

Artículo Original

Bacteriología

Kasmera 47(1):38-43, Enero-Junio, 2019
ISSN 00755222 E-ISSN 2477-9628

KASMERERA

Biopelícula en *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a meticilina

Biofilm in methicillin sensitive and resistant Staphylococcus aureus

Ávila-Roo Yeiny¹, Ginestre-Pérez Messaria¹, Castellanos-Tolosa María², Escobar-Velásquez Franci², Briceño-Peñalosa Amarilis², Valero-Leal Kutchynskaya³, Rincón-Villalobos Gresleida³, Rivera-Salazar Jhoandry⁴

¹Cátedra Bacteriología General. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela. ²Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela. ³Cátedra Bacteriología Clínica. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

⁴Laboratorio de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

Resumen

La formación de biopelícula es una estrategia de vida para la mayoría de las bacterias, ya que aumenta las posibilidades de transferencia de material genético y la resistencia a antibióticos, participa en la comunicación celular y ofrece protección en condiciones adversas y variables del medio ambiente; lo que contribuye a una colonización exitosa del hospedador. Esta investigación se propuso determinar la capacidad de producir biopelícula en aislamientos de *S. aureus*. Se estudiaron 30 aislados (13 sensibles y 17 resistentes a meticilina) mediante ensayo sobre microplacas de cultivos celulares. Todas las cepas mostraron patrones de adherencia; 24 (80%), 4 (13%) y 2 (7%) exhibieron grados de adherencia moderado, débil y fuerte, respectivamente. 77% de las cepas sensibles resultaron moderadamente productoras, 13% débiles y 7% fuertes productoras de biopelícula. Las cepas resistentes presentaron mayormente moderada producción (82%) y el 18% débil producción. No hubo asociación entre el grado de adherencia y la susceptibilidad a la meticilina. La alta tasa de producción de biopelícula en cepas clínicas de *S. aureus*, sensibles y resistentes a meticilina, sugiere el peligro potencial que representan dichas cepas dentro y fuera de ambientes hospitalarios, dada la importancia que juegan las biopelículas en el desarrollo de infecciones crónicas.

Palabras claves: *Staphylococcus aureus*, biopelícula, resistencia a la meticilina.

Abstract

The formation of biofilm is a life strategy for most bacteria, since it increases the possibilities of transfer of genetic material and resistance to antibiotics, participates in cellular communication and offers protection in adverse and variable environmental conditions; what contribute to a successful colonization of the host. This research aimed to determine the capacity to produce biofilm in isolates of *S. aureus*. Thirty isolates (13 sensitive and 17 resistant to methicillin) were studied by assay on cell culture microplates. All strains showed adherence patterns; 24 (80%), 4 (13%) and 2 (7%) exhibited degrees of moderate, weak and strong adherence, respectively. 77% of sensitive strains were moderately productive, 13% weak and 7% strong producers of biofilm. The resistant strains presented a moderate production (82%) and 18% a weak production. There was no association between the degree of adherence and the susceptibility to methicillin. The high rate of biofilm production in clinical strains of *S. aureus*, sensitive and resistant to methicillin, suggests the potential danger posed by such strains inside and outside hospital environments, given the importance that biofilms play in the development of chronic infections.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, biofilm, methicillin resistant

Recibido: 05/11/2018

Aceptado: 04/03/2019

Publicación en línea: 18/03/2019

Como Citar: Ávila-Roo Y, Ginestre-Pérez M, Castellano-Tolosa M, Escobar-Velásquez F, Briceño-Peñalosa A, Valero-Leal K, et. al. Biopelícula en *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a meticilina. Kasmera. 2019;47(1):38-43.

Autor de Correspondencia: Ávila-Roo Yeiny. E-mail: yavila@fmed.luz.edu.ve

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2019. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



Introducción

Varias especies bacterianas patógenas que se encuentran en el medio ambiente son capaces de formar una estructura multicelular compleja en las superficies, conocida como biopelícula o biofilm. Las biopelículas protegen las células no sólo de la respuesta inmunitaria del hospedero, sino también de agentes antimicrobianos (1). Una biopelícula es un conjunto de células microbianas asociadas a la superficie, que está encerrado en una matriz de sustancia polimérica extracelular. Las bacterias incrustadas en un biofilm son más resistentes a los antimicrobianos a través de varios mecanismos: la penetración total de antimicrobianos es pobre, dependiente del crecimiento, tienen una eficacia menor debido a la disminución del metabolismo de las bacterias y el intercambio de genes de resistencia es más fácil por la proximidad de las células. La formación de células persistentes, una subpoblación de bacterias que sobreviven al tratamiento antimicrobiano, es también un factor contribuyente (2-4).

Las infecciones relacionadas con biopelículas, característicamente infecciones crónicas, persistentes, refractarias a tratamiento antimicrobiano, son un importante problema sanitario ya que representan entre un 65 y un 80% de todas las infecciones. Estas se pueden localizar en casi cualquier tejido del cuerpo humano, destacando la infección crónica de piel y partes blandas, las infecciones pulmonares en los pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias o la endocarditis. Además, las biopelículas causan infecciones relacionadas con diversos dispositivos biomédicos. En general, estas infecciones son difíciles de diagnosticar y tratar, existiendo en la actualidad muchas dudas en cuanto a la estrategia terapéutica óptima para estos pacientes (5).

Staphylococcus aureus es una causa común de infecciones mediadas por la formación de biofilm, asociadas con catéteres intravenosos, válvulas cardíacas artificiales y articulaciones protésicas. La habilidad de este patógeno nosocomial para formar biopelículas es de interés clínico, ya que la formación de biopelículas lo hace más resistente a los antibióticos y a las defensas del hospedero, por lo tanto, influye en el resultado posterior de la infección. Además, los dispositivos colonizados pueden convertirse en focos importantes y pueden causar infecciones localizadas y generalizadas (6).

Staphylococcus aureus ha asegurado su éxito como un patógeno importante en todo el mundo a través de su versatilidad, factores de virulencia y mecanismos de resistencia. Las infecciones invasivas por *S. aureus* tienen una alta tasa de mortalidad y las producidas por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) tienen resultados aún peores (7). Es una bacteria considerada como oportunista, debido a que ocasiona enfermedades al humano, principalmente cuando éste atraviesa lapsos de vulnerabilidad asociados a circunstancias anómalas que disminuyen la competencia de su sistema inmunológico. Bajo tales condiciones, el microorganismo es capaz de provocar afecciones en casi cualquier región anatómica, lo cual refleja su amplio bagaje en cuanto a genes de

virulencia que lo habilita para establecerse, reproducirse, sobrevivir y diseminarse en diversas clases de tejidos (8).

Se ha especulado que SARM pueda ser más virulento que *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), pero no se ha podido demostrar por ahora. Incluso ciertos autores opinan lo contrario, ya que el gasto biológico que este cambio supone iría en detrimento de su virulencia. La superior mortalidad de SARM observada en algunos estudios, se ha relacionado con la mayor comorbilidad de los pacientes infectados, el retraso en el tratamiento adecuado y la menor disponibilidad de antibióticos apropiados para estos estafilococos (2).

El propósito de esta investigación fue conocer la habilidad para producir biopelícula de 30 cepas de *S. aureus* sensibles y resistentes a meticilina, aisladas de muestras clínicas de pacientes del Servicio autónomo Hospital Universitario de Maracaibo.

Métodos

Tipo y diseño de investigación: la presente es una investigación descriptiva con un diseño de campo no experimental, la cual consiste en la recolección de datos directamente de la realidad donde ocurren los hechos, sin manipulación deliberada de las variables.

Población y muestra: se estudiaron 30 cepas de *S. aureus* aisladas de diferentes tipos de muestras clínicas de pacientes del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM), tales cepas fueron caracterizadas genéticamente de acuerdo a la presencia o no del gen *mecA* (17 SARM y 13 SASM).

Metodología: a todas las cepas de *S. aureus* se les investigó la capacidad de producción de biopelícula, a través de un ensayo fenotípico cuantitativo utilizando un método sobre microplacas de cultivos celulares (10). Como cepa control positiva (productora de biopelícula) se utilizó la cepa *S. aureus* ATCC® 25923.

Para cuantificar la adherencia, las microplacas se llevaron a un lector de ELISA (Biorad®, modelo 680) para medir la densidad óptica de cada uno de los pozos, incluyendo el control negativo (DOc), a una longitud de onda de 630 nm (DO₆₃₀). Los valores promedios de DO₆₃₀ de los triplicados obtenidos de cada cepa, se consideraron como el índice de adherencia bacteriana.

Los intervalos discriminatorios para cuantificar el poder de adherencia y formación de biopelícula sobre las microplacas de cultivo de tejido celular se calcularon siguiendo los criterios de Manijeh y col. (11), con ligeras modificaciones:

- En los casos donde se cumplió que $DO_{630} \leq DOc$; se consideró la cepa como no productora de biopelícula; cepas con valores $\leq 0,077$
- En los casos donde se cumplió que $DOc < DO_{630} \leq 2(DOc)$; se consideró la cepa como débil productora de biopelícula; cepas con valores entre 0,078 y 0,154.

- En los casos donde se cumplió que $2(DOc) < DO_{630} \leq 3(DOc)$; se consideró la cepa como moderadamente productora de biopelícula; cepas con valores entre 0,155 – 0,231.
- En los casos donde se cumplió que $3(DOc) < DO_{630}$; se consideró la cepa como fuerte productora de biopelícula, cepas con valores $\geq 0,232$

Análisis de resultados: los datos obtenidos fueron analizados en forma porcentual, y organizados en tablas y gráficos. La asociación entre el grado de producción de biofilm y la susceptibilidad a la meticilina se determinó mediante la aplicación del estadístico χ^2 con un grado de confiabilidad del 95%; por lo tanto, se consideraron estadísticamente significativos los valores de p iguales o inferiores a 0,05 ($p \leq 0,05$). Se empleó el Software estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 19.

Resultados

La cuantificación de la capacidad de adherencia de los 30 aislados clínicos de *S. aureus* utilizando el método sobre microplacas de cultivos celulares, mostró que la totalidad de las cepas (100%) presentó algún grado de producción de biopelícula.

La dispersión de los 30 aislamientos de *S. aureus* de acuerdo a la DO_{630} , se presenta en la [Figura 1](#), clasificándose según el grado de adhesión en débil productoras (DP), moderadas productoras (MP) y fuertes productoras (FP) de biopelícula; así se observa que, 4 cepas se ubicaron dentro del espectro de débil producción con valores de DO entre 0,127 y 0,154; 2 cepas se mostraron como fuertes productoras ubicándose entre DO de 0,237 y 0,250 y 24 aislamientos registraron DO entre 0,155 y 0,220 clasificándose como moderadas productoras de biopelícula.

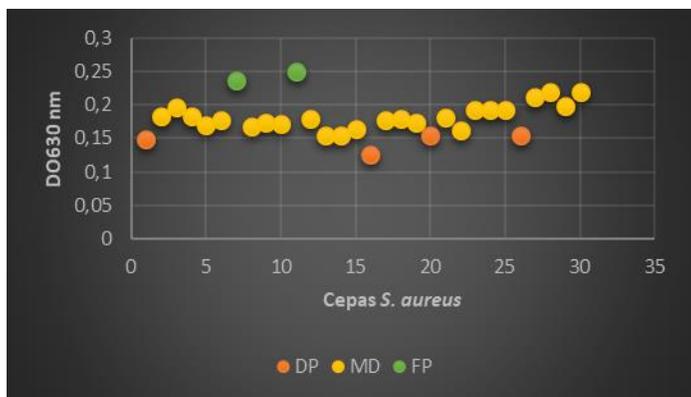


Figura 1. Dispersión de las cepas de *S. aureus* productoras de biopelícula según densidad óptica a 630nm

DO_{630} nm: densidad óptica de 630 nm. DP: Débiles productoras de biopelícula. MP: Moderada producción de biopelícula. FP: Fuertes productoras de biopelícula.

La [Figura 2](#) muestra la distribución de las 30 cepas de *S. aureus* de acuerdo al grado de adhesión en las placas de poliestireno, observándose que, 80% (24) de los aislados mostraron un patrón de producción moderada,

13% (4) resultaron débil productoras y solo dos cepas (7%) se presentaron como fuertes productoras de biopelícula.

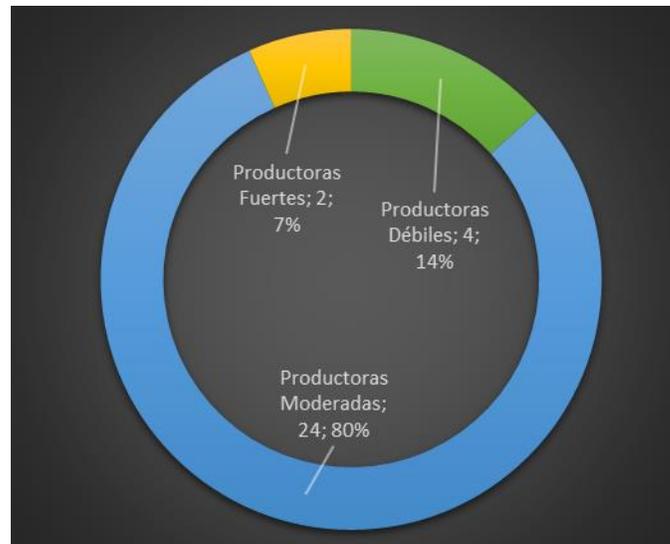


Figura 2. Distribución de las cepas de *S. aureus* según su grado de producción de biofilm

El número de cepas productoras de biofilm para cada grupo en estudio (SASM y SARM) puede observarse en la [Figura 3](#), encontrándose que, las 13 cepas de SASM se distribuyeron de la siguiente manera: 1 (8%) DP, 10 (77%) MP y 2 (15%) FP; mientras que, los 17 aislados de SARM correspondieron a: 14 (82%) MP y 3 (18%) DP, respectivamente.

Al aplicar el estadístico χ^2 para determinar si existía o no asociación significativa entre la susceptibilidad a la meticilina y el grado de producción de biopelícula, se obtuvo un valor $p > 0,05$, lo cual indica que el grado de formación de biofilm no está asociado a la sensibilidad o resistencia a la meticilina.

En este estudio, tanto las cepas de SASM como las de SARM, mostraron tendencia a la producción moderada de biofilm, 77% y 82%, respectivamente ([Figura 3](#)).

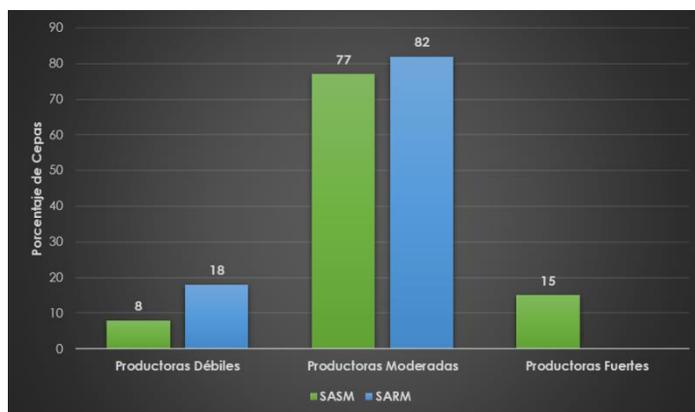


Figura 3. Producción de biopelícula en cepas de *S. aureus* sensibles y resistente a meticilina

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.
SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Discusión

Las infecciones asociadas a biopelículas causadas por *S. aureus* son una causa importante de morbilidad y mortalidad (2). En este estudio, la totalidad de las cepas estudiadas mostraron algún patrón de adherencia a las placas de poliestireno. Este resultado coincide con lo reportado por otros autores, quienes en diferentes investigaciones con cepas clínicas de *S. aureus* informan porcentajes de formación de biopelículas que oscilan entre 83,3 y 100 % (12-20). Índices de adhesión inferiores en placas de poliestireno o formación de biopelículas, son reportados por otros investigadores. Así, Kwon y col. 2008 (21) al estudiar la producción de biopelículas en 101 aislamientos de *S. aureus* multidrogo-resistentes, se encontró que solo un 29,7 % de las cepas fueron capaces de formar biopelículas. Naicker y col. (2) y Khoramian y col. (22), obtuvieron 57 % y 58,4 % de positividad, respectivamente.

La distribución de las 30 cepas de *S. aureus* de acuerdo al grado de adhesión en las placas de poliestireno: 80% con patrón de producción moderada, 13% como débil productoras y 7% fuertes productoras, son resultados similares a los reportados por Rahimi y col. (23) y Smith y col. (15), quienes observaron un predominio de cepas de *S. aureus* con patrón de adhesión moderado en las placas de poliestireno; pero difieren de lo informado por Emaneini y col. (12) y Gad y col. (12) que consiguieron un mayor número de cepas con fuerte poder adherente; mientras que, Ávila y col. (18), al estudiar la producción de biopelículas en aislados clínicos de SARM, detectaron un mayor porcentaje de cepas con débil poder adherente; lo cual deja de manifiesto la gran variabilidad reportada en la literatura sobre la capacidad de los aislados clínicos de *S. aureus*, sensibles o resistentes a meticilina, para producir biopelículas en diferentes grados.

En cuanto a la relación de la susceptibilidad a la meticilina y la formación de biopelícula, pudo observarse que tanto las cepas de SASM como SARM, mostraron diversos grados de adhesión a las placas de poliestireno, encontrándose, para las 13 cepas de SASM: 1 (8%) DP, 10 (77%) MP y 2 (15%) FP; mientras que, para 17 aislados de SARM: 14 (82%) resultaron MP y 3 (18%) DP (Figura 3). Otros estudios (2,15,17) reportan hallazgos similares, observando patrones variados de producción de biopelícula, tanto en cepas sensibles como resistentes a meticilina. No se observó asociación significativa entre la susceptibilidad a la meticilina y el grado de producción de biopelícula, lo cual coincide con lo informado por Gil M. y col. (14), quien en una investigación para determinar la formación de biofilm en aislados clínicos de *S. aureus* según susceptibilidad y procedencia clínica, pudo constatar que no había asociación entre la susceptibilidad de las cepas a meticilina y el grado de formación de biopelícula. De igual forma, otros autores informan diferencias no significativas en la producción de biopelícula entre SASM y SARM (15,24,25).

En esta investigación, tanto las cepas de SASM como las de SARM, mostraron tendencia a la producción moderada de biopelícula, 77% y 82%, respectivamente.

Gil M. y col. (14) reportan una mayor proporción de cepas de SASM débilmente formadoras de biopelícula; mientras que, las resistentes no mostraron una inclinación específica, ubicándose entre un grado débil y moderado.

La alta tasa de producción de biofilm en cepas clínicas de *S. aureus*, independientemente de la sensibilidad o resistencia a meticilina, sugieren el peligro potencial que representan dichas cepas dentro y fuera de ambientes hospitalarios, dada la implicación e importancia que juegan las biopelículas en el desarrollo de infecciones crónicas refractarias a terapias antimicrobianas.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Referencias Bibliográficas

1. Mirani ZA, Aziz M, Khan MN, Lal I, Hassan N ul, Khan SI. Biofilm formation and dispersal of *Staphylococcus aureus* under the influence of oxacillin. *Microb Pathog* [Internet]. 2013;61-62:66-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088240101300079X?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/J.MICPATH.2013.05.002](https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2013.05.002)
2. Naicker PR, Karayem K, Hoek KGP, Harvey J, Wasserman E. Biofilm formation in invasive *Staphylococcus aureus* isolates is associated with the clonal lineage. *Microb Pathog* [Internet]. 2016;90:41-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088240101530070X?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/j.micpath.2015.10.023](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.10.023)
3. Lasa I, Pozo JL del, Penadés JR, Leiva J. Biofilms bacterianos e infección. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2005;28(2):163-175. Disponible en: https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&aid=2&SID=N1mNs7HbrsDIEGNqzif&page=1&doc=1&cacheurlFromRightClick=n
4. Portillo ME, del Pozo JL. Infecciones por estafilococo. *Med* [Internet]. 2018;12(49):2890-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541218300210>. DOI: [10.1016/j.med.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.med.2018.02.002)
5. Macià MD, del Pozo JL, Díez-Aguilar M, Guinea J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones relacionadas con la formación de biopelículas [Internet]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36(6):375-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X17301386?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/j.eimc.2017.04.006](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.04.006). PMID: 28558916
6. Nasr RA, AbuShady HM, Hussein HS. Biofilm formation and presence of icaAD gene in clinical isolates of staphylococci. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2012;13(3):269-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110863012000407?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/j.eimhg.2012.04.007](https://doi.org/10.1016/j.eimhg.2012.04.007)
7. Barberán J, Varona JF, Tejada MI. Infecciones por estafilococos. *Med* [Internet]. 2014;11(59):3477-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541214708030>. DOI: [10.1016/S0304-5412\(14\)70803-0](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(14)70803-0)
8. Massey RC, Horsburgh MJ, Lina G, Höök M, Recker M. The evolution and maintenance of virulence in *Staphylococcus*

- aureus*: A role for host-to-host transmission? Nat Rev Microbiol [Internet]. 2006;4(12):953-8. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro1551>. DOI: [10.1038/nrmicro1551](https://doi.org/10.1038/nrmicro1551)
9. Barberán J, Menéndez Martínez MA, del Valle Navarro MC. Infecciones por estafilococo. Clasificación. Factores predisponentes. Aspectos patogénicos de relevancia clínica o diagnóstica. Manifestaciones clínicas. Formas de comienzo. Med [Internet]. 2010;10(50):3346-51. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030454121070041X>. DOI: [10.1016/S0304-5412\(10\)70041-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(10)70041-X)
 10. Christensen GD, Simpson WA, Younger JJ, Baddour LM, Barrett FF, Melton DM, et al. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. J Clin Microbiol [Internet]. 1985;22(6):996-1006. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3905855>. PMID: [3905855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3905855/)
 11. Manijeh M, Mohammad J, Roha KK. The Assessment of Biofilm Formation in Iranian Meat Processing Environments. Res J Microbiol [Internet]. 2009;3(3):181-6. Disponible en: <http://www.scialert.net/abstract/?doi=jm.2008.181.186>. DOI: [10.3923/jm.2008.181.186](https://doi.org/10.3923/jm.2008.181.186)
 12. Gad GFM, El-Feky MA, El-Rehewy MS, Hassan MA, Abolella H, El-Baky RMA. Detection of *icaA*, *icaD* genes and biofilm production by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from urinary tract catheterized patients. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2009;3(5):342-51. Disponible en: <http://www.ijdc.org/index.php/journal/article/view/241>. DOI: [10.3855/ijdc.241](https://doi.org/10.3855/ijdc.241)
 13. Bose S, Khodke M, Basak S, Mallick SK. Detection of biofilm producing staphylococci: Need of the hour. J Clin Diagnostic Res [Internet]. 2009;3(6):1915-20. Disponible en: http://www.jcdr.net/back_issues.asp?issn=0973-709x&year=2009&month=December&volume=3&issue=6&page=1915-1920&id=469
 14. Gil M, Merchán K, Quevedo G, Sánchez A, Nicita G, Rojas T, et al. Formación de biopelículas en aislados de *Staphylococcus aureus* según la susceptibilidad antimicrobiana y la procedencia clínica. Vitae Academia Biomedica Digital [Internet]. 2015; 62:1-8. http://vitae.ucv.ve/index.php?module=articulo_pdf&n=5123&rv=118
 15. Smith K, Perez A, Ramage G, Lappin D, Gemmell CG, Lang S. Biofilm formation by Scottish clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol [Internet]. 2008;57(8):1018-23. Disponible en: <http://imm.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.2008/000968-0>. DOI: [10.1099/jmm.0.2008/000968-0](https://doi.org/10.1099/jmm.0.2008/000968-0)
 16. Meghrni A, Ben Nejma M, Hentati H, Mahjoub A, Mastouri M. Adhesive properties and extracellular enzymatic activity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from oral cavity. Microb Pathog [Internet]. 2014;73(1):7-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401014000692?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/j.micpath.2014.05.002](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2014.05.002)
 17. Post V, Wahl P, Uçkay I, Ochsner P, Zimmerli W, Corvec S, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of *Staphylococcus aureus* causing musculoskeletal infections. Int J Med Microbiol [Internet]. 2014;304(5-6):565-76. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438422114000241?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/J.IJMM.2014.03.003](https://doi.org/10.1016/J.IJMM.2014.03.003)
 18. Ávila Y, Ginestre M, Valero K, Castellano M, Romero S, López A, et al. Producción de enterotoxina y biofilm en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Kasmera [Internet]. 2014;42(2):105-115. <http://www.scielo.org.ve/pdf/km/v42n2/art03.pdf>
 19. Emameini M, Khoramrooz SS, Shahsavani S, Dabiri H, Jabalameli F. Prevalence of Panton-Valentine leucocidin and phenotypic and genotypic characterization of biofilm formation among *Staphylococcus aureus* strains isolated from children with adenoid hypertrophy. Microb Pathog [Internet]. 2015;89:150-3. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401015301030?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/j.micpath.2015.10.008](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.10.008)
 20. Pinilla G, Bautista A, Cruz C, Chavarro B, Navarrete J, Muñoz L, et al. Determinación de factores de adhesión asociados a la formación de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Nova [Internet]. 2003;15(27):67-75. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702017000100067&lng=en&nrm=iso&tinge
 21. Kwon AS, Park GC, Ryu SY, Lim DH, Lim DY, Choi CH, et al. Higher biofilm formation in multidrug-resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2008;32(1):68-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857908001052>. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2008.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.02.009)
 22. Khoramian B, Jabalameli F, Niasari-Naslaji A, Taherikalani M, Emameini M. Comparison of virulence factors and biofilm formation among *Staphylococcus aureus* strains isolated from human and bovine infections. Microb Pathog [Internet]. 2015;88:73-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401015300206?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/j.micpath.2015.08.007](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.08.007)
 23. Rahimi F, Katouli M, Karimi S. Biofilm production among methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from catheterized patients with urinary tract infection. Microb Pathog [Internet]. 2016;98:69-76. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401016303059?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/j.micpath.2016.06.031](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.06.031)
 24. Sanchez CJ, Mende K, Beckius ML, Akers KS, Romano DR, Wenke JC, et al. Biofilm formation by clinical isolates and the implications in chronic infections. BMC Infect Dis [Internet]. 2013;13(1):47. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-47>. DOI: [10.1186/1471-2334-13-47](https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-47). PMID: [23356488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23356488/)

25. Reiter KC, Da Silva Paim TG, De Oliveira CF, D'Azevedo PA. High biofilm production by invasive multiresistant staphylococci. *APMIS* [Internet]. 2011;119(11):776-81. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0463.2011.02807.x>. DOI: [10.1111/j.1600-0463.2011.02807.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2011.02807.x)

Autores:

Correspondencia: Ávila-Roo Yeiny. <https://orcid.org/0000-0001-5105-033X>. Laboratorio de Bacteriología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Calle 65 con Av. 19. Edificio Ciencia y Salud, Maracaibo, Venezuela. Teléfono: +058-4246812465. E-mail: yavila@fmed.luz.edu.ve

Ginestre-Pérez, Messaría. Cátedra Bacteriología General. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. E-mail: messaria@hotmail.com

Castellanos-Talosa María. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. E-mail: marandre2910@gmail.com

Escobar-Velásquez Franci. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. E-mail: escobar.franci@gmail.com

Briceño-Peñaloza Amarilis. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. E-mail: amarilis_danger@hotmail.com

Valero-Leal. Kutchynskaya. Cátedra Bacteriología Clínica. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. E-mail: kutchynskaya@gmail.com

Rincón-Villalobos Gresleida. Cátedra Bacteriología Clínica. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. E-mail: gresle61@hotmail.com

Rivera-Salazar Jhoandry. Laboratorio de Biología Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. E-mail: jhoandrivas@gmail.com

Contribución de los Autores:

ARY: asesor, participación en todas las fases de la investigación.
CTM, EVF, BPA: fase experimental, análisis de resultados y redacción.
GPM, RVG, RSJ: fase experimental. **VLK:** Análisis de resultados.