencia heterogénea se ha utilizado a cefoxitin como antibiótico de marcador de resistencia <sup>(66)</sup>. Fernandes CJ *et al* <sup>(67)</sup> evaluó el uso de cefoxitin como marcador sustituto para la detección de resistencia a la meticilina en cepas de *S. aureus*, la cual resultó altamente preciso, con una sensibilidad y especificidad del 100% tanto en las pruebas de difusión en disco como en la dilución en agar, permitiendo una clara distinción entre cepas resistentes y susceptibles a la meticilina, demostrando su utilidad en la detección de resistencia a la meticilina. Otro estudio comparó cuatro métodos fenotípicos convencionales con la PCR basada en el gen *mec-A* para la identificación de MRSA. Se encontró que el método de difusión con cefoxitin mostró una especificidad del 100%, lo que convierte en un método rápido, simple y económico,

lo que sugiere que puede utilizarse rutinariamente como alternativa a la PCR para la detección de MRSA en laboratorios con limitaciones de recursos <sup>(3)</sup> (tabla 3).

**Tabla 3.** Ejemplo de antibiograma de *S. aureus* resistente a la metilina (MSSA)

Antibiótico	Concentración (ug/mL)	Sensibilidad
Clindamicina	< 0,25	Sensible
Eritromicina	< 0,25	Sensible
Ciprofloxacina	< 0,25	Sensible
Oxacilina	> 4	Resistente
Gentamicina	< 2,0	Sensible
Trimetoprim/sulfametoxazol	< 1,0/19,0	Sensible
Cefoxitin	> 4	Resistente
Tetraciclina	< 2,0	Sensible

Elaborado por los autores

### ***S. aureus* intermedio a la vancomicina (VISA)**

*S. aureus* intermedio a la vancomicina (VISA) destaca por su resistencia intermedia a la vancomicina. Esta resistencia es un fenómeno que plantea serias preocupaciones en la comunidad médica y científica, ya que limita aún más las opciones de tratamiento para las infecciones por *S. aureus* <sup>(68-70)</sup>. VISA presenta un nivel de resistencia significativo, lo que implica que se requieren dosis más altas de vancomicina para combatir la infección de manera efectiva <sup>(69,71)</sup>. La identificación temprana de VISA es esencial para adaptar el tratamiento y evitar que las infecciones se vuelvan más graves y difíciles de tratar <sup>(68,72)</sup>.

Una característica importante de VISA es su capacidad para modificar la densidad del peptidoglicano en la pared celular bacteriana, lo que dificulta que la vancomicina penetre y cumpla su función de inhibir la síntesis de la pared celular <sup>(71,73)</sup>. Además, algunas cepas de VISA han adquirido genes específicos de resistencia, como *vanA* y *vanB*, que les permiten modificar los precursores del peptidoglicano, disminuyendo su susceptibilidad a la vancomicina <sup>(74,75)</sup>.

La patogenia de VISA se basa en gran medida en su capacidad para evadir la acción de la vancomicina. Para comprender cómo VISA ha desarrollado esta resistencia, es fundamental examinar los mecanismos moleculares involucrados.

## **Mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo de resistencia en VISA.**

Modificación de las paredes celulares: VISA presenta cambios en la estructura de su pared celular, las bacterias han desarrollado una mayor densidad de peptidoglicano, que es una parte esencial de la pared celular <sup>(76)</sup>. Esta densidad adicional dificulta que la vancomicina penetre y se una a sus objetivos en la pared celular <sup>(75)</sup>.

Adquisición de genes de resistencia: algunas cepas aisladas de VISA han adquirido genes específicos de resistencia a la vancomicina. Los genes *vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD* y *vanE* son ejemplos de genes que codifican enzimas que modifican los precursores del peptidoglicano y hacen que sean menos susceptibles a la vancomicina <sup>(68,74,75)</sup>.

Mutaciones en *Dlt*: Las mutaciones en el gen *Dlt* pueden llevar a la modificación de la carga superficial de las bacterias, disminuyendo la afinidad de la vancomicina por la membrana bacteriana <sup>(77-79)</sup>.

Mutaciones en *Agr*: la regulación de la *Agr* (regulón de la respuesta a la *Agr*) se ha asociado con la virulencia de *S. aureus* <sup>(80)</sup>. Algunas mutaciones en el regulón *Agr* han sido implicadas en la resistencia a la vancomicina, aunque la relación exacta entre la *Agr* y la resistencia a la vancomicina aún se comprende parcialmente <sup>(81,82)</sup>. Dai Y *et al* <sup>(83)</sup> analizaron cepas clínicas de *S. aureus* con resistencia heterogénea a la vancomicina (hVISA), junto con cepas de referencia hVISA y VISA, y encontraron que el aumento en la concentración inhibitoria mínima (MIC) de la vancomicina se asoció con una mayor expresión del gen regulador asociado a la resistencia a la vancomicina (*vraR*) y una disminución en la expresión de genes de virulencia. Los resultados sugieren que *VraR* puede tener un efecto directo o indirecto en la virulencia de *S. aureus*, al inhibir la función del sistema de percepción de quórum *Agr*.

Adaptación a la presión de selección: la resistencia a la vancomicina puede surgir gradualmente cuando las bacterias son sometidas a una presión de selección, como la exposición repetida al antibiótico <sup>(80,84)</sup>. Durante este proceso de adaptación, las bacterias con mutaciones favorables que les confieren resistencia a la vancomicina tienen ventaja en la supervivencia y proliferación <sup>(18,85)</sup>. La adaptación a la vancomicina ha sido estudiada tanto en experimentos de laboratorio adaptativos como en entornos clínicos, con cepas recuperadas de pacientes antes y después del tratamiento <sup>(60)</sup>. Los resultados muestran una superposición significativa en los cambios genéticos observados *in vivo* e *in vitro*, afectando procesos celulares importantes como la transcripción, el metabolismo y la biosíntesis de la pared celular

<sup>(83)</sup>. Se destacan sistemas de transducción de señales de dos y tres componentes, incluyendo VraT/VraSR, GraSR, y el esencial sistema WalkR, como especialmente afectados por las mutaciones <sup>(84)</sup>.

Es importante destacar que VISA no es completamente resistente a la vancomicina, pero tiene una susceptibilidad reducida. Esto significa que, a menudo, se requieren dosis más altas de este antibiótico para tratar con éxito las infecciones por VISA. También puede requerir combinaciones de antibióticos u otras terapias <sup>(83)</sup>.

### **S. aureus resistente a la vancomicina (VRSA)**

La aparición de cepas de VRSA ha generado preocupación significativa en el ámbito de la salud pública. La vancomicina, un antibiótico de referencia para tratar infecciones por MRSA, ha sido desafiada por la evolución de cepas que han adquirido resistencia a este. El VRSA exhibe una capacidad única para resistir los efectos de la vancomicina <sup>(86)</sup>. Los mecanismos de resistencia implican modificaciones en el peptidoglicano de la pared celular, específicamente a través de genes como vanA, vanB o vanC, que facilitan la resistencia a la acción antibiótica de la vancomicina <sup>(87)</sup>.

La emergencia de VRSA destaca la necesidad crítica de estrategias de control de infecciones, desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos y prácticas de uso prudente de antibióticos para prevenir la propagación y evolución de estas cepas resistentes <sup>(88)</sup>. La comprensión profunda de estos mecanismos de resistencia es esencial para abordar este desafío en constante evolución en la lucha contra las infecciones bacterianas <sup>(89)</sup>.

El desarrollo de VRSA está vinculado a la transferencia horizontal de genes de resistencia. A menudo, este proceso involucra la adquisición del elemento genético vanA, vanB o vanC, que codifican para la síntesis de precursores de peptidoglicano con baja afinidad por la vancomicina <sup>(90)</sup>.

### **Mecanismos moleculares de resistencia**

Genes vanA, vanB, vanC: estos genes codifican enzimas que modifican la estructura del peptidoglicano, confiriendo resistencia a la vancomicina. El gen vanA es el más comúnmente asociado con la resistencia a la vancomicina en estafilococos <sup>(91,92)</sup>.

Transferencia horizontal: el intercambio de material genético entre bacterias facilita la propagación de los genes de resistencia. La transferencia de plásmidos o

elementos genéticos móviles juega un papel clave en la diseminación de resistencia entre cepas bacterianas <sup>(93)</sup>.

Adaptación evolutiva: la exposición continua a la presión selectiva de la vancomicina favorece la evolución de cepas resistentes <sup>(80)</sup>. La variabilidad genética intrínseca de *S. aureus* permite la selección de mutantes con resistencia mejorada <sup>(14,80)</sup>.

### **Adquisición de resistencia de *S. aureus* a la vancomicina**

La adquisición de resistencia a la vancomicina suele ocurrir en un contexto clínico, donde los pacientes con infecciones persistentes por MRSA son tratados repetidamente con vancomicina. La presión constante del antibiótico favorece la selección de cepas resistentes. Además, la coexistencia de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina en el mismo entorno clínico puede facilitar la transferencia de genes de resistencia a *S. aureus* <sup>(88,94)</sup>.

La emergencia de VRSA subraya la importancia de estrategias rigurosas de control de infecciones y el desarrollo constante de nuevos agentes antimicrobianos.

### ***S. aureus* resistente a la daptomicina (DRSA)**

El DRSA está delineado por su capacidad para resistir los efectos del vital antibiótico daptomicina y se erige como un desafío particularmente complejo <sup>(95)</sup>. A nivel molecular, las mutaciones en genes esenciales como *mprF* y *cls* orquestan alteraciones en la membrana celular, erigiendo una barrera que obstaculiza la acción de la daptomicina <sup>(96)</sup>. Este fenómeno despierta preocupación en entornos clínicos globales. La presencia del DRSA tanto en ambientes hospitalarios como en la comunidad en general ha desatado la necesidad crítica de estrategias terapéuticas innovadoras debido a la complejidad de *S. aureus* resistente a daptomicina, incitando a una inmersión profunda en su genética, su impacto clínico y la investigación para encontrar soluciones eficaces frente a esta entidad patológica desafiante <sup>(20,97)</sup>.

### **Genes involucrados en la resistencia de DRSA**

La resistencia a daptomicina implica genes diversos, como *mprF*, que codifica una proteína de transporte de fosfatidilglicerol, y *cls*, que orquesta la síntesis de cardiolipina, una clase crucial de lípidos de membrana <sup>(12)</sup>. Mutaciones en estos genes alteran la carga eléctrica y la composición lipídica, obstaculizando la acción de la daptomicina, además de las mutaciones en los genes *yycG* y *yycH*, componentes de los sistemas que regulan la biosíntesis de la membrana y contribuyen a la resistencia <sup>(98)</sup>. Estas alteraciones desencadenan cambios en la estructura y carga de la membrana, dificultando la penetración de la daptomicina <sup>(96)</sup>. En un estudio de mutantes de *S. aureus* con mayor resistencia se identificaron inserciones de transposones en *S. aureus* HG003. Dos genes, *Dsp1* y *Asp23*, se destacaron por su papel en la resistencia. Mutantes y cepas de pérdida de función mostraron resistencia



incrementada a daptomicina y péptidos antimicrobianos <sup>(99)</sup>. Estos hallazgos revelan la contribución de genes fundamentales en la resistencia y tolerancia de *S. aureus*, ofreciendo perspectivas cruciales para abordar estas infecciones <sup>(98,100)</sup>.

El DRSA ha emergido en diversos contextos, subrayando la necesidad de estrategias terapéuticas innovadoras. Combinaciones de antibióticos, como la daptomicina con el antibiótico  $\beta$ -lactámico ceftarolina, han mostrado eficacia <sup>(50)</sup>. Barber KE *et al* <sup>(16)</sup> evaluó en un estudio *in vitro* la eficacia de ceftarolina sola o combinada con daptomicina o rifampicina contra cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina y daptomicina. Ceftarolina mostró actividad constante, y la combinación de ceftarolina más daptomicina exhibió una potente actividad, ofreciendo una opción prometedora para infecciones asociadas a dispositivos médicos difíciles de tratar (tabla 4).

**Tabla 4.** Clasificación de *S. aureus* según su patrón de resistencia con sus principales genes implicados.

<b><i>S. aureus</i></b>	<b>Resistencia y mecanismos</b>	<b>Genes asociados</b>
<b>PSSA</b> (sensible a la penicilina)	Sensible a penicilina y betalactámicos	Ausencia de genes de resistencia
<b>SAMS</b> (sensible a la meticilina)	Sensible a meticilina y betalactámicos	Ausencia de genes de resistencia
<b>MRSA</b> (resistente a la meticilina)	Resistencia a betalactámicos, cambio de proteína PBP	mecA, mecB, mecC
<b>VISA</b> (intermedio a la vancomicina)	Resistencia intermedia a vancomicina, modificación de peptidoglicano	Genes de baja especificidad
<b>VRSA</b> (resistente a la vancomicina)	Resistencia a la vancomicina, engrosamiento de pared celular	vanA, vanB, vanC
<b>DRSA</b> (resistente a la daptomicina)	Resistencia a la daptomicina	Genes de resistencia específicos

Elaborado por los autores

Esta revisión aborda de manera exhaustiva el desarrollo histórico y los complejos mecanismos de resistencia de *S. aureus* a lo largo de la era de los antibióticos, desde las primeras cepas resistentes a la penicilina hasta las actuales que desafían antibióticos de último recurso como la vancomicina y la daptomicina. Esto permite identificar patrones evolutivos y emergentes en la resistencia bacteriana, proporcionando una comprensión profunda de los mecanismos

moleculares y genéticos involucrados. Sin embargo, las limitaciones potenciales incluyen la variabilidad en la calidad y metodología de los estudios revisados, así como posibles sesgos de publicación que podrían sesgar los resultados.

La importancia de esta revisión radica en su capacidad para informar políticas de salud pública y guiar prácticas clínicas efectivas en el manejo de infecciones por *S. aureus* resistente a antibióticos. Destaca la urgencia de desarrollar estrategias de control de infecciones más efectivas y de promover la investigación continua para abordar esta persistente amenaza en la era moderna de los antibióticos.

Basado en los hallazgos de la revisión, se recomienda enfocarse en varias áreas clave para abordar la resistencia de *S. aureus* de manera efectiva. Es fundamental fortalecer la vigilancia epidemiológica para detectar tempranamente nuevas cepas resistentes y patrones emergentes. Además, es crucial implementar políticas y programas que promuevan el uso racional de antibióticos tanto en entornos clínicos como comunitarios, reduciendo así la presión selectiva que impulsa el desarrollo de resistencia bacteriana. Además, fomentar la investigación y desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos y terapias alternativas para combatir eficazmente las cepas resistentes de *S. aureus*. Asimismo, se deben implementar y reforzar medidas efectivas de control de infecciones en hospitales y centros de atención sanitaria para reducir la transmisión de bacterias resistentes entre pacientes y personal de salud, todo lo anterior juega un papel decisivo en mitigar la amenaza que representa *S. aureus* resistente para la salud pública global.

En conclusión, la evolución de la resistencia de *S. aureus* ha seguido un patrón marcado por etapas críticas, desde la aparición de cepas productoras de penicilinasas tras la introducción de la penicilina, hasta el surgimiento de MRSA con la meticilina y de VISA y VRSA con la vancomicina. Estos cambios destacan la capacidad de adaptación de *S. aureus* a nuevas presiones antibióticas. La revisión subraya la necesidad urgente de desarrollar estrategias antimicrobianas innovadoras y sostenibles para controlar esta creciente amenaza. Comprender los mecanismos de resistencia es crucial para desarrollar enfoques más efectivos y personalizados en el tratamiento de las infecciones por este germen.

### **Conflictos de interés**

Sin conflicto de interés.

### **Contribución de los autores**

Ambos autores han contribuido con la concepción de esta investigación, realizando el análisis y la discusión de los resultados presentes en el manuscrito.

### **Financiamiento**

Este artículo ha sido financiado por los autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coombs GW, Yee NWT, Daley D, Bennett CM, Robinson JO, Stegger M, et al. Molecular epidemiology of penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia in Australia and reliability of diagnostic phenotypic susceptibility methods to detect penicillin susceptibility. *Microorganisms* [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 10];10(8):1650. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36014068>. doi: 10.3390/microorganisms10081650
2. Yoda T, Matsushashi A, Matsushita A, Shibagaki S, Sasakura Y, Aoki K, Hosokawa M, Tsuda S. Uncovering Endolysins against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Using a Microbial Single-Cell Genome Database. *ACS Infect Dis*. 2024 Jun 21. doi: 10.1021/acsinfecdis.4c00039. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.4c00039>
3. Panda RK, Mahapatra A, Mallick B, Nirupama Chayani N. Evaluation of genotypic and phenotypic methods for detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary care hospital of eastern Odisha. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 6]; 10(2):19-21. Available from: [http://jcdr.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=2&page=DC19&issn=0973-709x&id=7278](http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=2&page=DC19&issn=0973-709x&id=7278). doi: 10.7860/JCDR/2016/17476.7278
4. Jenkins A, Diep BA, Mai TT, Vo NH, Warrenner P, Suzich J, et al. Differential expression and roles of *Staphylococcus aureus* virulence determinants during colonization and disease. *mBio* [Internet]. 2015 [cited 2023 Nov 11]; 6(1):e02272'14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691592>. doi: 10.1128/mBio.02272-14
5. Wang WY, Chiu CF, Lee YT, Hsueh PR, Tsao SM. Molecular epidemiology and phenotypes of invasive methicillin-resistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022 Dec;55(6 Pt 2):1203-1210. doi: 10.1016/j.jmii.2021.09.003. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118221001900?via%3Dihub>
6. Rock K. Brief history of *Staphylococcus aureus* and diagnosis, treatment. [Editorial]. *Arch Clin Microbiol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 12]; 13(11):212. Available from: <https://www.itmedicalteam.pl/articles/brief-history-of-staphylococcus-aureus-and-diagnosis-treatment.pdf>
7. Wang SK, Gilchrist A, Loukitcheva A, Plotkin BJ, Sagar IM, Gross AE, et al. Prevalence of a cefazolin inoculum effect associated with blaZ gene types among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates from four major medical centers in Chicago. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 12];62(8):e00382-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29891607>. doi: 10.1128/AAC.00382-18

8. Davido B, Laurence Ch, Dinh A, Bouchand F. Back to the future with the use of penicillin in Penicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* (PSSA) bacteremia. [Letter]. *Am J Med* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 5]; 131(4): E155. Available from: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(17\)31114-2/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(17)31114-2/fulltext). doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.032
9. Zaoutis TE, Toltzis P, Chu J, Abrams T, Dul M, Kim J, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(4):343-8. doi: 10.1097/01.inf.0000207403.67197.cc
10. Moriyama Y, Ishikane M, Mezaki K, Ohmagari N. Comparison of penicillins (penicillin G and ampicillin) and cefazolin as a definitive therapy against Penicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* (PSSA) bacteremia in Japan: a retrospective cohort study. *J Infect Chemother*. 2020; 26(4):358-62. doi:10.1016/j.jiac.2019.10.023
11. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of  $\beta$ -Lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 12];33(2): e00047-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7048014>. doi: 10.1128/CMR.00047-19
12. Hines KM, Waalkes A, Penewit K, Holmes EA, Salipante SJ, Werth BJ, Xu L. Characterization of the mechanisms of daptomycin resistance among gram-positive bacterial pathogens by multidimensional lipidomics. *mSphere* [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 13];2(6):e00492-17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29242835> doi: 10.1128/mSphere.00492-17
13. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 18];52(3): e18-e55. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/52/3/e18/306145>. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
14. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol*. 2008; 8(6):747-63. doi:10.1016/j.meegid.2008.07.007
15. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Nov 9];7(9):629-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19680247>. doi: 10.1038/nrmicro2200
16. Barber KE, Smith JR, Ireland CE, Boles BR, Rose WE, Rybak MJ. Evaluation of ceftaroline alone and in combination against biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to daptomycin and vancomycin in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*

- [Internet]. 2015 [cited 2023 Nov 16];59(8):4497-503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987623>. doi: 10.1128/AAC.00386-15
17. Jenul Ch, Horschwill A. Regulation of Staphylococcus aureus virulence. Microbiol Spectr [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 11]; 6(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6452892>. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018
18. Párraga Solórzano PK, Yao J, Rock ChO, Kehl-Fie TE. Disruption of glycolysis by nutritional immunity activates a two-component system that coordinates a metabolic and antihost response by Staphylococcus aureus. mBio [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 11];10(4):e01321-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6686040>. doi: 10.1128/mBio.01321-19
19. Radin JN, Kelliher JL, Párraga Solórzano PK, Kehl-Fie TE. The two-component system ArIRS and alterations in metabolism enable Staphylococcus aureus to resist calprotectin-induced manganese starvation. PLoS Pathog [Internet]. 2016 [cited 2023 Nov 14];12(11):e1006040. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27902777>. doi: 10.1371/journal.ppat.1006040
20. Peng M, Xu Y, Dou B, Yang F, He Q, Liu Z, et al. The *adcA* and *lmb* genes play an important role in drug resistance and full virulence of *Streptococcus suis*. Microbiol Spectr [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 20];11(3): e0433722. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37212676>. doi: 10.1128/spectrum.04337-22
21. Párraga Solórzano PK, Shupe AC, Kehl-Fie TE. The sensor histidine kinase ArIS is necessary for Staphylococcus aureus to activate ArIR in response to nutrient availability. J Bacteriol [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 13];203(24): e0042221. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34606376>. doi: 10.1128/JB.00422-21
22. Kwiecinski JM, Horswill AR. Staphylococcus aureus bloodstream infections: pathogenesis and regulatory mechanisms. Curr Opin Microbiol [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 15]; 53:51-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172183>. doi: 10.1016/j.mib.2020.02.005
23. Matono T, Nagashima M, Mezaki K, Motohashi A, Kutsuna S, Hayakawa K, et al. Molecular epidemiology of  $\beta$ -lactamase production in penicillin-susceptible Staphylococcus aureus under high-susceptibility conditions. J Infect Chemother [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 1];24(2):153-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132926>. doi: 10.1016/j.jiac.2017.10.014
24. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 3]; 52(9):1156-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21467022>. doi: 10.1093/cid/cir147
25. Miller LS, Fowler VG, Shukla SK, Rose WE, Proctor RA. Development of a vaccine against Staphylococcus aureus invasive infections: Evidence based on human

- immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 19];44(1):123-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31841134>. doi: 10.1093/femsre/fuz030
26. Henderson A, Harris P, Hartel G, Paterson D, Turnidge J, Davis JS, Tong SYC. Benzylpenicillin versus flucloxacillin for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections from a large retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 54(4):491-5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.05.020
27. Reynolds G, Crawford S, Cuenca J, Ghosh N, Newton P. Penicillin versus anti-staphylococcal beta-lactams for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* blood stream infections: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(1):147-51. doi: 10.1007/s10096-021-04330-2
28. David MZ, Daum RS. Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;409:325-83. doi:10.1007/82\_2017\_42
29. Hagstrand Aldman M, Kavyani R, Kahn F, Pählman LI. Treatment outcome with penicillin G or cloxacillin in penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 3];59(4):106567. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35288257>. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106567
30. Becker REN, Bubeck Wardenburg J. *Staphylococcus aureus* and the skin: a longstanding and complex interaction. *Skinmed*. 2015;13(2):111-9. doi: 10.1012/jqw.21234.1.003
31. Nowicka D, Grywalska E. *Staphylococcus aureus* and host immunity in recurrent furunculosis. *Dermatology* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 20];235(4):295-305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995649>. doi: 10.1159/000499184
32. El Feghaly RE, Stamm JE, Fritz SA, Burnham CAD. Presence of the bla(Z) beta-lactamase gene in isolates of *Staphylococcus aureus* that appear penicillin susceptible by conventional phenotypic methods. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74(4):388-93. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.07.013
33. Namoune R, Djebbar A, Mekler R, McHugh M, Bekara MEA, Decano A, et al. Whole genome sequencing and molecular epidemiology of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from Algeria. *Microorganisms* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 13];11(8):2047. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37630607>. doi: 10.3390/microorganisms11082047
34. Sahin-Tóth J, Kovács E, Tóthpál A, Juhász J, Forró B, Bányai K, et al. Whole genome sequencing of coagulase positive staphylococci from a dog-and-owner screening survey. *PloS One* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 25];16(1):e0245351. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428679>. doi: 10.1371/journal.pone.0245351
35. Takayama Y, Tanaka T, Oikawa K, Fukano N, Goto M, Takahashi T. Prevalence of blaZ gene and performance of phenotypic tests to detect penicillinase in

- Staphylococcus aureus isolates from Japan. *Ann Lab Med* [Internet]. marzo de 2018 [cited 2023 Nov 1];38(2):155-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214760>. doi: 10.3343/alm.2018.38.2.155
36. Andrzejczuk S, Cygan M, Dłuski D, Stępień-Pyśniak D, Kosikowska U. Staphylococcal resistance patterns, blaZ and SCCmec cassette genes in the nasopharyngeal microbiota of pregnant women. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 4];24(9):7980. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10178740>. doi: 10.3390/ijms24097980
37. Mok HT, Teng ChB, Bergin S, Hon PY, Lye DC, De PP, Vasoo S. Treatment outcomes with benzylpenicillin and non-benzylpenicillin antibiotics, and the performance of the penicillin zone-edge test versus molecular detection of blaZ in penicillin-susceptible Staphylococcus aureus (PSSA) bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(10):2515-23. doi:10.1093/jac/dkad263
38. Nomura R, Nakaminami H, Takasao K, Muramatsu S, Kato Y, Wajima T, Noguchi N. A class A  $\beta$ -lactamase produced by borderline oxacillin-resistant Staphylococcus aureus hydrolyses oxacillin. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 7]; 22:244-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32200127>. doi: 10.1016/j.jgar.2020.03.002
39. Massidda O, Montanari MP, Mingoia M, Varaldo PE. Cloning and expression of the penicillinase from a borderline methicillin-susceptible Staphylococcus aureus strain in Escherichia coli. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 1994 [cited 2023 Nov 13];119(3):263-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8050709>. doi: 10.1111/j.1574-6968.1994.tb06899.x
40. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena JA, Bowling JE, Lewis JS. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 13];58(9):5117-24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4135867>. doi: 10.1128/AAC.02800-14
41. Moriyama Y, Ishikane M, Mezaki K, Ohmagari N. Comparison of penicillins (penicillin G and ampicillin) and cefazolin as a definitive therapy against penicillin-susceptible Staphylococcus aureus (PSSA) bacteremia in Japan: a retrospective cohort study. *J Infect Chemother*. 2020;26(4):358-62. doi:10.1016/j.jiac.2019.10.023
42. Bidell MR, Patel N, O'Donnell JN. Optimal treatment of MSSA bacteraemias: a meta-analysis of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 17];73(10):2643-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085140>. doi: 10.1093/jac/dky259
43. Mossman AK, Svishchuk J, Waddell BJM, Izydorczyk CS, Buckley PT, Hilliard JJ, et al. Staphylococcus aureus in non-cystic fibrosis bronchiectasis: Prevalence and

- genomic basis of high inoculum  $\beta$ -Lactam resistance. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 17];19(8):1285-93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35213810>. doi: 10.1513/AnnalsATS.202108-965OC
44. Lenhard JR, Bulman ZP. Inoculum effect of  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 17];74(10):2825-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31170287/> doi: 10.1093/jac/dkz226
45. Foster TJ. Surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 18];7(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31267926>. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0046-2018
46. McNeil JCh, Sommer LM, Boyle M, Hogan P, Vallejo JG, Hultén KG, et al. Cefazolin inoculum effect and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* osteoarticular infections in children. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 11];64(9):e00703-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660989>. doi: 10.1128/AAC.00703-20
47. Dingle TC, Gamage D, Gomez-Villegas S, Hanson BM, Reyes J, Abbott A, et al. Prevalence and characterization of the cefazolin inoculum effect in North American methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 20];60(7):e0249521. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35578988>. doi: 10.1128/jcm.02495-21
48. Rincon S, Carvajal LP, Gómez-Villegas SI, Echeverri AM, Rios R, Dinh A, et al. A test for the rapid detection of the cefazolin inoculum effect in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 23];59(4):e01938-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33536292>. doi: 10.1128/JCM.01938-20
49. Saeki M, Shinagawa M, Yakuwa Y, Nirasawa S, Sato Y, Yanagihara N, Takahashi S. Inoculum effect of high concentrations of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* on the efficacy of cefazolin and other beta-lactams. *J Infect Chemother*. 2018;24(3):212-5. doi:10.1016/j.jiac.2017.10.021
50. Bhuiyan MS, Jiang JH, Kostoulis X, Theegala R, Lieschke GJ, Peleg AY. The resistance to host antimicrobial peptides in infections caused by daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics (Base)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 14];10(2):96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7908987>. doi: 10.3390/antibiotics10020096
51. Mahjabeen F, Saha U, Mostafa MN, Siddique F, Ahsan E, Fathma S, et al. An update on treatment options for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: A systematic review. *Cureus* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 6];14(11): e31486. Available from: <https://www.cureus.com/articles/119322-an->



- update-on-treatment-options-for-methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa-bacteremia-a-systematic-review#!. doi: 10.7759/cureus.31486
52. Brown NM, Goodman AL, Horner C, Jenkins A, Brown EM. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. *JAC Antimicrob Resist* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 13];3(1):dlaa114. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34223066>. doi: 10.1093/jacamr/dlaa114
53. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 15];31(4):e00020-18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30209034>. doi: 10.1128/CMR.00020-18
54. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, Harbarth S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 13];4:18033. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201833> doi: 10.1038/nrdp.2018.33
55. Hombach M, Weissert Ch, Senn MM, Zbinden R. Comparison of phenotypic methods for the detection of penicillinase in *Staphylococcus aureus* and proposal of a practical diagnostic approach. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 1];72(4):1089-93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069883>. doi: 10.1093/jac/dkw521
56. Otto M. Community-associated MRSA: what makes them special? *Int J Med Microbiol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Nov 13];303(6-7):324-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23517691>. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.007
57. Navratna V, Nadig S, Sood V, Prasad K, Arakere G, Gopal B. Molecular basis for the role of *Staphylococcus aureus* penicillin binding protein 4 in antimicrobial resistance. *J Bacteriol* [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 11];192(1):134-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2798245>. doi: 10.1128/JB.00822-09
58. Palavecino EL. Rapid methods for detection of MRSA in clinical specimens. *Methods Mol Biol*. 2020;2069:29-45. doi:10.1007/978-1-4939-9849-4\_2
59. Li X, Huang T, Xu K, Li Ch, Li Y. Molecular characteristics and virulence gene profiles of *Staphylococcus aureus* isolates in Hainan, China. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 28];19(1):873. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640587>. doi: 10.1186/s12879-019-4547-5
60. Kale P, Dhawan B. The changing face of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Oct 13];34(3):275-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27514947>. doi: 10.4103/0255-0857.188313
61. Ge B, Mukherjee S, Hsu ChH, Davis JA, Tran TTT, Yang Q, et al. MRSA and multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. retail meats, 2010-2011. *Food Microbiol*. 2017; 62:289-97. doi: 10.1016/j.fm.2016.10.029

62. Wu S, Lin K, Liu Y, Zhang H, Lei L. Two-component signaling pathways modulate drug resistance of *Staphylococcus aureus* (Review). *Biomed Rep* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 17];13(2):5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323452>. doi: 10.3892/br.2020.1312
63. Bleul L, Francois P, Wolz Ch. Two-component systems of *S. aureus*: signaling and sensing mechanisms. *Genes* [Internet]. 23 de diciembre de 2021 [cited 2023 Nov 13];13(1):34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35052374>. doi: 10.3390/genes13010034
64. de Oliveira Cerqueira E Costa M, Barbosa do Nascimento AP, Cortes Martins Y, Trindade Dos Santos M, de Sá Figueiredo AM, Perez-Rueda E, Nicolás MF. The gene regulatory network of *Staphylococcus aureus* ST239-SCC mec III strain Bmb9393 and assessment of genes associated with the biofilm in diverse backgrounds. *Front Microbiol* [Internet]. 10 de enero de 2023 [cited 2023 Nov 7];13:1049819. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36704545>. doi: 10.3389/fmicb.2022.1049819
65. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 6]; 52(3): e18-55. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/52/3/e18/306145>. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
66. Fang H, Hedin G. Use of ceftiofloxacin-based selective broth for improved detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2006 [cited 2023 Nov 18];44(2):592-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1392703>. doi: 10.1128/JCM.44.2.592-594.2006
67. Fernandes CJ, Fernandes LA, Collignon P. Ceftiofloxacin resistance as a surrogate marker for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2005 [cited 2023 Nov 13];55(4):506-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15743899>. doi: 10.1093/jac/dki052
68. Howden BP. Recognition and management of infections caused by vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogenous VISA (hVISA). *Intern Med J*. 2005;35(Suppl 2):S136-40. doi:10.1111/j.1444-0903.2005.00986.x
69. Miller NC, Rudoy RC. Vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* (VISA). *Orthop Nurs*. 2000;19(6):45-8. doi:10.1097/00006416-200019060-00009
70. Roch M, Clair P, Renzoni A, Reverdy ME, Dauwalder O, Bes M, et al. Exposure of *Staphylococcus aureus* to subinhibitory concentrations of  $\beta$ -lactam antibiotics induces heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 13];58(9):5306-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24957836>. doi: 10.1128/AAC.02574-14

71. McEvoy ChRE, Tsuji B, Gao W, Seemann T, Porter JL, Doig K, et al. Decreased vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus* caused by IS256 tempering of WalkR expression. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 [cited 2023 Nov 13];57(7):3240-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697332>. doi: 10.1128/AAC.00279-13
72. Zhu X, Liu C, Gao S, Lu Y, Chen Z, Sun Z. Vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* (VISA) isolated from a patient who never received vancomycin treatment. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2023 Nov 17]; 33:185-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25543098>. doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.038
73. Kuroda M, Sekizuka T, Matsui H, Ohsuga J, Ohshima T, Hanaki H. IS256-mediated overexpression of the WalkR two-component system regulon contributes to reduced vancomycin susceptibility in a *Staphylococcus aureus* clinical isolate. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 19]; 10:1882. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6702299>. doi: 10.3389/fmicb.2019.01882
74. Hiramatsu K, Kayayama Y, Matsuo M, Aiba Y, Saito M, Hishinuma T, Iwamoto A. Vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 17];2(4):213-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27873679>. doi: 10.1016/j.jgar.2014.04.006
75. Shoji M, Cui L, Iizuka R, Komoto A, Neoh HM, Watanabe Y, et al. Walk and clpP mutations confer reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 25];55(8):3870-81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3147622>. doi: 10.1128/AAC.01563-10
76. Loffredo MR, Savini F, Bobone S, Casciaro B, Franzyk H, Mangoni ML, Stella L. Inoculum effect of antimicrobial peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 13];118(21):e2014364118. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34021080>. doi: 10.1073/pnas.2014364118
77. Dietrich A, Steffens U, Gajdiss M, Boschert AL, Dröge JK, Szekat Ch, et al. Cervimycin-resistant *Staphylococcus aureus* strains display vancomycin-intermediate resistant phenotypes. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 3];10(5):e02567-22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9603734>. doi: 10.1128/spectrum.02567-22
78. Rao Y, Peng H, Shang W, Hu Z, Yang Y, Tan L, et al. A vancomycin resistance-associated Walk(S221P) mutation attenuates the virulence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Adv Res* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 1];40:167-78. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9481939>. doi: 10.1016/j.jare.2021.11.015
79. Peng H, Rao Y, Yuan W, Zheng Y, Shang W, Hu Z, et al. Reconstruction of the Vancomycin-susceptible *Staphylococcus aureus* phenotype from a vancomycin-intermediate *S. aureus* XN108. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 1];9:2955. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546356>. doi: 10.3389/fmicb.2018.02955
80. Fait A, Seif Y, Mikkelsen K, Poudel S, Wells JM, Pálsson BO, Ingmer He. Adaptive laboratory evolution and independent component analysis disentangle complex vancomycin adaptation trajectories. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 1];119(30):e2118262119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35858453>. doi: 10.1073/pnas.2118262119
81. Bakthavatchalam YD, Babu P, Munusamy E, Dwarakanathan HT, Rupali P, Zervos M, et al. Genomic insights on heterogeneous resistance to vancomycin and teicoplanin in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A first report from South India. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 17];14(12): e0227009. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0227009>. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227009>
82. Rossato AM, Primon-Barros M, Gomes Dias CA, Alves d'Azevedo P. Vancomycin MIC and agr dysfunction in invasive MRSA infections in southern Brazil. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 20];51(4):1819-23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33074551>. doi: 10.1007/s42770-020-00384-0
83. Dai Y, Chang W, Zhao Ch, Peng J, Xu L, Lu H, et al. VraR binding to the promoter region of agr inhibits its function in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous VISA. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 15];61(5):e02740-16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404600>. doi: 10.1128/AAC.02740-16
84. Burian M, Plange J, Schmitt L, Kaschke A, Marquardt Y, Huth L, et al. Adaptation of *Staphylococcus aureus* to the human skin environment identified using an ex vivo tissue model. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 13];12:728989. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34621255>. doi: 10.3389/fmicb.2021.728989
85. Gardner SG, Marshall DD, Daum RS, Powers R, Somerville GA. Metabolic mitigation of *Staphylococcus aureus* vancomycin intermediate-level susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018 [cited 2023 Oct 13];62(1):e01608-17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5740343>. doi: 10.1128/AAC.01608-17
86. Cong Y, Yang S, Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *J Adv Res* [Internet]. 2019 [cited

- 2023 Oct 13];21:169-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32071785>. doi: 10.1016/j.jare.2019.10.005
87. Périchon B, Courvalin P. Staphylococcus aureus VRSA-11B is a constitutive vancomycin-resistant mutant of vancomycin-dependent VRSA-11A. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2012 [cited 2023 Oct 25];56(9):4693-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3421854>. doi: 10.1128/AAC.00454-12
88. Li G, Walker MJ, De Oliveira DMP. Vancomycin resistance in enterococcus and Staphylococcus aureus. *Microorganisms* [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 13];11(1):24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9866002>. doi: 10.3390/microorganisms11010024
89. Shariati A, Dadashi M, Moghadam MT, van Belkum A, Yaslianifard S, Darban-Sarokhalil D. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate Staphylococcus aureus clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 13];10(1):12689. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728110>. doi: 10.1038/s41598-020-69058-z
90. Kim JW, Lee KJ. Single-nucleotide polymorphisms in a vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strain based on whole-genome sequencing. *Arch Microbiol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Oct 25]; 202(8):2255-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535788>. doi: 10.1007/s00203-020-01906-y
91. Haas W, Singh N, Lainhart W, Mingle L, Nazarian E, Mitchell K, et al. Genomic analysis of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolates from the 3rd case identified in the United States reveals chromosomal integration of the vanA locus. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 3];11(2):e04317-22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10100801>. doi: 10.1128/spectrum.04317-22
92. Unni S, Siddiqui TJ, Bidaisee S. Reduced susceptibility and resistance to vancomycin of Staphylococcus aureus: A review of global incidence patterns and related genetic mechanisms. *Cureus* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 15];13(10):e18925. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34812309>. doi: 10.7759/cureus.18925
93. Giulieri SG, Tong SYC, Williamson DA. Using genomics to understand meticillin- and vancomycin-resistant Staphylococcus aureus infections. *Microb Genom* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 1];6(1):e000324. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7067033>. doi: 10.1099/mgen.0.000324
94. Abdeta A, Beyene D, Negeri AA. Antimicrobial resistance patterns of Staphylococcus aureus and enterococcus species at the Ethiopian Public Health Institute, Ethiopia: A five-year retrospective analysis. *Infect Drug Resist* [Internet].

2023 [cited 2023 Nov 13]; 16:6155-66. Available from: <https://www.dovepress.com/antimicrobial-resistance-patterns-of-staphylococcus-aureus-and-enteroc-peer-reviewed-fulltext-article-IDR>. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S429687>

95. Marty FM, Yeh WW, Wennersten ChB, Venkataraman L, Albano E, Alyea EP, et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2006 [cited 2023 Nov 6];44(2):595-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1392688>. doi: 10.1128/JCM.44.2.595-597.2006

96. Lasek-Nesselquist E, Lu J, Schneider R, Ma Z, Russo V, Mishra S. Insights into the evolution of *Staphylococcus aureus* daptomycin resistance from an in vitro bioreactor model. *Front Microbiol* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 8]; 10: 345. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6413709>. doi: 10.3389/fmicb.2019.00345

97. Bhattacharyya D, Banerjee J, Bandyopadhyay S, Mondal B, Nanda PK, Samanta I, et al. First report on vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in bovine and caprine milk. *Microb Drug Resist*. 2016;22(8):675-81. doi:10.1089/mdr.2015.0330

98. Jiang S, Zhuang H, Zhu F, Wei X, Zhang J, Sun L, et al. The role of mprF mutations in seesaw effect of daptomycin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 8]; 66(1): e01295-21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8765318>. doi: 10.1128/AAC.01295-21

99. Barros EM, Martin MJ, Selleck EM, Lebreton F, Sampaio JLM, Gilmore MS. Daptomycin resistance and tolerance due to loss of function in *Staphylococcus aureus* dsp1 and asp23. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 8];63(1): e01542-18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325204>. doi: 10.1128/AAC.01542-18

100. Mediati DG, Wong JL, Gao W, McKellar S, Pang ChNI, Wu S, et al. RNase III-CLASH of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* reveals a regulatory mRNA 3'UTR required for intermediate vancomycin resistance. *Nat Commun* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 13];13(1):3558. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35732665>. doi: 10.1038/s41467-022-31177-8

Anexo 1

<b>Glosario de abreviaturas</b>	
PSSA:	S. aureus sensible a la penicilina.
PRSA:	S. aureus resistentes a la penicilina
MSSA:	S. aureus sensible a la meticilina
MRSA:	S. aureus resistentes a la meticilina
VISA:	S. aureus intermedio a la vancomicina
VRSA:	S. aureus resistente a la vancomicina
DRSA:	S. aureus resistentes a la daptomicina