



BOLETÍN DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS

Fenotipo de la resistencia a MLSB y la tipificación estructural del cassette cromosomal <i>mec</i> (SCC<i>mec</i>) en <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a metilicina procedentes de manos de manipuladores de alimentos.	
<i>Víctor Pico-Bracho, Jhoandry Rivera-Salazar, Velina Aranaga-Natera, Isabel Mujica de Fernández, Yolaimis La Paz-Delgado e Irene Zabala-Díaz.....</i>	1
<i>Paracymus</i> de Venezuela (Coleoptera: Hydrophilidae: Laccobiini), Parte VII: Registro de seis nuevas especies.	
<i>Mauricio García Ramírez.....</i>	20
Influencia del régimen hidrológico sobre la composición de sedimentos de manglares en la Bahía de El Tablazo (Sistema de Maracaibo).	
<i>Flora Barboza, Ana Marta Francisco, Jacinto Sánchez y Ernesto Medina.....</i>	45
Discovery of two new genera of detritivorous aquatic beetles Toneroides, in the Venezuelan Amazon (Coleoptera: Noteridae: Noterinae).	
<i>Mauricio García Ramírez.....</i>	67
Notas científicas.	
Nuevas observaciones y ampliación del rango altitudinal del gabán <i>Mycteria americana</i> (Linnaeus, 1758) en los Andes de Venezuela, sugieren desplazamientos entre biorregiones.	
<i>Luis A. Saavedra, Alexis Araujo-Quintero y Carla I. Aranguren.....</i>	112
Notes on the genera <i>Suphisellus</i> Crotch, 1873 and <i>Suphisellus</i> Zimmermann, 1919, a cocktail of encrypted <i>Suphiselloides</i> genera (Coleoptera: Noteridae: Noterinae: Noterini).	
<i>Mauricio García Ramírez.....</i>	124
Instrucciones a los autores.....	138
Instructions for authors.....	148

Vol. 58, N^o 1, Pp. 1-157, Enero-Junio 2024

UNA REVISTA INTERNACIONAL DE BIOLOGÍA PUBLICADA
POR

LA UNIVERSIDAD DEL ZULIA, MARACAIBO, VENEZUELA



Fenotipo de resistencia a MLSB y tipificación estructural del cassette cromosomal *mec* (SCC*mec*) en *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina procedentes de manos de manipuladores de alimentos

*Víctor Pico-Bracho, Jhoandry Rivera-Salazar, Velina Aranaga-Natera, Isabel Mujica de Fernández, Yolaimis La Paz-Delgado, Irene Zabala-Díaz.

La Universidad del Zulia. Facultad Experimental de Ciencias. Departamento de Biología. Laboratorio de Genética Biología Molecular. Código postal: 4011, Maracaibo- estado Zulia, Venezuela.

*Autor de la correspondencia: victorpbacho@gmail.com

RESUMEN

Las múltiples resistencias a los antimicrobianos han hecho que *Staphylococcus aureus* sirva de reservorios de las mismas y ser el medio ideal para transferirlas. Esta investigación se ha centrado en la identificación de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina en las manos de manipuladores de alimentos (N= 103) de una planta de procesadora de cangrejos para evaluar en ellos la resistencia al grupo de antibióticos de Macrólidos, Lincosamidas y Estreptogramina B y el tipo estructural del SCC*mec* que portan. Las determinaciones de resistencia se evidenciaron mediante métodos recomendados por el CLSI como: antibiogramas, crecimiento en agar Müller-Hinton hipersalino suplementado con oxacilina y expresión de la proteína PBP2a mediante aglutinación de micropartículas de látex sensibilizadas contra esta proteína. Los resultados mostraron la persistencia en las manos de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina que también poseen fenotipos de resistencia al grupo de antibióticos MLSB, incluso tras el lavado rutinario de las manos de los manipuladores. Todas las cepas de SARM expresaron la proteína PBP2a y demostraron ser heterorresistentes con concentraciones mínimas inhibitorias que oscilaban entre 32-128 ug/mL de oxacilina; entre los aislados de SARM se encontraron cepas pertenecientes al grupo de halotipos SCC*mec* IV y I. Los resultados ponen de manifiesto la atención que debe prestarse a la forma en que las cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos pueden propagarse fuera del ámbito de los entornos nosocomiales y la necesidad de un seguimiento constante de las buenas prácticas de fabricación dentro de las plantas de procesamiento de alimentos.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, manipuladores de alimentos, resistencias a los antibióticos.

Phenotype of resistance into MLSB and structural typing of the Staphylococcal Cassette Chromosome *mec* (SCC*mec*) in methicillin-resistant *S. aureus* coming from hands of food handlers

ABSTRACT

Multiple resistances to antimicrobials have meant that *Staphylococcus aureus* can serve as reservoirs of them and can be the means to transfer them. This research has focused on the identification of methicillin-resistant strains of *S. aureus* in the hands of food handlers (N = 103) of a crab processing plant to evaluate in them the resistance to the group of antibiotics of macrolide, lincosamide and streptogramin B and the structural type of SCC*mec* they carry. The determinations of resistance were evidenced by methods recommended by the CLSI such as: antibiograms, growth in hypersaline Müller-Hinton agar supplemented with oxacillin and expression of the PBP2a protein by agglutination of latex microparticles sensitized against this protein. The results showed the persistence on the hands of methicillin-resistant strains of *S. aureus* that also possess resistance phenotypes to the MLSB group of antibiotics, even after routine hand washing of handlers. All MRSA strains expressed the PBP2a protein and were shown to be heteroresistant with trough inhibitory concentrations ranging from 32-128 ug/mL oxacillin; among the MRSA isolates were strains belonging to the SCC*mec* IV and I halotype group. The results highlight the attention that needs to be paid to how antibiotic-resistant *S. aureus* strains can spread outside the realm of nosocomial settings and the need for constant monitoring of good manufacturing practices within food processing plants.

Key words: *Staphylococcus aureus*, food handlers, antibiotic resistance.

Recibido / Received: 17-10-2023 ~ **Aceptado / Accepted:** 30-04-2024

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es una bacteria comúnmente encontrada en la piel y las mucosas de los seres humanos y animales, este puede causar problemas de salud, y en

algunos casos puede provocar infecciones graves, especialmente cuando se vuelve resistente a los antibióticos (Torres y Pacheco 2021). La resistencia a los antibióticos es un problema creciente en todo el mundo y representa una amenaza significativa para la salud pública. Los manipuladores de alimentos desempeñan un papel crucial en la transmisión de *S. aureus* resistente a antibióticos a través de los alimentos. Estas bacterias pueden contaminar los alimentos durante la preparación y manipulación, lo que lleva a brotes de enfermedades transmitidas por alimentos (Torre y Pacheco 2021). Es importante implementar medidas de control y prevención adecuadas para evitar la propagación de *Staphylococcus aureus* resistentes a antibióticos en los manipuladores de alimentos. Esto incluye prácticas adecuadas de higiene personal, como el lavado regular de manos, el uso de guantes y limpieza y desinfección de las superficies y utensilios utilizados en la preparación de alimentos (Chon *et al.* 2017). Las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina, presentan un cassette cromosomal *mec* (SCC*mec*) integrado en el cromosoma junto con el gen *orfX*, que codifica una metiltransferasa ribosómica, y posee un complejo génico *mec*, compuesto por *mecA* (que codifica PBP2a) y los genes *mecI* y *mecR*, estos productos regulan la expresión de la resistencia a la meticilina. SCC*mec* posee un complejo génico *ccr*, compuesto por uno o dos genes que codifican recombinasas de sitio específico responsables de su movilidad. Otra región importante es las llamadas regiones J (regiones de unión) que corresponden a componentes no esenciales del cassette y que pueden contener genes de resistencia para otras familias de antimicrobianos (macrólidos, lincosamidas y aminoglucósidos-aminociclitolos y Estreptogramina B) y para metales pesados. Por último, las secuencias repetidas en los extremos que son reconocidas por las recombinasas para la inserción/excisión del elemento genético móvil, forman parte de esta estructura genética. El elemento SCC*mec* se ha clasificado en trece tipos diferentes (I-XIII) y algunos de ellos se dividen a su vez en subtipos con amplia distribución en todo el mundo (Liu *et al.* 2016; Baig *et al.* 2018).

Por todo lo descrito anteriormente el objetivo de la investigación fue tener una aproximación sobre los fenotipos de resistencia a Macrólidos, Lincosamidas, aminoglucósidos-aminociclitolos y Estreptogramina B y el tipo estructural del cassette cromosomal estafilocócico *mec* que portan las cepas de *S. aureus* procedentes de manos de manipuladores de alimentos relacionados con el sector industrial de producción de cangrejos de la región del Zulia en Venezuela; debido a que estos ambientes pueden servir como potenciales reservorios para la diseminación de cepas

con mecanismos de resistencia a antibióticos a otros individuos, directamente por contacto de persona a persona e indirectamente por el transporte de *S. aureus* resistentes a antibióticos a los alimentos que manipulan y de éstos a otros individuos que adquieren productos alimenticios contaminados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y selección de las muestras del estudio:

La población de estudio estuvo representada por manipuladores seleccionados al azar (N= 103) de una Industria productora de cangrejos, ubicada en el municipio San Francisco del estado Zulia, Venezuela. Se realizó un muestreo semanal, durante un período de un mes, en el que se seleccionaron aleatoriamente 25 manipuladores después del lavado de manos que realizaban rutinariamente antes de entrar a la sala de procesamiento.

Toma de muestras, aislamiento e identificación de *S. aureus*:

El muestreo se realizó pasando un hisopo estéril por ambas manos de los manipuladores, teniendo en cuenta la palma y entre los dedos. El hisopo se colocó en un tubo con agua peptonada al 0,1% p/v y se y se colocaron en cajas isotérmicas para su inmediato procesamiento. El aislamiento se realizó mediante siembra en placas con agar Vogel-Jhonson (Merck, Alemania) y se incubó a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 48 horas. Todas las colonias típicas que crecieron en el medio fueron verificadas al microscopio después de ser teñidas por el método de Gram y confirmadas bioquímicamente como *S. aureus* por su capacidad de: producción de acetoina, reducción de telurito, producción de ácidos orgánicos a partir de manitol y producción de las enzimas: catalasa (+), oxidasa (-), coagulasa (+) y DNAsa (+) (Mac Faddin 2000).

Fenotipos de resistencia a Macrolidos-Linconsamidas-Estreptogramina B:

Los fenotipos MLSB se determinaron mediante la técnica de difusión de doble disco de eritromicina [E, $15 \mu\text{g} \cdot \text{disco}^{-1}$] y clindamicina [CC, $2 \mu\text{g} \cdot \text{disco}^{-1}$] (BD-BBL™ Sensi-Disc™, EE.UU.) separados por una distancia de 15 mm, de borde a borde, en agar Mueller-Hinton (Hi Media, India) (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio 2018). Las resistencias se interpretaron como: MLSB constitutivo (cMLSB), MLSB inducible (iMLSB) o Macrolido-Streptogramina B (MSB). Se incluyó *S. aureus* ATCC 25923 como control de calidad.

Detección de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina y su concentración inhibitoria mínima (CIM):

Se realizó por el método de difusión con un disco de cefoxitina [FOX, 30 µg.disco⁻¹] (BD-BBL™ Sensi-Disc™, EE.UU.) en placas con agar Müeller-Hinton (HiMedia, India). Las cepas de SARM resultantes se confirmaron por su crecimiento en agar Müeller-Hinton suplementado con cloruro sódico al 4% p/v y oxacilina (Sigma-Aldrich, EE.UU.) hasta 6 µg.mL⁻¹. Las cepas definidas como SARM se sometieron a crecimiento en agar Müeller-Hinton hipersalino con diferentes concentraciones de oxacilina (de 0 a 256 µg.mL⁻¹) para obtener la CIM (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio 2018). *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (sensible a la oxacilina, MRSA) fueron incluidos como controles expeMRSA) fueron incluidos como controles experimentales.

Producción de la proteína PBP2a en cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina:

Se evaluó la capacidad de todas las cepas de SARM de expresar el producto del gen *mecA*, que les confiere resistencia a la meticilina (oxacilina), mediante la técnica de aglutinación de partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos monoclonales (Oxoid®, Reino Unido) contra la proteína PBP2a (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio 2018). Como controles se incluyeron cepas de *S. aureus* ATCC 25923 (PBP2a negativo) y *S. aureus* INH-*mecA* (PBP2a positivo).

Genotipado molecular de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina:

La caracterización genética del cassette cromosómico estafilocócico *mecA* (SCC*mec*) que portan los aislados de *S. aureus* resistentes a la meticilina, detectados en la población de manipuladores de alimentos muestreada, se realizó mediante PCR-Multiplex (Oliveira y de Lencastre 2002). Las reacciones se realizaron en un volumen total de 25 µL que contenía: tampón PCR 1X II; 2,5 mM de MgCl₂; 200 µM de cada uno de los dinucleótidos trifosfato: dATP, dTTP, dCTP y dGTP; concentración de cebadores (Integrated DNA Technologies, Inc., USA) siguiente 400 nM de cebadores: CIF2 F2, CIF2 R2, MECI P2, MECI P3, RIF5 F10, RIF5 R13, pUB110 R1 y pT181 R1; 800 nM de cebadores: DCS F2, DCS R2, MECA P4, MECA P7 e IS431 P4; 200 nM de cebadores KDP F1, KDP R1, RIF4 F3 y RIF4 R9; 1,25 U de Ampli Taq® DNA y 1 µL de plantilla de DNA total de la cepa MRSA preparada según lo informado anteriormente (Valero-Leal *et al.* 2012).

Las multiplex-PCR se realizaron en un termociclador (Applied Biosystem, Modelo PCR 2720, USA) con los siguientes parámetros: pre-desnaturalización durante 4 min a 94°C; 30 ciclos de: 94°C durante 30 s, 53°C durante 30 s y 72°C durante 1 min; la post-extensión durante 4 min a 72°C y remojo a 4°C (Oliveira y de Lencastre 2002).

Los productos de PCR obtenidos se resolvieron en un gel de agarosa al 2% p/v (Promega®, USA) sumergido en tampón TBE (Tris 90 mM; Borato 90 mM; EDTA 2 mM) que contenía 0,5 µg.mL⁻¹ de bromuro de etidio (Sigma, EE.UU.) en una cámara de electroforesis horizontal (Thermo Electron Corporation Midicell® Primo™, Modelo EC330, EE.UU.) con una fuente de alimentación programable (Bio-Rad, Modelo Power-Pac Basic, EE.UU.) a 85 voltios durante 1-1,5 h. Los geles se visualizaron bajo el transiluminador UV (UVP, M-20V, EE.UU.) y se digitalizaron mediante una cámara digital (KODAK Easy Share, Modelo Z 650, China) con lente de filtro UV adaptada.

Análisis estadístico:

Los datos se analizaron en una tabla de contingencia de 2x2 para establecer relaciones entre los fenotipos de SARM y MLSB aplicando una prueba exacta de Fisher con un nivel de confianza del 95%; para ello se utilizó el software estadístico Prims-Graph Pad® 2013 [versión online].

RESULTADOS

Aislamiento e identificación de *S. aureus* en manos de manipuladores de alimentos:

Se detectó 27 cepas de *S. aureus* en las manos de los manipuladores, lo cual fue equivalente al 30,09% (Tabla 1) del total de manipuladores muestreados (n=103) tras el lavado de manos que se cumple rutinariamente para proceder a la tarea de procesamiento del cangrejo.

Fenotipos de resistencia a los Macrolidos-Linconsamida-Estreptogramina B (Fenotipos MLSB):

También se observó la persistencia de *S. aureus* con los siguientes fenotipos de resistencia entre la población de los manipuladores muestreados: cMLSB (14,81%); iMLSB (7,41%) y MSB (22,22%), los fenotipos de cada cepa, los cuales se muestran en la Tabla 1.

Detección de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina y su concentración mínima inhibitoria:

Entre los aislados de *S. aureus* (n= 27) procedentes de las manos de los manipuladores de alimentos, ocho (8/27) cepas fueron resistentes a la cefoxitina en el método de difusión en disco y crecieron en agar Müller-Hinton hipersalinizado suplementado con oxacilina hasta $6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, se consideran cepas de SARM (o MRSA), que representan el 29,63% del total de aislados.

Al evaluarse las CMI para cada una de las cepas de *S. aureus* resistentes a la oxacilina, los valores se encontraron en un rango de concentración de 32 a $128 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ como se observan en la Tabla 1. Todas las cepas que persistieron en las manos de los manipuladores muestreados con un fenotipo de resistencia a la oxacilina pudieron ser catalogadas como cepas MRSA con expresión heterogénea de acuerdo a lo descrito (Torres y Cercenados 2010).

Producción de la proteína PBP2a en cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina:

En este mismo aspecto sobre la resistencia a la meticilina (oxacilina), se pudo detectar la expresión de la proteína PBP2a en todos los aislados de SARM de este estudio (Tabla 1); lo que permite asegurar la presencia del gen *mecA* en las cepas aisladas en los manipuladores muestreados.

La coexistencia de ambos fenotipos de resistencia MRSA/MLSB en la misma cepa de *S. aureus* correspondió al 11,11% del total de aislados estudiados. Esto es de especial atención porque frente a este fenómeno de resistencia a la clindamicina, o cualquier otro antibiótico del grupo MLSB, dejan de ser alternativas terapéuticas en casos de infecciones causadas por estas cepas resistentes a la oxacilina o viceversa. En términos estadísticos, la asociación entre ambos fenotipos no fue significativa según la prueba exacta de Fisher (n = 27, α : 0,05, valor $p = 0,391$).

A partir de los *loci*, indicados más adelante, se encontró que el 87,5% (7/8) de las cepas de SARM detectadas entre los manipuladores de alimentos muestreados corresponden al genotipo SCC*mec* IV y el 12,5% (1/8) pertenece al genotipo SCC*mec* I. Los productos de la PCR-Multiplex que definieron los genotipos SCC*mec* de cada una de las cepas de SARM aisladas en esta investigación pueden detallarse en la Figura 1.

Tabla 1 Fenotipos evaluados en las cepas de *S. aureus* aisladas.

Cepas	ANTIBIOGRAMA ⁽¹⁾			Oxacilina ⁽²⁾ [6 µg.mL ⁻¹]	MIC-Oxa ⁽³⁾ [µg.mL ⁻¹]	PBP2a ⁽⁴⁾	Fenotipos MLSB ⁽⁵⁾
	CC	E	FOX				
01	S	S	S	-	Np	-	Susceptible
02	S	S	S	-	Np	-	Susceptible
03	S	S	S	-	Np	-	Susceptible
04	I	I	S	-	Np	-	cMLSB
05	S	S	S	-	Np	-	Susceptible
06	S	S	S	-	Np	-	Susceptible
07	S	R	R	+	64	+	iMLSB
08	S	S	R	+	128	+	Susceptible
09	S	S	R	+	32	+	Susceptible
10	S	I	S	-	Np	-	MSB
11	S	S	S	-	Np	-	Susceptible
12	S	S	S	-	Np	-	Susceptible
13	S	R	S	-	Np	-	MSB
14	S	R	S	-	Np	-	MSB
15	S	S	R	+	32	+	Susceptible
16	S	I	R	+	32	+	MSB
17	S	S	S	-	Np	-	Susceptible
18	S	S	S	-	Np	-	Susceptible
19	S	I	S	-	Np	-	MSB
20	S	R	S	-	Np	-	MSB
21	I	I	S	-	Np	-	cMLSB
22	I	I	S	-	Np	-	cMLSB
23	I	I	R	+	64	+	cMLSB
24	S	S	S	-	Np	-	Susceptible
25	S	R	R	+	64	+	iMLSB
26	S	S	R	+	64	+	Susceptible
27	S	S	S	-	Np	-	Susceptible

Leyenda: (1) CC: Clindamicina; E: Eritromicina; FOX: Cefoxitina; S: Susceptible; R: Resistente; I: Resistente intermedio. (2) +: Crecimiento en agar Müller-Hinton hipersalinizado suplementado con Oxacilina; -: Sin crecimiento; Np: No probado en cepas a ser sensibles a Oxacilina. (3) MIC-Oxa: Concentración Inhibitoria Mínima a la Oxacilina. (4) +: Expresión de la proteína PBP2a, -: No expresión de la proteína PBP2a. (5) cMLSB: Resistencia constitutiva; iMLSB: Resistencia inducible por E; MSB: Resistencia a macrólidos y estreptogramina B.

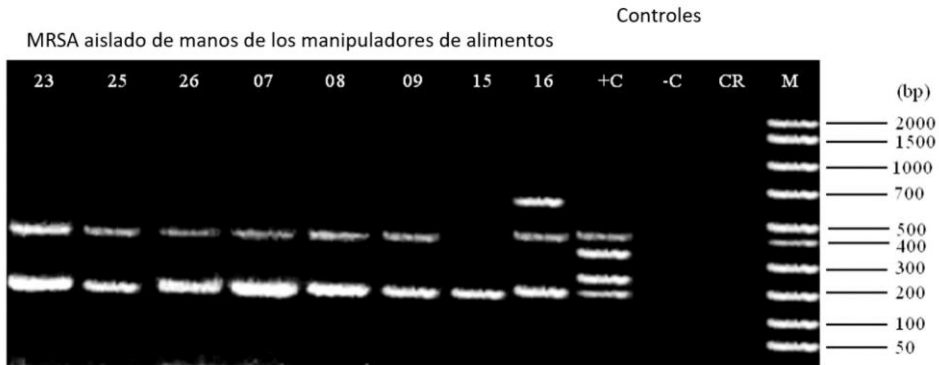


Figura 1. Productos de Multiplex-PCR obtenidos de las cepas de SARM aisladas de las manos de los manipuladores de alimentos en este estudio. **Leyenda:** +C: cepa INH-mec, portadora del gen *mecA*; -C: *S. aureus* ATCC 25923, gen *mecA* ausente; CR: Control de la reacción (reacción sin ADN) y M: Marcador molecular. (pb): pares de bases.

DISCUSIÓN

Estos datos de aislamiento indican una frecuencia especialmente preocupante, desde el punto de vista de este microorganismo, por su capacidad de persistencia y como agente patógeno.

La persistencia de *S. aureus* en superficies abióticas o bióticas se debe especialmente a que tienen la capacidad de adherirse y producir exopolisacáridos, en condiciones aún no del todo conocidas, que los protegen de la acción bactericida o bacteriostática de los productos que se utilizan frecuentemente para controlarlos y erradicarlos (Rivera *et al.*, 2023). En este sentido, el exopolisacárido contribuye a que el microorganismo se comporte como un microbiota recalcitrante dentro del entorno industrial; el compromiso de asegurar la seguridad biológica del alimento terminado es vulnerable.

La vigilancia de *S. aureus* en los alimentos se debe a las estadísticas epidemiológicas que indican que alrededor del 20% de las intoxicaciones alimentarias que se producen en el mundo se deben a las enterotoxinas (A, B, C1, C2 C3, D y E) que produce (Centers for Disease Control and Prevention 2023).

En el ámbito clínico, su atención se debe a toxinas como las citotoxinas (α -toxina, β -toxina, γ -toxina, δ -toxina y leucocidina Pantón-Valentine) y enzimas (proteasas, lipasas e hialuronidasas) porque facilitan la destrucción de tejidos y su diseminación a otros (Tong *et al.* 2015).

A pesar de la importancia que representa la vigilancia de *S. aureus* en manipuladores de alimentos existen pocos reportes en Venezuela al respecto y los descritos han sido en manos de manipuladores de comedores colectivos en la ciudad de Cumaná, cuya frecuencia de aislamiento estuvo en el orden de 12% (Valdiviezo *et al.* 2006) y en manos de manipuladores de alimentos en el área de cocina del Hospital Universitario "Antonio Patricio De Alcalá", también en la ciudad de Cumaná, con la prevalencia de 36,36%; valor que se ubica unos cuantos por encima del hallazgo en esta investigación (Cárdenas 2012).

Con base en lo anterior, se puede inferir que la presencia de *S. aureus* en las manos de los manipuladores de alimentos muestreados se debe al contacto directo de éstas con zonas corporales a las que se asocia este importante patógeno; así como, a la manipulación inadecuada de objetos e implementos contaminados dentro de la planta de procesamiento, inadecuado lavado de manos, fallas del Supervisor vigilante del correcto lavado, así como también el uso de antiséptico incorrecto en cuanto a su eficiencia o concentración inadecuada. En este sentido, los manipuladores son los desencadenantes de la diseminación de este microorganismo en todo el entorno industrial, incluyendo la materia prima y el producto terminado (Torres y Pacheco 2021). Se podría mencionar al inadecuado lavado de manos, fallas del Supervisor vigilante del correcto lavado. También el tipo de antiséptico utilizado en cuanto a su eficiencia o concentración inadecuada.

La importancia del diagnóstico de los fenotipos de resistencia a MLSB radica en que se pueden dilucidar los mecanismos de resistencia cruzada que, de ser desconocidos, podrían complicar el control o la erradicación de *S. aureus* en las infecciones asociadas a este microorganismo. Por ejemplo, las cepas iMLSB encontradas en manos de manipuladores son un hallazgo preocupante debido a que en las pruebas *in vitro* son sensibles a la clindamicina, pero otras moléculas, como la eritromicina, pueden activar su mecanismo de resistencia provocando el fracaso *in vivo* en las prácticas terapéuticas con clindamicina (Aktas *et al.* 2007; Torres y Cercenados 2010; Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio 2018).

Los fenotipos cMLSB e iMLSB son el resultado de la expresión de los genes *erm* que codifican proteínas metilasas del ARN ribosomal (ARNr) que introducen grupos metilo al ARNr de forma constitutiva o inducida por los macrólidos respectivamente, lo que las hace resistentes a cualquiera de los antibióticos pertenecientes al grupo de la familia MLSB. Por otro lado, las cepas encontradas con fenotipos de resistencia MSB tienen un mecanismo diferente; en este caso tienen proteínas de membrana que funcionan como bombas de eflujo para liberar al exterior celular a los macrólidos y a la Estreptogramina B disminuyendo entonces su concentración intracelular. Las cepas con este fenotipo son sensibles a la lincosamida (Aktas *et al.* 2007; Torres y Cercenados 2010).

Considerar la resistencia a la meticilina (cefoxitina u oxacilina) en los estafilococos, cuando ésta está mediada por el gen *mecA*, implica adicionalmente la resistencia a todas las penicilinas, cefalosporinas (con la excepción de las ceftobiprole y ceftarolina), carbapenems y asociaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (Lorian 2005; Chung *et al.* 2008; Moisan *et al.* 2010).

Es importante tener en cuenta esta cuestión porque *S. aureus* también tiene otros mecanismos que pueden causar resistencia a la meticilina, como son: la sobreproducción de enzimas betalactamasas y las modificaciones en las proteínas PBP 1 o 4 (Lorian 2005). Pero, sin embargo, hasta ahora se sigue reportando que la PBP2a es la más frecuente entre los aislados resistentes a meticilina que se detectan en el ámbito clínico y comunitario; como los hallazgos en este estudio en particular (Lorian 2005; Torres y Cercenados 2010).

Las cepas de SARM adquiridas en entornos comunitarios (CA-MRSA) datan de la década de los 90 cuando se reconocen infecciones por este tipo de cepas en individuos sanos que no presentaban factores de riesgo o enfermedad y que no habían sido hospitalizados como los casos que tradicionalmente se localizan dentro de los hospitales (HA-MRSA) (Cervantes-García *et al.* 2014; Cervantes-García *et al.* 2015). Debido al tipo de población muestreada en esta investigación (individuos sanos sin antecedentes de hospitalización reciente), las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina detectadas en sus manos pueden ser catalogadas como CA-MRSA.

Los reportes de cepas de CA-SARM indican que pueden ser más virulentas que las de HA-SARM y tienen la capacidad de diseminarse rápidamente entre la población (Kuehnert *et al.* 2006), como es el caso de la cepa SARM USA300, de la cual existen amplios reportes que indican la presencia de sus linajes en muchos países de América

Latina (Reyes *et al.* 2009). En el estado Zulia, Venezuela, frecuentemente se han reportado cepas de MRSA confinadas sólo a ambientes nosocomiales (Castellano *et al.* 2009); sin embargo, esto ha cambiado y ya existen datos de aislamiento de cepas de MRSA en la comunidad (Aranaga *et al.* 2010) y en alimentos (Rivera *et al.* 2011).

Las cepas de SARM se han asociado a infecciones de piel y tejidos blandos y para ello la clindamicina ha sido una opción especial de tratamiento ya sea por administración oral o intravenosa. Este antibiótico forma parte del grupo denominado MLSB que, aunque son moléculas químicamente diferentes, tienen en común su acción antibiótica al inhibir la síntesis de proteínas mediante la unión al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano (Aktas *et al.* 2007; Pardo *et al.* 2020).

En Australia, Estados Unidos de América y Latinoamérica se han reportado desde infecciones no complicadas hasta casos de muerte por CA-SARM (Noriega *et al.* 2008; De Leo *et al.* 2010), de ahí el interés por el estudio epidemiológico de las cepas de SARM cuya erradicación o control en las infecciones se ha vuelto cada vez más difícil por su capacidad de adquirir nuevos mecanismos de resistencia a los antimicrobianos.

Uno de los marcadores moleculares más destacados para abordar la epidemiología molecular de los diferentes SARM en el mundo se basa en la estructura de la isla genómica *SCCmec*, un elemento que además es móvil, del que inicialmente se describieron cinco tipos (Cervantes-García *et al.* 2015) pero más recientemente se han encontrado otros tipos del elemento *SCCmec* llegando a conocer trece genotipos diferentes (*SCCmec* I - *SCCmec* XIII) (Baig *et al.* 2018).

Se hizo una clara distinción entre la variabilidad de *SCCmec* de las cepas de MRSA aisladas en esta investigación a través de multiplex-PCR utilizando cebadores específicos para los ocho diferentes *loci* que pueden conformar el elemento genético *SCCmec* en *S. aureus*, según lo reportado por Oliveira y de Lencastre (2002), entre ellos se mencionan: *Locus A*: localizado en la parte inferior del gen *pls* y específico para el *SCCmec* tipo I; *Locus B*: posicionado internamente al operón *kdp* que es específico para el *SCCmec* tipo II; *Locus C*: interno al gen *mecl* presente en el *SCCmec* tipos II y III; *Locus D*: que se encuentra interno a la región *dcs* presente en el *SCCmec* tipos I, II y IV; *Locus E*: específico para *SCCmec* tipo III y situado en la región entre el plásmido integrado *pI258* y el transposón *Tn554*; *Locus F*: específico para *SCCmec* tipo III, situado en la región entre *Tn554* y la unión cromosómica derecha (*orfX*);

Locus G: situado en la unión izquierda entre *IS431* y *pUB110* específico para *SCCmec* tipo IA y *Locus H*: específico para *SCCmec* tipo IIIA y situado en la unión izquierda entre *IS431* y *pT181*.

Las diferentes estructuras genéticas del complejo de genes *mec* y del complejo de genes *ccr* determinan el tipo de *SCCmec* y; por otro lado, las diferencias en las regiones J determinan los subtipos dentro del mismo cassette cromosómico (Liu *et al.* 2016; Baig *et al.* 2018). Entre las características genéticas que se pueden indicar para las cepas aisladas en esta investigación (pertenecientes a los tipos *SCCmec* I y *SCCmec* IV) es que tienen el mismo complejo de genes *mec* pertenecientes a la clase B (*IS1272- Δ mecR1-mecA-IS431*) y no portan marcadores de resistencia a otros antimicrobianos distintos de la meticilina. En cuanto a la identidad de las secuencias de nucleótidos que componen el complejo génico *ccr*, que codifican recombinasas de sitio específico responsables de la movilidad del casete cromosómico, la diferencia entre ellas es notoria; tipo 1 (*ccrA1*, *ccrB1*) para *SCCmec* I y tipo 2 (*ccrA2*, *ccrB2*) para *SCCmec* IV. El peso molecular también difiere notablemente entre ambos genotipos siendo el genotipo *SCCmec* I notoriamente mayor (34 kb) que el genotipo *SCCmec* IV (21-24 kb) (Liu *et al.* 2016; Baig *et al.* 2018; Bastidas *et al.* 2020).

Se ha descrito que la mayoría de las cepas de CA-MRSA se caracterizan por ser portadoras del elemento *SCCmec* tipo IV, tal y como se encontró en el conjunto de cepas de MRSA detectadas en esta investigación, y en algunos otros casos también se han descrito genotipos *SCCmec* V. Debido a las diferentes características genotípicas y fenotípicas del CA-MRSA, se ha sugerido que el elemento *SCCmec* tipo IV se obtuvo por transferencia horizontal de otras especies de *S. aureus* sensibles a la oxacilina (meticilina) que ocupaban nichos en la comunidad, por lo que estas características hacen que el elemento *SCCmec* tipo IV se asocie a cepas adquiridas en la comunidad. Sin embargo, esta asociación no es única, ya que, aunque el tipo IV es el más frecuente en la comunidad, también se ha observado en algunas cepas hospitalarias (Hanssen y Ericson 2006; Pardo *et al.* 2020).

También ha ocurrido que las cepas de HA-MRSA suelen ser portadoras del elemento *SCCmec* tipo I, II o III (Cervantes-García *et al.* 2015); sin embargo, aunque en una proporción muy baja entre los MRSA aquí indicados se encontró un genotipo *SCCmec* I en las poblaciones muestreadas. La coexistencia en ambientes nosocomiales de cepas asociadas a la comunidad y al hospital es un fenómeno registrado y este tipo

de hallazgos ha hecho que la separación entre SARM hospitalario y comunitario pierda validez en países con alta prevalencia de ambos patógenos y se ha planteado la hipótesis de que esto se debe a un desplazamiento que puede ocurrir debido a cepas con poca capacidad de diseminación para propagarse (Kale y Dhawan 2016).

Se han propuesto dos teorías que describen el origen de SCC mec en las cepas de CA-MRSA. La primera teoría fue propuesta por Okuma *et al.* (2002) en la que el elemento SCC mec tipo IV se incorporó al genoma de las cepas de MSSA para producir la toxina PVL (leucocidina Pantón-Valentine) (Deurenberg *et al.* 2007). A este respecto, algunos estudios han confirmado la presencia de la toxina PVL en las cepas de MSSA que se convirtieron en la cepa ST30-MRSA-IV. Esta hipótesis tuvo fuerza cuando los estudios realizados por Monecke *et al.* (2007) concluyeron que las cepas dentro del genoma de *S. aureus* produjeron la toxina PVL.

La segunda teoría explica que las cepas de CA-SARM aparecieron dentro del hospital, donde tanto las cepas de CA-SARM como las de HA-SARM tienen un ancestro común. Tal vez fuera una cepa resistente a la penicilina que apareció tanto en pacientes externos como en los hospitalizados en 1959, como resultado de la introducción de los antibióticos β -lactámicos en 1960, la cepa desapareció o reapareció tras incorporar los genes que codifican la toxina PVL y el casete SCC mec tipo IV por transferencia horizontal del gen a través del fago ϕ SLT, dando lugar a las cepas CA-MRSA, ST30-MRSA-IV. Se ha sugerido que tanto la cepa HA-MRSA como la CA-MRSA tienen un ancestro común (Cervantes-García *et al.* 2015).

El principal reto en el tratamiento de cualquier enfermedad infecciosa cuyo patógeno causante sea una cepa de SARM es el uso efectivo de terapias alternativas con clindamicina, la cual ha demostrado ser efectiva en infecciones desarrolladas por CA-SARM, ya que penetra bien en tejidos como: pulmón, líquido pleural, tejido subcutáneo y hueso, además de la ventaja que representa su acción sobre el ribosoma bacteriano, inhibiendo la producción de la exotoxina Leucocidina Pantón-Valentine específica de las cepas de *S. aureus* adquiridas en la comunidad actuando dañando los leucocitos y posiblemente los tejidos (Cervantes-García *et al.* 2014; Cervantes-García *et al.* 2015). En este sentido, un aspecto preocupante que cabe destacar en esta investigación es que entre los aislados de SARM, detectados en los

manipuladores de alimentos, se observaron cepas de SARM que mostraron fenotipos de resistencia a clindamicina de forma constitutiva (ver Tabla 1, cepa 23) e inducible por Macrólidos (ver Tabla 1, cepas 07 y 25); fenómeno que reduce las opciones de tratamiento con este antimicrobiano (como monoterapia o combinado con Macrólidos, respectivamente) en casos de infecciones con este tipo de aislados.

En cuanto a los estudios de vigilancia epidemiológica molecular basados en el elemento *SCCmec* en aislados de SARM en Venezuela, estos parecen ser escasos en general, aunque existen reportes que muestran su presencia en diferentes ambientes (hospitalario, comunitario y alimentario). Entre los pocos reportes podemos señalar la circulación de los genotipos *SCCmec* I y *SCCmec* IV en cepas intrahospitalarias en la ciudad de Cumaná, estado Sucre, Venezuela (Acuña *et al.* 2014) que coinciden con el hallazgo de esta investigación realizada en la región del Zulia de Venezuela. Estos mismos genotipos también han sido documentados en muestras de comunidades de Colombia (Sánchez *et al.* 2013), país que comparte una amplia zona fronteriza con el estado Zulia-Venezuela y donde existe una alta movilidad diaria de ciudadanos hacia y desde ambos países pudiendo convertirse en una vía a través de la cual se diseminan estos genotipos.

CONCLUSIÓN

Se pudo demostrar la persistencia de *S. aureus* en las manos de los manipuladores de alimentos incluso después de su lavado rutinario para proceder a las tareas de procesamiento. Entre los aislados persistentes se encontraron cepas con mecanismos de resistencia a la amplia gama de antibióticos pertenecientes a los grupos: betalactámicos (oxacilina), macrólidos (eritromicina), lincosamida (clindamicina) y estreptogramina B; incluso estos mecanismos se detectaron simultáneamente en algunos aislados sin que tuvieran una asociación estadísticamente significativa. Se encontraron dos halotipos del elemento *mec* del cromosoma de casete estafilocócico (*SCCmec* I y *SCCmec* V) en la población de *S. aureus* aislada de manos de manipuladores de alimentos. En esta investigación se demuestra el riesgo potencial de diseminación de cepas multirresistentes a los antibióticos en entornos de producción de alimentos.

REFERENCIAS CITADAS

ACUÑA, S. DEL V., E. SÁNCHEZ y L. ABADÍA-PATIÑO. (2014). Tipificación de la metilino resistencia en cepas de *Staphylococcus* spp. Hospital Universitario

"Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre, Venezuela. Rev. Soc. Ven. Microbiol. 34(1):4-9.

AKTAS, Z., A. ARIDOGAN, C. B. KAYACAN y D. AYDIN. (2007). Resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics in staphylococci isolated in Istanbul, Turkey. J. Microbiol. 45(4): 286-290.

ARANAGA, V., J. RIVERA, I. MUJICA, C. NAVARRO, I. ZABALA y L. ATENCIO. (2010). Producción de β -lactamasas y plásmidos presentes en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de portadores nasales sanos: Estudio preliminar. Bol. Centro Inv. Biol. 44(4): 461-476.

BAIG, S., T. B. JOHANNESSEN, S. OVERBALLE-PETERSEN, J. LARSEN, A. R. LARSEN y M. STEGGER. (2018). Nuevo SCCmec tipo XIII (9A) identificado en un *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina ST152. Infect. Genet. Evol. 61:74-76. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.013>.

BASTIDAS, B., M. MÉNDEZ, Y. VÁZQUEZ y D. REQUENA. (2020). Tipificación del cassette cromosómico estafilocócico de *Staphylococcus aureus* resistentes al meticilino en el estado de Aragua, Venezuela. Rev. Perú. Med. Exp. Salud pública. 37(2): 239-245. Doi: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4652>.

CÁRDENAS, M. (2012). Detección de *Staphylococcus aureus* oxacilino resistente en manipuladores de alimentos del área de cocina del Hospital Universitario "Antonio Patricio De Alcalá", Cumaná, Estado Sucre. (Tesis doctoral). Universidad de Oriente Núcleo de Sucre, Venezuela.

CASTELLANO-GONZÁLEZ, M. J., A. J. PEROZO-MENA, R. L. VIVAS-VEGA, M. M. GINESTRE-PÉREZ y G. C. RINCÓN-VILLALOBOS. (2009). Tipificación molecular y fenotípica de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SAMR) en un hospital universitario. Rev. Chil. Infect. 26(1): 39-48.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. (2023). Staphylococcal (Staph) food poisoning. Disponible en: <https://www.cdc.gov/foodsafety/diseases/staphylococcal.html>.

CERVANTES-GARCÍA, E., R. GARCÍA-GONZÁLEZ y P. M. SALAZAR-SCHETTINO. (2014). Importancia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente intrahospitalario y adquirido en la comunidad. Rev. Latin. Patol. Clín. Med. Lab. 61(4): 196-204.

CERVANTES-GARCÍA, E., R. GARCÍA-GONZÁLEZ y P. M. SCHETTINO. (2015). *Staphylococcus aureus* asociado a la comunidad (CA-MRSA). Rev. Latin. Patol. Clín. Med. Lab. 62(2): 100-111.

CHON, J., K. SUNG y S. KHAN. (2017). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in food-producing and companion animal and food products. *Frontiers Staphylococcus aureus*. 8: 47-102. <https://doi.org/10.5772/66645>.

CHUNG, M., A. ANTIGNAC, C. KIM y A. TOMASZ. (2008). Comparative study of the susceptibilities of major epidemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin and to the new broad-spectrum cephalosporin ceftobiprole. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 52(8), 2709-2717. <https://doi.org/10.1128/AAC.00266-08>.

DE LEO, F. R., M. OTTO, B. N. KREISWIRTH y H. F. CHAMBERS. (2010). *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina asociado a la comunidad. *The Lancet*. 375(9725): 1557-1568. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61999-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61999-1).

DEURENBERG, R. H., C. VINK, S. KALENIC, A. W. FRIEDRICH, C. A. BRUGGEMAN y E. E. STOBBERINGH. (2007). The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol. Infect.* 13(3):222-235. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x>.

HANSSEN, A. M. y J. U. ERICSON. (2006). SCCmec en estafilococos: genes en movimiento. *Fems Inmunol. And Med. Microbiol.* 46(1): 8-20. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2005.00009.x>.

INSTITUTO DE NORMAS CLÍNICAS y DE LABORATORIO (Editor). (2018). Normas de desempeño para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana: Vigésimo primer suplemento informativo M100-S21. Wayne, PA, USA.

KALE, P. y B. DHAWAN. (2016). La cara cambiante del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad. *Indian J. Med. Microbiol.* 34(3): 275-285. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.188313>.

KUEHNERT, M. J., D. KRUSZON-MORAN, H. A. HILL, G. MCQUILLAN, S. K. MCALLISTER, G. FOSHEIM, L. MCDUGAL, J. CHAITRAM, B. JENSEN, S. FRIDKIN, G. KILLGORE y F. TENOVER. (2006). Prevalencia de la colonización nasal por *Staphylococcus aureus* en Estados Unidos, 2001-2002. *J. Infect. Dis.* 193(2): 172-179. <https://doi.org/10.1086/499632>.

LIU, J., D. CHEN, B. M. PETERS, L. LI, B. LI, Z. XU y M. E. SHIRLIFF. (2016). Staphylococcal chromosomal cassettes *mec* (SCCmec): un elemento genético móvil en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Microb. Path.* 101: 56-67. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.10.028>.

LORIAN, V. 2005. Antibióticos en medicina de laboratorio. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams y Wilkins.

MACFADDIN, J. F. (2000). Prueba bioquímica para la identificación de bacterias médicas. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams y Wilkins.

MOISAN, H., M. PRUNEAU y F. MALOUIN. (2010). Binding of ceftaroline to penicillin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. J. Antimicrob. Chemoth. 65(4):713-716. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp503>.

MONECKE, S., P. SLICKERS, M. J. ELLINGTON, A. M. KEARNS y R. EHRICHT. (2007). High diversity of Panton-Valentine leukocidin-positive, methicillin-susceptible isolates of *Staphylococcus aureus* and implications for the evolution of community-associated methicillin-resistant *S. aureus*. Clin. Microb. And Infect. 13(12):1157-1164. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01833.x>.

NORIEGA, L. M., P. GONZÁLEZ, J. C. HORMAZÁBAL, C. PINTO, M. CANALS, J. M. MUNITA, L. THOMPSON, A. MARCOTTI, J. PÉREZ, D. IBÁÑEZ, P. ARAYA, C. CANALS y P. VIAL. (2008). *Staphylococcus aureus* comunitario resistente a cloxacilina: Comunicación de los primeros cinco casos descritos en Chile. Rev. Méd. Chil. 136(7): 885-891. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008000700010>.

OKUMA, K., K. IWAKAWA, J. D. TURNIDGE, W. B. GRUBB, J. M. BELL, F. G. O'BRIEN, G. COMBS, J. PEARMAN, F. TENEVER, M. KAPI, C. TIENSASITORN, T. ITO y K. HIRAMATSU. (2002). Diseminación de nuevos clones de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en la comunidad. J. Clin. Microb. 40(11): 4289-4294. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.11.4289-4294.2002>.

OLIVEI A, D. C. y H. DE LENCASTRE. (2002). Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents and Chemoth. 46(7). <http://dx.doi.org/2155-2161.10.1128/AAC.46.7.2155-2161.2002>.

PARDO, L., V. MACHADO, D. CUELLO, P. AGUERREBERE, V. SEIJA, V. BRAGA y G. VARELA. (2020). Macrolide- Linconsamide- Streptogramine B resistance phenotypes and their associated phenotypes in *Staphylococcus aureus* isolates from a tertiary level hospital of Uruguay. Rev. Arg. Microbiol. 52(3): 202-210. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.10.004>

REYES, J., S. RINCÓN, L. DÍAZ, D. PANESSO, G. CONTRERAS, J. ZURITA, C. CARRILLO, A. RIZZI, M. GUZMÁN, J. ADACHI, S. CHOWDHURY, B. MURRAY y C. ARIAS. (2009). Diseminación del linaje de *Staphylococcus aureus* resistente a la meti-

cilina secuencia USA300 tipo 8 en América Latina. Clin. Infect. Diss. 49(12): 1861-1877. <https://doi.org/10.1086/648426>.

RIVERA-SALAZAR, J., I. MUJICA DE FERNÁNDEZ, V. ARANAGA-NATERA, C. NAVARRO-OCANDO, I. ZABALA-DÍAZ y L. ATENCIO-BRACHO. (2011). *Staphylococcus aureus* procedentes de quesos: susceptibilidad a antibióticos y su relación con plásmidos. Rev. Cient. 21(3): 202-210.

RIVERA-SALAZAR, J., V. PICO-BRACHO, I. MUJICA DE FERNÁNDEZ, V. ARANAGA-NATERA, Y. LA PAZ-DELGADO y I. ZABALA-DÍAZ. (2023). Producción de exopolisacárido y propiedades de la superficie celular en *Staphylococcus aureus* relacionados con alimentos. Rev. Soc. Ven. Microbiol. 43(2): 231-239. Disponible en http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vm.

SÁNCHEZ, M., O. HERNÁNDEZ, L. VELÁSQUEZ, D. RIVAS, A. MARÍN, L. GONZÁLEZ, C. DUQUEA y C. DUQUE. (2013). Caracterización del gen *mecA* de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados de tres grupos poblacionales de la ciudad de Medellín. Infectio. 17: 66-72. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(13\)70165-6](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(13)70165-6).

TONG, S. Y., J. S. DAVIS, E. EICHENBERGER, T. L. HOLLAND y V. G. FOWLER. (2015). Infecciones por *Staphylococcus aureus*: epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y manejo. Clin. Microbiol. Reviews. 28(3): 603-661.

TORRES, C. y E. CERCENADO. (2010). Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. Enferm. Infec. y Microb. Clín. 28(8):541-553. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.02.003>.

TORRES SEGARRA, S. M. y K. E. PACHECO CÁRDENAS. (2021). *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina en alimentos. Revista Vive. 4(12): 457-469. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i12.106>

VALDIVIEZO, N., B. VILLALOBOS y R. MARTÍNEZ. (2006). Evaluación microbiológica en manipuladores de alimentos de tres comedores públicos en Cumana-Venezuela. Rev. Soc. Ven. Microb. 26(2): 95-100.

VALERO-LEAL, K., J. RIVERA-SALAZAR, E. VALBUENA, L. BOSCÁN, R. VALERIS, G. CASTRO y W. BRIÑEZ. (2012). Caracterización bioquímica y producción de enterotoxinas de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de leche cruda y queso fresco artesanal en fincas del estado Zulia. Rev. Cient. 22(4): 303 - 314.

BOLETIN
DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS
 AN INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGY
 PUBLISHED BY THE UNIVERSITY OF ZULIA, MARACAIBO, VENEZUELA
 Vol. 58, No1, Pp. 1-157, January-June 2024

Phenotype of resistance into MLSB and structural typing of the Staphylococcal Cassette Chromosome <i>mec</i> (SCC<i>mec</i>) in methicillin-resistant <i>S. aureus</i> coming from hands of food handlers	
<i>Víctor Pico-Bracho, Jhoandry Rivera-Salazar, Velina Aranaga-Natera, Isabel Mujica de Fernández, Yolaimis La Paz-Delgado e Irene Zabala-Díaz.....</i>	1
<i>Paracymus</i> from Venezuela (Coleoptera: Hydrophilidae: Laccobiini), Part VII: Record of six new species.	
<i>Mauricio García Ramírez.....</i>	20
Influence of the hydrological regime on the composition of mangrove sediments in El Tablazo Bay (Maracaibo System).	
<i>Flora Barboza, Ana Marta Francisco, Jacinto Sánchez y Ernesto Medina.....</i>	45
Descubrimiento de dos nuevos géneros de escarabajos acuáticos detritívoros Toneroides, en el Amazona venezolano (Coleoptera: Noteridae: Noterinae).	
<i>Mauricio García Ramírez.....</i>	67
<i>Scientific Notes.</i>	
New observations and expansion of the altitudinal range of wood stork <i>Mycteria americana</i> (Linnaeus, 1758) in the Venezuela Andes, suggest movements between bioregions.	
<i>Luis A. Saavedra, Alexis Araujo-Quintero y Carla I. Aranguren.....</i>	112
Notes on the genera <i>Suphisellus</i> Crotch, 1873 and <i>Suphisellus</i> Zimmermann, 1919, a cocktail of encrypted <i>Suphiselloides</i> genera (Coleoptera: Noteridae: Noterinae: Noterini).	
<i>Mauricio García Ramírez.....</i>	124
Instrucciones a los autores.....	138
Instructions for authors.....	148