

Fenotipo y genotipo de *Staphylococcus aureus* aislados de narinas de adultos mayores de la Región Valparaíso, Chile, entre junio 2019- enero 2020

Carmen Aravena^{1,3,a,*}, Rocío Caneo¹, Javiera Lecanda Ossandón¹, Isabella Giovine A¹, Constanza Toloza Zamora^{2,b}, Javier Tognarelli^{2,c}.

Phenotype and Genotype of *Staphylococcus aureus* Isolated from the Nostrils of Elderly Adults in the Valparaíso Region, Chile, from June 2019 to January 2020

RESUMEN

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) coloniza las narinas de 20 a 30% de personas de la población general, constituyendo la portación un riesgo de infección y transmisión. Este patógeno, causa infecciones leves y otras muy graves, diferentes cepas muestran virulencia variable siendo motivo de preocupación mundial *S. aureus* meticilino resistente (SAMR). El envejecimiento global de la población hace necesario, entre otras cosas, investigar la microbiota de adultos mayores. **Objetivo:** Determinar la portación nasal de *S. aureus* en adultos mayores de Valparaíso, Chile y caracterizar fenotípica y genéticamente sus aislamientos. **Metodología:** Para un análisis transversal y descriptivo se tomaron muestras nasales a 223 adultos mayores, se identificó *S. aureus*, caracterizando la susceptibilidad antimicrobiana por difusión en agar, los genes de virulencia: leucocidina de Panton-Valentine (pvl), resistencia a meticilina (*mecA*), enterotoxina A (*sea*) y la toxina-1 del síndrome de shock tóxico (*tst*) por reacción en cadena de la polimerasa. Se estudió el genoma completo de dos cepas de *S. aureus* meticilino sensible (SAMS) y una SAMR utilizando MiSeq-Illumina y análisis bioinformático. **Resultados:** Se aislaron 41 cepas de *S. aureus* resultando una portación nasal de 18,3% [IC95%:13,5-24,1%] con un mayor porcentaje en hombres y la portación de SAMR fue de 1,3% [IC95%:0,3-3,9%] sin diferencias por sexo. Los aislamientos mostraron alta resistencia a penicilina seguido por eritromicina, clindamicina y gentamicina y 24% de SAMS fueron multidrogosresistentes. Detectamos *sea* (6+/41 cepas), *mecA* (3+/41), *pvl* (2+/41) y *tst* (2+/41). Identifica-

¹Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Campus San Felipe, Chile.

²Programa de Magíster en Ciencias Médicas mención en Biología Celular y Molecular. Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

³Centro Interdisciplinario de Investigación Biomédica e Ingeniería para la Salud (MEDING), Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

^aBioquímico, PhD. en Ciencias Biológicas.

^bTecnólogo Médico, Mg. en Ciencias Médicas.

^cBioquímico, Mg. en Ciencias Médicas.

*Correspondencia: Carmen Aravena / carmen.aravena@uv.cl

Laboratorio de Investigación, Universidad de Valparaíso. Avda. Miraflores 2085-A anexo Hospital San Camilo, San Felipe, Chile.

Financiamiento: InES-100, Innova, Universidad de Valparaíso, Chile.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido el 22 de mayo de 2025.

Aceptado el 05 de diciembre de 2025.

mos los genotipos: ST5-SCCmecI-1B, ST398 y ST45 que mostraron diferente virulencia. **Conclusiones:** La colonización nasal de *S. aureus* en adultos mayores fue similar a personas del mismo grupo etario y de la población general de Europa y Latinoamérica, aunque SAMR resultó mayor. Las cepas estudiadas presentaron un potencial patogénico y susceptibilidad antimicrobiana variable, identificándose el clon chileno/cordobés, cepas SAMS CC398 y CC45 descritas previamente en portadores sanos.

Palabras clave: Anciano; Adulto mayor; Colonización nasal; *Staphylococcus aureus* meticilino resistente; *Staphylococcus aureus*.

ABSTRACT

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) persistently colonizes the nares of approximately 20-30% of healthy individuals, and the nasal carriage constitutes a risk of infection and transmission. This pathogen causes mild to severe infections, different strains show variable virulence, and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is a global concern. Due to the worldwide aging of the population, further research in older adults is necessary, such as the study of their microbiota. **Aim:** To determine the carriage of *S. aureus* in older adults in Valparaíso, Chile, and to characterize the phenotype and genotype of their isolates. **Methodology:** In a transversal and descriptive study, *S. aureus* strains were isolated from nasal swabs of 223 older adults. Antimicrobial susceptibility was determined by agar diffusion technique. The virulence genes: Panton-Valentine leucocidine (*pvl*), methicillin-resistance (*mecA*), toxic shock syndrome toxin-1 (*tst*), and enterotoxin A (*sea*) were detected by polymerase chain reaction. Genotyping of two methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) strains and one MRSA was performed using MiSeq-Illumina and bioinformatics analysis. **Results:** We identified 41 *S. aureus* strains in 18.3% [95%CI: 13.5 - 24.1%] of individuals, and the percentage of *S. aureus* in men was greater than in women. MRSA was 1.3% [95%CI: 0.3-3.9%] without differences between sexes. The isolates showed high resistance to penicillin, followed by erythromycin, clindamycin, and gentamicin. Twenty-four percent of MSSA strains showed multidrug-resistance. Virulence genes *sea* (6+/41 strains), *mecA* (3+/41), *pvl* (2+/41), and *tst* (2+/41) were detected. Additionally, the genotypes: ST5-SCCmecI-1B, ST398, and ST45 were identified, showing different virulence. **Conclusions:** Nasal carriage of *S. aureus* was similar to studies of the general population and the same age group from Latin America and Europe; however, MRSA carriage was higher. Strains from older adults exhibited variable pathogenic potential and antimicrobial susceptibility, identifying the Chilean/Cordobes clone and MSSA strains corresponding to CC398 and CC45 previously described in healthy carriers.

Keywords: Aged; Colonization; Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; Nasal Cavity; *Staphylococcus aureus*.

El envejecimiento poblacional es una realidad mundial que también afecta a Chile, proyectándose para el 2035, que el 18,9% de la población tendrá 65 años o más¹. Los importantes cambios fisiológicos y hormonales debidos al envejecimiento impactan al sistema inmune, incrementando enfermedades crónicas, cardiovasculares e infecciosas, por lo que es necesario mayor conocimiento de este grupo etario^{2,3}.

Staphylococcus aureus causa infecciones leves y otras graves: neumonía, bacteriemia, osteomielitis, síndrome de shock tóxico y endocarditis entre otras, forma parte de la microbiota colonizando permanentemente las narinas de 20 a 30% en personas sanas^{4,5,6}. Individuos portadores pueden transmitir este patógeno y/o padecer enfermedades por auto-infección^{7,8,9,10}, aunque, los factores que determinan la patogénesis de infecciones no están completamente entendidos¹¹. El genoma de *S. aureus* es dinámico y variable, puede contener islas de patogenidad conformando el core-variable, elementos genéticos móviles (EGMs) como plásmidos y profagos^{6,11}. Algunas cepas producen superantígenos como la toxina-1 del síndrome de shock tóxico (TSST-1) codificada por el gen *tst* en una isla de patogenidad, exotoxinas como la enterotoxina A causante de toxiinfección alimentaria¹² y la leucocidina de Panton-Valentine, una citotoxina asociada a infecciones graves de piel y tejidos blandos^{13,14}.

Este patógeno se disemina clonalmente, distinguiéndose ciertos linajes genéticos adaptados a nichos y lugares geográficos específicos^{8,15,16}. Infecciones por *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) causan alta morbi-mortalidad, reconociéndose cepas asociadas a infecciones hospitalarias (SAMR-AH), adquiridas en la comunidad (SAMR-AC) e industria ganadera (SAMR-LA)^{16,17}. Análisis del linaje mediante tipificación por secuenciación de multilocus (MLST), permite identificar cepas SAMR pertenecientes al secuenciotipo 5 (ST5), como uno de los principales agentes de infecciones asociadas a atención en salud (IAAS)^{8,15,16}.

La portación nasal de *S. aureus* varía en subgrupos de la población y particularmente SAMR oscilaría de 0 a 6% según lugar geográfico^{4,8,18,19,20,21}, incrementando en algunos grupos de adultos mayores^{22,23}. En el 2010, la portación de *S. aureus* y de SAMR en la población general de Santiago de Chile fue 22,7%

y 0,24% respectivamente⁵. En Chile, carecemos de antecedentes actualizados sobre la portación de *S. aureus* en personas mayores de la población general, se desconoce el potencial patogénico de cepas que colonizan a individuos sanos, por lo que este estudio tuvo como objetivo determinar la portación nasal de *S. aureus* y SAMR en adultos mayores (AM) de comunas de la Región de Valparaíso, Chile, y caracterizar la susceptibilidad antimicrobiana y virulencia. Además, determinar el potencial patogénico y linaje de cepas representativas de AM por secuenciación de genoma completo.

Material y métodos

Estudio, criterios de inclusión y bioética

Estudio cuantitativo, transversal y descriptivo realizado entre junio 2019-enero 2020. Criterios de inclusión: AM con edad $\geq$ 65 años^{2,3} de la comunidad que asistían a centros sociales y/o recreativos comunales de la región de Valparaíso. Los sujetos fueron invitados luego de una charla informativa más el consentimiento informado. Se excluyeron, individuos con síntomas de infección respiratoria y aquellos hospitalizados o con tratamiento antibacteriano en el último mes. El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Aconcagua, Valparaíso, Chile, expediente CEC N° 24/2019.

Muestras e identificación bacteriana

Se tomaron muestras nasales de 223 AM usando tórulas Trans-System-Stuart (Copan-Italia) según Platzer et al., (2010)⁵. Las muestras se sembraron en placas de agar sal-manitol (BD, USA), incubadas a 35°C por 24-48 h. *Staphylococcus aureus* fue identificado según tinción Gram, catalasa, coagulasa, test de aglutinación STAPHYTECT-PLUS (Oxoid, UK) y detección del gen de la proteína A (*spa*) por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) según Okolie et al., 2015²⁴.

Susceptibilidad antimicrobiana

El antibiograma se determinó por técnica de difusión en agar usando sensidiscos de clindamicina (2 µg), eritromicina (15 µg), penicilina G (10 UI), cloranfenicol (30 µg), gentamicina (10 µg), sulfametoxazol-trimetoprim (23,75/1,25 µg), rifampicina (5 µg),

levofloxacin (5 µg) y minociclina (30 µg), Oxoid Ltd, UK. La resistencia inducible a clindamicina se determinó por D-test²⁵ y la concentración inhibitoria mínima (CIM) para vancomicina por macrodilución en caldo. Los resultados se interpretaron según los criterios del CLSI²⁶. La detección de SAMR fue mediante disco de ceftiofina (30 µg) y el gen *mecA* por RCP (Okolie et al., 2015)²⁴. Se utilizaron como controles *S. aureus* ATCC 25923 y SARM-ATCC[®] BAA1026.

Extracción del ADN

Una o dos colonias de cada cepa se cultivaron en 1 mL de caldo LB (Mo-Bio, Canadá) a 35 °C por toda la noche. Posteriormente, se extrajo el ADN según un protocolo in house descrito por Suárez et al, (2008)²⁷, se cuantificó por absorbancia a 260 nm y se almacenó a -20 °C.

Genes de virulencia

La detección de los genes de virulencia por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de la leucocidina de Panton-Valentine (*pvl*), proteína A (*spa*) y *mecA* según protocolo de Okolie, et al, 2015²⁴ y gen de TSST-1 (*tst*) y enterotoxina A (*sea*) según Mehrotra et al, 2000²⁸. Se realizaron 2 ensayos independientes por cepa usando 100 ng de ADN preparado según protocolo in house. Se utilizaron como controles positivos las cepas SARM7-ST8 *pvl* SARM181E-ST30 *tst*+*sea*+ y SAMR-ATCC[®] BAA1026[™] (*mecA*+).

Estadística

Para las proporciones se determinó el IC95% y la significancia ($p < 0,05$) con el estadístico Z, usando STATA v17.0 (StataCorp LLC, Texas, USA).

Secuenciación genoma completo

Se seleccionaron tres cepas de *S. aureus* representativas de los aislamientos de AM para estudiar virulencia y linaje por secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés): SARM189A (susceptible a todos los antimicrobianos); SARM73A (multidrogoresistente-*mecA* negativa) y SARM52A (*mecA* positiva). Se extrajo el ADN con E.Z.N.A bacterial DNA kit (Omega Bio-tek, USA), y se preparó una librería con 200 ng de ADN por cepa usando

el kit Illumina-DNAprep (Illumina). La secuenciación se realizó con el kit Illumina de 300 ciclos (2x150) en un Illumina-MiSeq (Soliman et al., 2020)²⁹.

Bioinformática

Las lecturas de la secuenciación se pre-procesaron con Bbduk (<https://github.com/BioInfoTools/BBMap>) y su calidad con FastQC. Para ensamble de novo el software SPAdes v3.13 utilizando la cepa de referencia MW2-SARM-ST1(CC1)¹⁵.

Los análisis terciarios se realizaron con herramientas del Center for Genomic Epidemiology (<https://genomicepidemiology.org>): ResFinder 3.0 y VirulenceFinder 2.0 para identificar genes de resistencia y virulencia. SCCmecFinder para SCCmec²⁹. Para el secuenciotipo y complejo clonal en el sitio web <https://github.com/tseemann/mlst> y la base de datos PubMLST (<https://pubmlst.org/>)²⁹.

Secuencias genéticas

Los genomas ensamblados de las cepas SAS-M189A, SARM52A y SARM73A están disponibles en NCBI-GenBank bajo los accesos JAUALV000000000, JAUALQ000000000 y JAUALO000000000.

Resultados

Características demográficas y prevalencia

La media de edad de los participantes fue 72,7 ± 5,8 años (rango 65-96 años), la mayoría residía en San Felipe, Los Andes y Putaendo y la otra parte en Valparaíso, Viña del Mar y Quillota. El número de mujeres superó al de hombres y el grupo etario mayoritario fue de 70 a 83 años. *S. aureus* se identificó en 41 AM resultando la portación nasal de 18,3% [IC95%:13,5-24,1%] y de SAMR 1,3 % [IC95%: 0,3-3,9%]. Los hombres presentaron mayor prevalencia de *S. aureus* que las mujeres", y en las otras variables no hubo diferencia significativa (Tabla 1).

Susceptibilidad antimicrobiana y genes de virulencia

La proporción de cepas SAMR fue 7,3% (3/41), identificándose la mayoría (38/41) como *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) de éstas, más de un tercio fueron susceptibles a todos los antimicrobianos probados. El resto mostraron resistencia a uno y hasta a cuatro tipos de antimicrobianos, 22%

(9/41) fueron multidrogoresistentes. Las cepas SAMR (antibiotipo IX) fueron resistentes a cinco clases de antimicrobianos (Tabla 2). Por antimicrobiano, 61% de las cepas fueron resistentes a penicilina, 32% a eritromicina, 27% a gentamicina (5 de 11 cepas con resistencia intermedia) y 29% a clindamicina (8 de 12 cepas mostraron resistencia inducible). Cuatro cepas fueron resistentes a levofloxacina (10%). Todas las cepas fueron susceptibles a sulfametoxazol-trimetoprim, rifampicina, minociclina, cloranfenicol y a vancomicina. La CIM para vancomicina estuvo entre 0,78-1,56 µg/mL. Todas las cepas fueron positivas para el gen de la proteína A y dos cepas pvl positivas (1 SAMR y 1 SAMS). Cinco cepas SAMS y una SAMR fueron positivas para el gen de la enterotoxina A (14,6%) y dos cepas SAMS fueron positivas para tst (Tabla 2).

Caracterización por WGS

El mapa comparativo de las cepas de AM secuenciadas muestra que el tamaño de los genomas está dentro del rango esperado. SASM73A presentó una longitud de 2.680.289 pb, correspondiendo

al 92% del genoma secuenciado, SASM189A con 2.671.029 pb (92%) y SARM52A alcanzó 2.843.448 pb (98%) indicando alta cobertura genómica. Esquemáticamente, se observan regiones continuas con genes comunes entre las cepas y otras discontinuas indicando que las cepas no son idénticas y tampoco respecto a la referencia SAMR-MW2 (Figura 1). El análisis comparativo mostró diversidad en la virulencia entre cepas de AM aunque, comparten genes como las γ -hemolisinas y estafiloquinasa. Primeramente, SASM189A, susceptible a todos los antimicrobianos probados, no mostró genes de resistencia, correspondió al secuenciotipo 45 (ST45) y complejo clonal 45 (CC45) y, además, de los genes comunes contiene distintas enterotoxinas (*seg-sei-sem-sen-seo-seu*). SASM73A resistente a PEN-ERI-CLI-GEN-mecA negativa pertenece al ST398 (CC398) codifica resistencia a amino-glucósidos, macrólidos y el factor de resistencia al complemento. Finalmente, SARM52A del ST5 (CC5), codifica el casete SCCmec tipo I (1B) y más genes de virulencia que las otras cepas de AM incluyendo una leucocidina LukED (Figura 2).

Tabla 1. Características demográficas y prevalencia de la portación nasal de *S. aureus* y SAMR.

Características	Categoría	n _i (%) ^a	Prevalencia <i>S. aureus</i> ^b	Prevalencia SAMR ^c
Sexo	Masculino	44 (19,7)	27,3% (12/44)	0 (0/44)
	Femenino	179 (80,3)	16,2% (29/179)	1,6% (3/179)
	Valor p	<0,0001*	0,045*	0,194
Procedencia	V-Cordillera	125 (56,0)	20% (25/125)	9,6% (2/125)
	V-Costa	98 (43,9)	16,3% (16/98)	1,0% (1/98)
	Valor p	0,005*	0,241	0,355
Edad	65-69 años	74 (33,2)	18,9% (14/74)	1,4% (1/74)
	70-83 años	140 (62,8)	18,5% (26/144)	1,4% (2/140)
	84-96 años	9 (4,0)	11,1% (1/9)	0 (0/9)
	Valor p	<0,0001*	0,283	0,359

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. ^aPorcentaje por categoría, n_i: frecuencia de individuos por categoría respecto al total de sujetos (N= 223). Porcentaje (%)= (n_i/N)x 100. ^bPrevalencia *S. aureus* por categoría (%)= (positivos *S. aureus*/n_i) x100; ^cPrevalencia de SAMR por categoría (%)= (positivos SAMR/n_i) x100. * Diferencia estadísticamente significativa (p<0,05).

Tabla 2. Distribución de antibiogramas y frecuencia de virulotipos en cepas de *S. aureus* (n= 41).

Antibiotipo	Antibiograma	ATB b	Nº cepas	Frecuencia (%) (genes de virulencia ^c)
I	Sensible ^a	0	15 (36,6 %)	1 (<i>pvl</i>) 3 (<i>sea</i>) 1 (<i>tst-sea</i>)
II	PEN	1	10 (24,4 %)	1 (<i>tst-sea</i>)
III	PEN-GEN (I) ^d	2	2 (4,8 %)	--
IV	PEN-ERI	1	1 (2,4%)	--
V	CLI ^{Ind} -LVX	2	1 (2,4%)	--
VI	PEN-ERI-CLI	3	3 (7,3%)	--
VII	PEN-ERI-GEN	3	1 (2,4%)	--
VIII	PEN-ERI-CLI-GEN	4	5 (12,2%)	--
IX	PEN-OXA-FOX-ERI-CLI-LVX-GEN	5	3 (7,3%)	1 (<i>mecA -pvl</i>) 1 (<i>mecA-sea</i>) 1 (<i>mecA</i>)

Penicilina G (PEN), oxacilina (OXA), eritromicina (ERI), levofloxacina (LVX), cefoxitina (FOX), clindamicina (CLI), resistencia inducible a clindamicina (CLI^{Ind}) y gentamicina (GEN). ^aAntibiotipo sensible a todos los antimicrobianos probados. ^bNúmero de clases de antibióticos al que las cepas mostraron resistencia. ^cNúmero de cepas positivas para un gen o genes de virulencia. Genes: *pvl* (leucocidina de Pantón-Valentine), *tst* (toxina-1 del síndrome de shock tóxico), *sea* (enterotoxina a) y *mecA* (resistencia a meticilina). ^d(I) resistencia intermedia, (--): negativos para los genes.

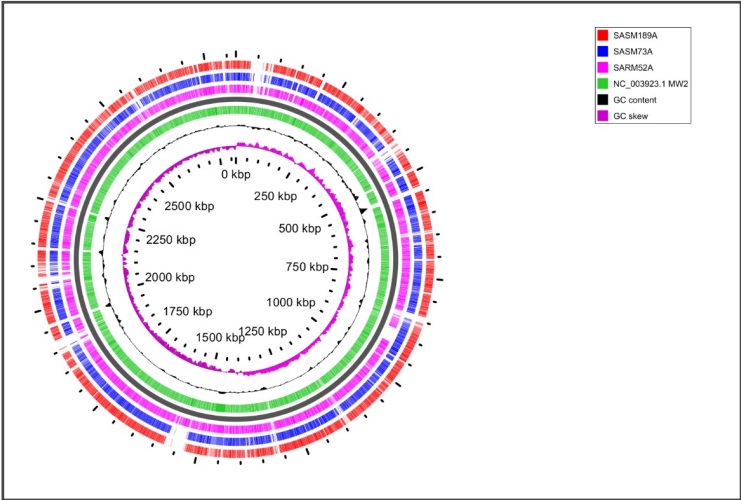


Figura 1: Comparación genómica circular de las cepas de *S. aureus*. Cepas de adultos mayores SASM189A (rojo), SASM73A (azul) y SARM52A (rosado), con la cepa de referencia *S. aureus* MW2 NC_003923.1 (verde). Los anillos muestran la distribución de genes en cada cepa y su relación con la referencia. El contenido de GC (negro) y el sesgo de GC (púrpura) representados en los anillos interiores destacando la variabilidad en la composición nucleotídica entre estas cepas.

Factor	Genes	SASM73A (ST-398)	SASM189A (ST-45)	SARM52A (ST-5)
γ-hemolisina	<i>hglA</i>			
	<i>hglB</i>			
	<i>hglC</i>			
Leucocidina	<i>lukD-lukE</i>			
Estafiloquinasa	<i>sak</i>			
Resistencia a complemento	<i>scn</i>			
Enterotoxinas	<i>sea</i>			
	<i>sed</i>			
	<i>seg</i>			
	<i>sei</i>			
	<i>sej</i>			
	<i>sek</i>			
	<i>sem</i>			
	<i>sen</i>			
	<i>seo</i>			
Proteasas	<i>aur</i>			
	<i>splA</i>			
	<i>splB</i>			
	<i>splE</i>			
Resistencia a aminoglucósidos	<i>aac(6)-aph(2'')</i>			
	<i>ant(6)-Ia</i>			
	<i>ant(9)-Ia</i>			
	<i>aph(3')-III</i>			
Resistencia a β-lactámicos	<i>blaZ</i>			
Resistencia a macrólidos	<i>mecA</i>			
	<i>erm(A)</i>			
	<i>erm(T)</i>			

Figura 2: Comparación de genes de virulencia y resistencia antimicrobiana codificados en cepas de *S. aureus* secuenciadas. Para cada cepa se indica el secuenciotipo (ST) y la casilla en gris da cuenta de la presencia del gen.

Discusión

La portación nasal de *S. aureus* en AM fue comparable a un reporte de Chile⁵ de personas sanas o de la comunidad de 13 hasta 78 años, y a otro del Perú de 1 hasta 80 años³⁰. También, fue similar, a un estudio de la población general incluyendo a AM de países europeos⁴. Aunque, varios reportes muestran que a mayor edad se obtiene una baja asociación con la portación nasal de *S. aureus*^{4,18,21,31,32}, esto no se observó comparando con la población general.

Sin embargo, un estudio en Argentina reportó alta colonización (79%) en adultos sanos (media 60 años), lo que se explicaría porque durante el estudio ocurría una pandemia de Gripe A H1N1, facilitando la transmisión de *S. aureus* por el fenómeno denominado "cloud babies"^{19,33}. Otras investigaciones, reportan un mayor riesgo de colonización por *S. aureus* en hombres^{4,31}, consistente con el presente

estudio, aunque la proporción de hombres enrolados fue menor.

Limitaciones del actual estudio, es que la portación se determinó mediante cultivo de solo una muestra, sin seguimiento en el tiempo, por tanto, no se diferencia si un sujeto con un cultivo nasal positivo es portador persistente o intermitente y un cultivo negativo, es no-portador o portador intermitente^{4,5,18,19,20,21,30,32}. Las narinas son un sitio donde con frecuencia se aísla *S. aureus*, en portadores persistentes, esto es individuos sanos donde esta bacteria forma parte de la microbiota comensal^{9,14}. Asimismo, la portación de *S. aureus* puede subestimarse, pues este microorganismo también coloniza otros sitios anatómicos distintos de las fosas nasales^{9,34}. Técnicas genéticas más sensibles y rápidas identifican *S. aureus* en muestras clínicas directas²⁴ pero, el aislamiento de colonias en un cultivo se usa preferentemente en clínica y en estudios epidemiológicos, quedando las cepas

disponibles para su identificación, antibiograma, y genotipificación^{4,5,7,12,18,20,21,23,27,35}. La portación de SAMR en AM fue comparable a la población general de Santiago de Chile⁵ y a los AM de Alemania³², aunque fue mayor comparando con AM de países europeos⁴. La alta prevalencia de SAMR se asocia a individuos expuestos al ambiente hospitalario o de residencias de ancianos^{12,18,22,23,32,35}. Adquirir una infección hospitalaria por SAMR y tener 65 o más años, está asociado a una mayor morbilidad^{3,36}. Aunque, una mayor edad no sería un factor predisponente para adquirir infecciones por *S. aureus*³⁴, posiblemente, por la menor portación observada en este grupo respecto a otras edades^{4,21,30,31,32}.

En clínica, destacar que la adquisición de infecciones por *S. aureus* y SAMR se relacionan con una colonización del paciente previa a la admisión hospitalaria^{4,6,37}, evidenciándose una reducción en la tasa de infecciones en pacientes de cuidados intensivos mediante descolonización e incremento de las medidas de precaución³⁷. También, la colonización nasal por *S. aureus* tendría un rol en infecciones recurrentes en pacientes con dermatitis atópica o úlcera en pie diabético⁸.

La susceptibilidad antimicrobiana de cepas SAMR de AM, concuerda con SAMR-AH y específicamente la cepa secuenciada (SARM52A), correspondió al genotipo del clon chileno/cordobés (ST5-SCCmecI) diseminado en Chile y Latinoamérica^{17,38,39,40,41}. Evidenciando que cepas SAMR-AH son parte de la microbiota nasal de AM, asimismo, un estudio previo sugirió la portación de este clon en estudiantes de medicina y enfermería⁴².

Las cepas SAMS de AM mostraron antibiotipos descritos en portadores^{4,30,32,42}, aunque, la resistencia a eritromicina, clindamicina y gentamicina fue mayor que en estudios similares^{4,18,30,32}. Esto concuerda con que a mayor edad incrementa la resistencia a aminoglucósidos y fluoroquinolonas en aislamientos de infecciones³⁶, aunque en el actual reporte, la resistencia a levofloxacina se observó principalmente en SAMR. Cepas de portadores de Argentina mostraron resistencia similar y adicionalmente, resistencia a rifampicina y cotrimoxazol, relacionado con su uso en infecciones graves por *S. aureus*⁴³. Igualmente, la resistencia antimicro-

biana de *S. aureus* de portadores europeos refleja el consumo de cada droga en el país respectivo⁴. En cepas de AM la resistencia a clindamicina fue mayoritariamente inducible por lo que aplicar el D-test sería importante para mantener una estrecha vigilancia y evitar fallas de tratamiento²⁵. Este antimicrobiano se indica para infecciones de piel y tejidos blandos y como inhibidor de la producción de toxinas^{2,43}.

Los resultados mostraron una distribución heterogénea de los genes virulencia en SAMS, coherente con los diversos linajes descritos en portadores^{18,32,42}, cada complejo clonal (CC) se asociaría a un panel específico de genes de virulencia con variaciones en cada CC³². La baja proporción de cepas *pvl* positivas en nuestro estudio, concuerda con que 2 a 3% de *S. aureus* producen PVL en infecciones severas por SAMR-AC^{6,40}. Se detectó SAMS-*pvl*+ en AM, y existen antecedentes en Latinoamérica y Europa que cepas SAMS-*pvl*+ causan infecciones graves en niños^{44,45,46}. Respecto al gen de la enterotoxina A su proporción en aislamientos de AM fue similar a *S. aureus* de manipuladores de alimentos¹², el gen está incluido en un profago y se detecta en algunos linajes de SAMS de portadores³².

De las cepas de AM analizadas por WGS: SASM189A susceptible a todos los antimicrobianos concuerda con el cluster de enterotoxinas (*seg-sei-sem-sen-seo*) y linaje de SAMS-CC45 en portadores de Alemania³². Aunque, adicionalmente SASM189A presentó la enterotoxina *seu*. Este linaje es uno de los más frecuentes en portadores junto con el CC30^{8,9,18,32}.

SASM73A con fenotipo y genotipo multidrogorresistente, codificó menos genes de virulencia que las otras cepas analizadas, perteneciente al ST398 (CC398), que coloniza humanos y ganado, y puede causar infecciones severas en humanos^{6,32}. Este linaje fue descrito en portadores de Alemania, carece de superantígenos, es multidrogorresistente y *mecA* negativo³² similar a SASM73A de AM. Variaciones en la virulencia del SAMS-CC398 se atribuyen a EGMs como el profago θ -Sa3⁴⁷. Luego, la cepa SAMR secuenciada (SARM52A) concuerda con el clon chileno/cordobés y codifica determinantes que evaden el sistema inmune¹¹, lo que explicaría su predominancia en pacientes

con bacteriemia en Chile y Latinoamérica^{39,40}. Este clon no codifica PVL, pero posee otra leucocidina (LukED), resistencia al complemento y proteasas, aunque estos factores no se correlacionarían con infecciones específicas^{6,29,49}. El análisis genómico completo, aunque de tres cepas de AM, complementa los hallazgos fenotípicos y genotípicos contextualizando la diversidad observada entre *S. aureus* provenientes de portadores sanos^{18,32,42}. Asimismo, a pesar de pertenecer a diferentes complejos clonales (CC45, CC398 y CC5) que constituyen linajes distantes, con pocas similitudes, comparten un núcleo genético altamente conservado, coherente con la variabilidad esperada en *S. aureus*^{15,16,29}. Adicionalmente, las cepas SAMS (SASM189A y SASM73A) presentaron un repertorio menor de genes de virulencia respecto a SAMR (SARM52A), sugiriendo pérdida o ausencia de islas génicas asociadas a virulencia. Estas diferencias se relacionan con la transferencia genética horizontal de elementos genéticos móviles, como profagos o islas de patogenicidad (SaPI), mecanismo recurrente en la evolución de *S. aureus*^{15,16}.

Finalmente, el actual reporte demuestra que AM portan cepas compatibles con SAMR-AH³⁹, concordante con que clones relacionados con IAAS pueden permanecer en individuos sanos^{7,8,32,40,42}. Esto es relevante pues AM, presentan la condición de inmunosenescencia, además, de co-morbilidades y fragilidad^{3,49} requiriendo más atención sanitaria. Esto los expone a adquirir infecciones o colonizarse por microorganismos multidrogorresistentes^{3,36}. Por ello, es posible que AM colonizados por SAMR hayan estado hospitalizados meses antes de participar en esta investigación, coherente con los criterios de inclusión/exclusión del actual estudio. Asimismo, AM de residencias geriátricas en España colonizados mayoritariamente por SAMR-ST8-mecIVc, clon asociado a IAAS en ese país²¹, sugiere un papel importante de los portadores de *S. aureus* en su transmisión, como un reservorio de clones predominantes en un lugar geográfico específico²⁹.

Conclusiones

En resumen, la portación nasal de *S. aureus* en AM fue similar a personas de la población general y de edad comparable de Europa y

Latinoamérica. Los hombres presentaron mayor colonización. En SAMS de AM se identificaron cepas multidrogorresistentes a antimicrobianos de primera línea, por lo es recomendable el diagnóstico microbiológico para asegurar el uso eficiente de los antimicrobianos. Además, AM están colonizados con el clon chileno/cordobés asociado a IAAS en Chile y Latinoamérica. Por ello, la importancia de mantener las medidas de precaución para el control de infecciones en hospitales y centros de salud, evitando la transmisión a pacientes que pueden padecer infecciones o colonizarse con clones epidémicos, que continúan, siendo una amenaza a la salud pública. Adicionalmente, este estudio da relevancia a la portación como origen de infección endógena, propio de patógenos oportunistas en donde no solo los factores del agente inclinan la balanza, sino también las defensas del hospedero, constituyendo esto un desafío a la hora de evitar infecciones en AM. Futuros estudios para determinar cuáles son las infecciones más frecuentes en AM, causadas por *S. aureus* y los linajes involucrados, aportarían a comprender mejor la epidemiología de este patógeno.

Agradecimientos y financiamiento

A Camila Quintana Baria, enfermera por asistirnos en el reclutamiento de los sujetos, a los tecnólogos médicos Catalina Rojas y Ariel Tapia por colaborar en la detección de pvl. A los encargados de los Centros de Adultos Mayores de Viña del Mar, Valparaíso, Quillota y comunas del Valle de Aconcagua, por abrirnos sus puertas. Financiamiento InES-100, Innova, Universidad de Valparaíso, Chile.

Referencias

1. INE, 2017. INE Estimaciones y proyecciones-2002-2035 totales regionales población urbana y rural. Disponible en: https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/publicaciones-y-anuarios/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-2002-2035_base-2017_reg_%C3%A1rea_s%C3%ADntesis.pdf?sfvrsn=aaeb88e7_5 [Consultado 11 de abril 2025]
2. Scott MM, Liang SY. Infections in Older Adults. *Emerg Med Clin North Am.* 2021; 39(2): 379-394. doi: 10.1016/j.emc.2021.01.004. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33863466.
3. Kang CI, Song JH, Ko KS, Chung DR, Peck KR. *Asian*

- Network for Surveillance of Resistant Pathogens (AN-SORP) Study Group. Clinical features and outcome of *Staphylococcus aureus* infection in elderly versus younger adult patients. *Int J Infect Dis.* 2011; 15(1): e58-e62. doi: 10.1016/j.ijid.2010.09.012. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21111647.
4. Den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H, Bruggeman CA, et al. APRES Study Team. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S. aureus*, in nine European countries: A cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5): 409-415. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70036-7. Epub 2013. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(12): 1011.
 5. Platzer ML, Aranís JC, Beltrán MC, Fonseca AX, García CP. Colonización nasal bacteriana en población sana de la ciudad de Santiago de Chile: ¿Existe portación de *Staphylococcus aureus* metilicilino resistente comunitario? *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello* 2010; 70(2), 109-116. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162010000200003>
 6. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence.* 2021; 12(1): 547-569. doi: 10.1080/21505594.2021.1878688. PMID: 33522395; PMCID: PMC7872022.
 7. Danelli T, Duarte FC, de Oliveira TA, da Silva RS, Frizon Alfieri D, Gonçalves GB et al. Nasal Carriage by *Staphylococcus aureus* among Healthcare Workers and Students Attending a University Hospital in Southern Brazil: Prevalence, Phenotypic, and Molecular Characteristics. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2020; 2020: 3808036. doi: 10.1155/2020/3808036. PMID: 33343658; PMCID: PMC7732402.
 8. Gehrke A-KE, Giai C, Gómez MI. *Staphylococcus aureus* Adaptation to the Skin in Health and Persistent/Recurrent Infections. *Antibiotics.* 2023; 12(10): 1520. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12101520>
 9. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, Nouwen JL. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(12): 751-62. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4. PMID: 16310147.
 10. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med.* 2001; 344(1): 11-16. doi: 10.1056/NEJM200101043440102. PMID: 11136954.
 11. Howden BP, Giulieri SC, Wong Fok Lung T, Baines SL, Sharkey LK, Lee JYH, et al. *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21(6): 380-395. doi: 10.1038/s41579-023-00852-y. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36707725; PMCID: PMC9882747.
 12. Alarcón-Lavín MP, Oyarzo C, Escudero C, Cerda-Leal F, Valenzuela FJ. Portación de *Staphylococcus aureus* enterotoxigénico tipo A, en frotis nasofaríngeos en manipuladores de alimentos [Carriage of *Staphylococcus aureus* among food service workers]. *Rev Med Chil.* 2017; 145(12): 1559-1564. doi: 10.4067/s0034-98872017001201559. PMID: 29652952.
 13. Hanitsch LG, Krüger R, Hoppe PA, Humme D, Pokrywka A, Niebank M. et al. Outpatient decolonization after recurrent skin infection with Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus*-The importance of treatment repetition. *PLoS One.* 2020; 15(4): e0231772. doi: 10.1371/journal.pone.0231772. PMID: 32315364; PMCID: PMC7173765.
 14. Saeed K, Gould I, Esposito S, Ahmad-Saeed N, Shaheer Ahmed S, Alp E, et al. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: A position statement from the International Society of Chemotherapy, International Journal of Antimicrobial Agents. 2018; 51(1): 16-25. ISSN 0924-8579. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.11.002>.
 15. Chua KYL, Howden BP, Jiang J-H, Stinear T, Peleg AY. Population genetics and the evolution of virulence in *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution.* 2014; 21: 554-562, ISSN 1567-1348, <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.04.026>.
 16. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, Holland TL, Fowler VG Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(4): 203-218. doi: 10.1038/s41579-018-0147-4. PMID: 30737488; PMCID: PMC6939889
 17. ISPCH, 2017. Vigilancia de *Staphylococcus aureus* metilicina resistente adquirido en la comunidad. Chile, 2012–2016. 2017; 7(10). <https://www.ispch.cl/boletin/vigilancia-de-staphylococcus-aureus-metilicina-resistente-adquirido-en-la-comunidad-chile-2012-2016/> [Consultado 26 de enero 2024]
 18. Deinhardt-Emmer S, Sachse S, Geraci J, Fischer C, Kwetkat A, Dawczynski K, et al. Virulence patterns of *Staphylococcus aureus* strains from nasopharyngeal colonization. *J Hosp Infect.* 2018; 100(3): 309-315. doi: 10.1016/j.jhin.2017.12.011. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29253623.
 19. Fosch S, Yones C, Trossero M, Grosso O, Nepote A. Portación nasal de *Staphylococcus aureus* en individuos de la comunidad: Factores epidemiológicos. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2012; 46(1): 59-68. Recuperado en 01 de octubre de 2024, de https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572012000100009&lng=es&tlng=es. [Consultados 26 de enero 2024].
 20. Sica MG, Rossi G, Abicht, S, Occhionero, M. Portación nasal de *Staphylococcus aureus* en trabajadores de la salud de dos hospitales de la ciudad de Bahía Blanca, Argentina. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.* 2021; 55: 49-54. Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires Buenos Aires, Argentina <https://www.redalyc.org/journal/535/53566167007/53566167007.pdf> [Consultados 26 de enero 2024].
 21. Galán-Sánchez F, Pérez-Eslava M, Machuca J, Trujillo-Soto T, Arca-Suarez J, Rodríguez-Iglesias M. *Staphylococcus aureus* carriage in older populations in community residential care homes: Prevalence and molecular characterization of MRSA isolates. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2018. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X18301988> [Consultados 26

- de enero 2024]
22. Horner C, Parnell P, Hall D, Kearns A, Heritage J, Wilcox M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly residents of care homes: Colonization rates and molecular epidemiology. *J Hosp Infect.* 2013; 83(3): 212-218. doi: 10.1016/j.jhin.2012.11.011. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23332564.
 23. Martins DM, Cardoso EM, Capellari L, Botelho LAB, Ferreira FA. Detection of *Staphylococcus aureus* from nares of elderly living in a Brazilian nursing home. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2024; 108(1): 116089. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.116089. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37931385.
 24. Okolie CE, Wooldridge KG, Turner DPJ, Cockayne A, James R. Development of a heptaplex PCR assay for identification of *Staphylococcus aureus* and CoNS with simultaneous detection of virulence and antibiotic resistance genes. *BMC Microbiol.* 2015; 15: 157.
 25. Montoya C, Mira OI, Álvarez AM, Cofre GI, Cohen VJ, Donoso WG, et al. Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* metilino resistente. *Rev Chil Pediatr.* 2009; 80(1): 48-53. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062009000100006>.
 26. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Information Supplement M100S; 31st Edition. 2021. Wayne PA, USA. Disponible: <https://www.treata.academy/wp-content/uploads/2021/03/CLSI-31-2021.pdf> [consultado 11 de abril 2025]
 27. Suarez MJ, Arias ML, del Mar Gamboa M. Detección de la enterotoxina A de *Staphylococcus aureus* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y su correlación con las pruebas de coagulasa y termonucleasa. *Arch Latinoam Nutr.* 2008; 58(1): 59-63. Spanish. PMID: 18589573. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222008000100008&lng=es&nrm=iso. [accedido en 11 abr 2025]
 28. Mehrotra M, Wang G, Johnson WM. Multiplex PCR for detection of genes for *Staphylococcus aureus* enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(3): 1032-1035. doi: 10.1128/JCM.38.3.1032-1035.2000. PMID: 10698991; PMCID: PMC86330.
 29. Soliman M.S, Soliman N.S, El-Manakhly A.R, ElBanna S.A, Aziz R.K, El Kholy A. A. Genomic Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by High-Throughput Sequencing in a Tertiary Care Hospital. *Genes.* 2020; 11(10): 1219. <https://doi.org/10.3390/genes11101219>
 30. Carmona E, Sandoval S, García C. Frecuencia y susceptibilidad antibiótica del *Staphylococcus aureus* proveniente de hisopados nasales en una población urbano marginal de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012; 29(2): 206-211. Spanish. doi: 10.1590/s1726-46342012000200006. PMID: 22858766.
 31. Andersen P.S, Larsen L.A, Fowler V.G, et al. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nasal colonization in Danish middle-aged and elderly twins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32: 1321-1326. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1882-0>
 32. Holtfreter S, Grumann D, Balau V, Barwich A, Kolata J, Goehler A, et al. Molecular Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in the General Population in Northeast Germany: Results of the Study of Health in Pomerania (SHIP-TREND-0). *J Clin Microbiol.* 2016; 54(11): 2774-2785. doi: 10.1128/JCM.00312-16. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27605711; PMCID: PMC5078557.
 33. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/isolation-precautions/index.html> [consultado el 11 de abril 2025].
 34. Chmielowiec-Korzeniowska A, Tymczyzna L, Wlazło Ł, Nowakowicz-Dębek B, Trawińska B. *Staphylococcus aureus* carriage state in healthy adult population and phenotypic and genotypic properties of isolated strains. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020; 37(2): 184-189. doi: 10.5114/ada.2020.94837. Epub 2020 May 5. PMID: 32489352; PMCID: PMC7262795
 35. Arriagada-Eggen C, Rodríguez Salas J, Concha-Rogazy M, Sabatini Ugarte N, Loo Acosta S-Y, Fich Schilcrot F. Prevalencia de colonización nasal por *Staphylococcus aureus* metilino resistente en estudiantes de medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile: Comparación entre estudiantes no expuestos a la clínica (pre-clínicos) y clínicos. *Rev méd Chile.* 2023; 151(6): 696-701. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-988720230006000696>
 36. Pomorska-Wesołowska M, Różańska A, Natkaniec J, Gryglewska B, Szczypta A, Dzikowska M, et al. Longevity and gender as the risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in southern Poland. *BMC Geriatr.* 2017; 17(1): 51. doi: 10.1186/s12877-017-0442-3. PMID: 28187785; PMCID: PMC5303243.
 37. Honda H, Krauss MJ, Coopersmith CM, Kollef MH, Richmond AM, Fraser VJ, Warren DK. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and subsequent infection in intensive care unit patients: Does methicillin resistance matter? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31(6): 584-591. doi: 10.1086/652530. PMID: 20426656; PMCID: PMC4154586.
 38. Bartolomé-Álvarez J, Solves-Ferriz V. Aumento de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina y sensible a ciprofloxacino en infecciones osteoarticulares, de piel y tejidos blandos [Increase in methicillin-resistant and ciprofloxacin-susceptible *Staphylococcus aureus* in osteoarticular, skin and soft tissue infections]. *Rev Esp Quimioter.* 2020; 33(2): 143-144. Spanish. doi: 10.37201/req/082.2019. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32157857; PMCID: PMC7111237.
 39. Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Pannesso 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.* 2017; 61(10): e00816-17. doi: 10.1128/AAC.00816-17. Erratum

- in: *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(3). PMID: 28760895; PMCID: PMC5610503.
40. Núñez D, Jiménez P, Cortez-San Martín M, Cortés C, Cárdenas M, Michelson S, et al. Molecular and Phylogenomic Analysis of a Vancomycin Intermediate Resistance USA300LV Strain in Chile. *Microorganisms.* 2024; 12(7): 1284. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071284>
 41. 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.* 2023; 11(4): e0535122. doi: 10.1128/spectrum.05351-22. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37338398; PMCID: PMC10433796.
 42. Aravena C, Cáceres J, Bastías A, Opazo JF, Magna Y, Saralegui C, et al. Portación nasal, antibiograma y genotipo de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en estudiantes de Medicina y de Enfermería Campus San Felipe, Universidad de Valparaíso, Chile, durante el año 2017. *Rev Chil Infectol.* 2021; 38(6): 774-782. <https://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182021000600774>
 43. Ves Losada JE, Graziano AP, De Abreu M, Blanco M, Frutos L, Tula L, et al. Infecciones graves por *Staphylococcus aureus*: Características clínicas, sensibilidad antibiótica y uso de antimicrobianos. Serie de casos. *Arch. argent. pediatr.* 2014; 112(4): e152-e155. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n4a15.pdf> [consultado el 11 de abril 2025]
 44. Cunningham A, Brick T, Cooper M, Danin J, Hunt D, Jeanes A, et al. Severe invasive Pantón-Valentine Leucocidin positive *Staphylococcus aureus* infections in children in London, UK. *J Infect.* 2009; 59(1): 28-36. doi: 10.1016/j.jinf.2009.05.003. Epub 2009 May 23. PMID: 19560210.
 45. Guillén R, Carpinelli L, Rodríguez F, Castro H, Quiñónez B, Campuzano A, et al. *Staphylococcus aureus* adquiridos en la comunidad: Caracterización clínica, fenotípica y genotípica de aislados en niños paraguayos. *Rev Chil Infect.* 2016; 33(6): 609-618. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000600002>
 46. Zúñiga M, Passalacqua S, Benadof D, Concha N, Acuña M. *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, productor de leucocidina de Pantón Valentine. A propósito de dos casos pediátricos de infección osteoarticular. *Rev Chil Infectol.* 2021; 38(2): 300-302. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000200300>.
 47. Kashif A, McClure JA, Lakhundi S, Pham M, Chen S, Conly JM, Zhang K. *Staphylococcus aureus* ST398 Virulence Is Associated with Factors Carried on Prophage ϕ Sa3. *Front Microbiol.* 2019; 10: 2219. doi: 10.3389/fmicb.2019.02219. PMID: 31608039; PMCID: PMC6771273.
 48. Liu C, Chen ZJ, Sun Z, Feng X, Zou M, Cao W, et al. Molecular characteristics and virulence factors in methicillin-susceptible, resistant, and heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* from central-southern China. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015; 48(5): 490-496. doi: 10.1016/j.jmii.2014.03.003. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24767415.
 49. Leiva AM, Troncoso-Pantoja C, Martínez-Sanguinetti, MA, Nazar G, Concha-Cisternas Y, Martorell, M, et al. Personas mayores en Chile: El nuevo desafío social, económico y sanitario del Siglo XXI. *Rev. Méd Chil.* 2020; 148(6): 799-809. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000600799>