



**STAPHYLOCOCCUS AUREUS
RESISTENTE A BETALACTÁMICOS EN
INFECCIONES DETECTADAS
EN LA COMUNIDAD**

Eq.Cap.(QF) Adriana Nabón

PREMIO ANUAL AÑO
2004
E.S.FF.AA. - Area Química
MENCION

RESUMEN

El presente trabajo tiene por objetivo determinar la proporción de aislamientos de Staphylococcus aureus meticilino resistente comunitario en muestras provenientes de infecciones de piel y tejidos blandos y de sangre, su evolución en el tiempo y su sensibilidad a los antibióticos.

Se realizó un estudio retrospectivo de los resultados de análisis bacteriológicos, realizados entre enero de 2001 y agosto de 2004, en el Servicio de Microbiología del HCFFAA. La frecuencia de Staphylococcus aureus es de 98% para forúnculos, abscesos e hidradenitis; siendo el 82% SAMR-com. En úlceras, éscaras y lesiones de piel diferentes a las anteriores, la proporción de SAMR-com es del 25%. En sangre se aísla desde el año 2002. Más del 45% de los aislamientos son resistentes a eritromicina y de estos el 98% tiene resistencia inducible a clindamicina. En los últimos meses se detectan SAMR-com resistentes a gentamicina.

PALABRAS CLAVE: Resistencia a Meticilina
Infecciones Estafilococias
Resistencia a antibióticos
Infecciones adquiridas en la comunidad

SUMMARY

This paper's objective is to determine the proportion of isolations of the communitarian Methicillin resistant Staphylococcus Aureus in samples from skin, soft tissue and blood infections, their evolution in time and their sensitivity to antibiotics.

It was performed a retrospective study of results from bacteriologic analysis carried out between January 2001 and August 2004, at the Microbiology Service of the Armed Forces Central Hospital. The frequency of Staphylococcus Aureus is 98% for furuncles, abscesses and hidradenitis; 83% are SAMR-com. In ulcers, scabs and skin lesions different from the above, the proportion of SAMR-com is 25%. In blood it is isolated since 2002. Over 45% of isolations are resistant to erythromycin and from these, 98% have an inducible resistance to clindamycin. In the last few months SAMR-com resistant to gentamicin.

KEY WORDS : Methicillin Resistance
Staphylococcal Infections
Drug Resistance Technology
Community Acquired Infections

INTRODUCCION

El género *Staphylococcus* está formado por cocos Gram positivos, de 0.5 a 1.5 mm de diámetro, que se presentan aislados, en pares, tétradas o cadenas cortas y en grupos irregulares o racimos. Son bacterias catalasa positivas, inmóviles, resistentes a bacitracina, oxidasa negativas y la mayoría de las especies que lo forman son anaerobias facultativas. *Staphylococcus aureus* es una de las 35 especies del género, que se distingue por ser coagulasa positiva, factor de aglutinación positivo, Voges-Proskauer positivo y resistente a polimixina B. (1)

Staphylococcus aureus es un patógeno primario reconocido para el hombre y es uno de los patógenos bacterianos que con mayor frecuencia causa infecciones intrahospitalarias. Es parte de la flora normal del hombre, siendo el sitio de portación principal las fosas nasales, por lo que debe ser considerado como un patógeno oportunista. La portación es un factor de riesgo importante para la infección por esta bacteria. Puede causar una amplia variedad de infecciones: lesiones superficiales, infecciones sistémicas con riesgo de vida (endocarditis, osteomielitis, neumonía, abscesos cerebrales, meningitis y bacteriemia), y enfermedades producidas por toxinas (intoxicación alimentaria, síndrome de la piel escaldada o síndrome de shock tóxico). (2).

Ha demostrado un gran poder de adaptación a los agentes antimicrobianos, adquiriendo paso a paso resistencia a todos los antibióticos disponibles para el tratamiento de las infecciones que ocasiona.

En particular la resistencia a metilina, antibiótico perteneciente al grupo de las penicilinas resistentes a la acción de la betalactamasa estafilocócica, aparece poco tiempo después de que se comienza a utilizar el antibiótico. La emergencia de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (SARM) se explica, por la adquisición de ADN exógeno, por transferencia horizontal, que contiene el gen *mecA* en un elemento genético móvil o cassette de resistencia, el cual se inserta en el ADN cromosómico (SCC*mecA*) de una cepa metilina sensible (SAMS). Este gen adquirido codifica para una proteína con actividad transpeptidasa y de baja afinidad por todos los antibióticos betalactámicos, lo que le permite realizar su función fisiológica de

síntesis de la pared bacteriana, aún en presencia de concentraciones elevadas de tales drogas. De modo que la expresión del gen de resistencia a la metilina implica la resistencia a las drogas betalactámicas en general, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y carbapenems. (3)

El elemento genético móvil SCC*mecA*, además del gen *mecA* contiene un sitio de inserción preferencial para tranposones y copias integradas de plásmidos que llevan varios genes de resistencia para antibióticos no betalactámicos. Por lo que una vez adquirida la resistencia a betalactámicos, existe la potencialidad de que sea acompañada o seguida de la resistencia a otros antibióticos. (4)

Los primeros aislamientos de SARM fueron comunicados en Inglaterra, luego se diseminó causando epidemias en Europa en la década de 1960 y en EE.UU. en la década de 1970. (5) Al presente estas cepas SAMR con resistencia también a otros antibióticos no betalactámicos se describen en todo el mundo, asociados con los siguientes factores de riesgo: internación (centros asistenciales o casas de salud) reciente, cirugía reciente, exposición a antibióticos, enfermedad crónica, drogas de adicción inyectables o contacto cercano con personas con los factores de riesgos anteriores. Por su asociación con la hospitalización se le denomina SAMR hospitalario. La mayoría de los aislamientos pertenecen a pocos linajes o clonas que se han diseminado mundialmente, que predominan en una región geográfica, a la que en general deben su denominación. Al presente los clones epidémicos reconocidos son el clon Ibérico, el clon Nueva York/Japón, el clon Húngaro, el clon Pediátrico el clon EMRSA-16 y el clon Brasileño (6). Este último es el clon que predomina en nuestro país. (7)

En 1993 surge en comunidades remotas de Australia, un nuevo tipo de aislamiento de SAMR, que se caracteriza por heteroresistencia a la metilina y mayor sensibilidad a los antibióticos no betalactámicos que el SAMR hospitalario (8), y las infecciones que causa no presentan los factores de riesgo de las infecciones por SAMR hospitalario. Sin embargo llama la atención recién en 1999 cuando se comunican cuatro muertes de niños, producidas por aislamientos similares en EE.UU. (9). La ausencia de los factores de riesgo que sugieren una adquisición hospitalaria, no indica que la infección se adquiere en

Staphylococcus Aureus resistente a betalactámicos En infecciones detectadas en la comunidad

la comunidad. *Staphylococcus aureus* puede colonizar a un individuo, formando parte de su flora bacteriana normal, durante meses o años, y no ser detectado a menos que provoque una infección sintomática. Esta portación prolongada hace muy difícil el determinar donde se adquirió la infección. Por lo tanto estas cepas se detectan en individuos de la comunidad que no tienen los factores de riesgo de la infección por SAMR hospitalario. Para diferenciarlo de este último y a pesar de que la expresión no es estrictamente correcta, se le denomina SAMR adquirido en la comunidad o comunitario. Los factores de riesgo del SAMR comunitario son las altas tasas de infecciones de piel, el uso de antibióticos de amplio espectro y condiciones de amontonamiento excesivo (10).

Existen diferentes opiniones sobre el origen de los SAMR comunitarios. Por un lado la similitud de las cepas con cepas hospitalarias esporádicas apoya la hipótesis de que se derivan de raras cepas hospitalarias (11), por otro lado los clones de SAMR comunitarios son diferentes y tienen mayor diversidad que los clones epidémicos de SAMR hospitalarios y por lo tanto pueden haberse originado de nuevo por eventos múltiples e independientes de transferencia horizontal de ADN a partir de otras especies del género (12). También se ha descrito la introducción de cepas de SAMR comunitario que comenzaron a causar infecciones hospitalarias desplazando a las cepas de SAMR (13) hospitalario.

En nuestro país se ha descrito una cepa con las características del SAMR comunitario, poseyendo factores de virulencia adicionales (14), que causa infecciones de piel y tejidos blandos desde el año 2002. Se han comunicado brotes de este tipo de infecciones en cárceles, en el barrio Casabó y en la Colonia Siquiátrica Santín Carlos Rossi (15). Se ha comunicado aislamientos de infecciones pediátricas en pacientes atendidos en el Hospital Pereira Rossell (16) desde el año 2001. En la población atendida en el Laboratorio de Análisis Clínicos del H.C.F.F.AA. se han detectado infecciones causadas por aislamientos con un perfil de resistencia a antibióticos similar al SAMR comunitario. Aislamientos de este tipo se reconocen desde varios años atrás, si bien con una muy baja frecuencia de aparición y en muestras provenientes de pacientes hospitalizados (17,18).

El presente trabajo tiene por objetivo determinar la proporción de aislamientos con el perfil de resistencia del SAMR comunitario (SAMR-com) en muestras provenientes de infecciones de piel y tejidos blandos y de sangre, su evolución en el tiempo y su sensibilidad a los antibióticos no betalactámicos. El cambio de conducta aconsejada por el M.S.P respecto a la necesidad del diagnóstico bacteriológico en las infecciones de piel y tejidos blandos (19), hace que los datos de los estudios bacteriológicos de los últimos meses reflejen la prevalencia de las diferentes etiologías y la resistencia a antibióticos, en tanto que los datos de períodos anteriores permiten estudiar la evolución de los perfiles de sensibilidad.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los resultados de análisis bacteriológicos, a partir de las solicitudes médicas del archivo del Servicio de Microbiología del Departamento de Laboratorio de Análisis Clínicos del H.C.F.F.AA., correspondientes al período comprendido entre enero de 2001 y agosto de 2004. Se consideraron todas las muestras provenientes de infecciones de piel y tejidos blandos, oculares, óticas, de úlceras, de escaras, genitales, fístulas y umbilicales de pacientes no internados y el total de pacientes cuyo hemocultivo fue positivo para *Staphylococcus aureus* (n=177).

Los análisis bacteriológicos de los diferentes materiales se realizaron por cultivo según técnicas convencionales (20) y para hemocultivos se utilizó el sistema de detección de crecimiento bacteriano automático BacT/Alert[®] (Organon Teknika Corp., Durham, N.C.).

Cepas: Se examinaron los datos de un total de 1483 aislamientos de *Staphylococcus aureus* y 362 aislamientos de *Streptococcus* β hemolítico obtenidos del total de muestras consideradas. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* β hemolítico se identificaron según criterios convencionales (20).

Ensayos de sensibilidad a antibióticos: se utilizó la técnica de difusión en agar a partir de discos normatizada según técnica de la NCCLS (21). En *S. aureus* se ensayó la sensibilidad con discos de penicilina de 10 unidades (P), de oxacilina de 1 μ g (Ox), de eritromicina de 15 μ g (E), de gentamicina de

10 µg (Gm) , de trimetoprim-sulfametoxazol de 25 µg (SXT), y de vancomicina de 30 µg (Va). Se realizó el tamizaje de oxacilina en agar Mueller-Hinton suplementado con 4% NaCl y 6µg de oxacilina por mililitro según técnica de NCCLS (21). A los aislamientos resistentes a eritromicina se les realizó el ensayo D o de antagonismo entre eritromicina y clindamicina, utilizando discos de 15 µg y de 2 µg respectivamente (21).

Análisis de datos: La estadística de proporciones, IC 95% fue calculada por cuadrática de Fleiss, utilizando el programa EPI6, CDC/OMS.

Se define como SAMR hospitalario (SAMR-Hoz), un aislamiento de *Staphylococcus aureus* con resistencia a antibióticos betalactámicos, macrólidos, trimetoprim-sulfametoxazol, amino glucósidos, y sensible a vancomicina; y como SAMR comunitario (SAMR-com) un aislamiento *Staphylococcus aureus* con resistencia a antibióticos betalactámicos y a no más de dos de las otras clases y sensible a vancomicina.

Las muestras se clasifican en tres grupos, en función de la frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus aureus*:

- forúnculos, abscesos e hidradenitis
- otras lesiones de piel y tejidos blandos: úlceras, éscaras o lesiones diferentes a forúnculos, abscesos e hidradenitis
- otras muestras: exudados conjuntivales, óticos, genitales, fístulas y umbilicales

RESULTADOS Y DISCUSION

En la Tabla 1, se indican los resultados de los análisis bacteriológicos de muestras de infecciones de piel y tejidos blandos según tipo de muestra, resultado y fecha.

Para las muestras de forúnculos, abscesos e hidradenitis se observa que:

El porcentaje de recuperación de *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, meticilino resistente y *Streptococcus β hemolítico* es de 48 (IC95%, 38 – 59) y de 72 (IC95%, 64 – 78); para los períodos de enero 2001 a diciembre 2003 y de enero a agosto del 2004 respectivamente. En el segundo período se

analizaron un número significativamente mayor de muestras provenientes de forúnculos y de abscesos. Se observa una tendencia de aumento gradual, año a año, en el porcentaje de SARM-com, habiendo un aumento significativo desde un valor de 35 (IC95%, 16 – 59) en el año 2001 a 82 (IC95%, 74 – 89) en el año 2004. En tanto que la proporción de cultivos positivos totales de *Staphylococcus aureus* permanece en valores similares, comprendidos entre 90% y 100% para cada período estudiado.

Para las otras lesiones de piel y tejidos blandos, se observa que:

El porcentaje de recuperación de *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, meticilino resistente y *Streptococcus β hemolítico* es de 41 (IC95%, 36 – 46) y de 49 (IC95%, 45 – 52); para los períodos de enero 2001 a diciembre 2003 y de enero a agosto del 2004 respectivamente, indicando una tendencia al aumento. En estos materiales la proporción de *Streptococcus β hemolítico* es considerable, recuperándose del 39% de las muestras solo o asociado con *Staphylococcus aureus*. Se observa una tendencia de aumento año a año, en el porcentaje de SARM-com, habiendo un aumento significativo desde un valor de 0.7 (IC95%, 0.03 – 4.57) en el año 2001 a 25 (IC95%, 19 – 31) en el año 2004. En tanto que la proporción de cultivos positivos total de *Staphylococcus aureus* permanece en valores similares, comprendidos entre 78% y 98% para cada período estudiado.

Para las otras muestras, que comprende exudados conjuntivales, óticos, genitales, fístulas, umbilicales, se observa que:

El porcentaje de recuperación de *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, meticilino resistente y *Streptococcus β hemolítico* es de 12 (IC95%, 11 – 14) y de 13 (IC95%, 12 – 16); sin cambio para los períodos de enero 2001 a diciembre 2003 y de enero a agosto del 2004 respectivamente.

Se observa una tendencia de aumento en el porcentaje de SARM-com, desde un valor de 3,3 (IC95%, 1,2 – 8,0) en el año 2001 a 14 (IC95%, 6 – 30) en el año 2004. En tanto que la proporción de cultivos positivos total de *Staphylococcus aureus* permanece en valores similares, comprendidos entre 92% y 100% para cada período estudiado.

Staphylococcus Aureus resistente a betalactámicos En infecciones detectadas en la comunidad

TABLA 1
Resultados de análisis bacteriológicos
por tipo de muestra, bacteria y año.

Período: Enero 2001 a Agosto de 2004,

Dpto. de Laboratorio de Análisis Clínicos, H.C.F.F.AA.

Tipo de muestra y resultado:	No. de muestras No. de muestras positivas y (%) ^a en el período:				
	Año 2001	Año 2002	Año 2003	Año 2004-1 ^b	Año 2004-2
Forúnculo, Absceso e Hidradenitis	16	37	33	31	135
SBH ^c	1/5	0	0	2/22 (10)	2/97 (2)
SASM ^d	3/5	13/20 (65)	4/19 (21)	4/22 (18)	14/97 (14)
SARM-com ^e	1/5	7/20 (35)	15/19 (79)	17/22 (77)	81/97 (84)

Otras lesiones de piel ^f	353	383	445	201	597
SBH	59/138 (43)	54/158 (34)	69/241 (29)	47/124 (38)	115/359 (32)
SASM	98/138 (71)	111/158 (70)	167/241 (69)	84/124 (68)	211/359 (59)
SARM-com	1/138	12/158 (8)	47/241 (20)	24/124 (19)	97/359 (27)

Otros ^g	402	412	408	87	139
SBH	3/43 (9)	5/57 (9)	4/50 (8)	2/16 (13)	0
SASM	41/43 (95)	50/57 (88)	48/50 (96)	14/16 (88)	21/25 (84)
SARM-com	1/43 (2)	2/57 (4)	2/50 (2)	2/16 (12)	4/25 (16)
Totales	771	832	886	319	871

- (%): porcentaje de muestras que cultivaron la bacteria con respecto al total de muestras con cultivos positivos.
- Año 2004-1: corresponde a las muestras del primer cuatrimestre del año y Año 2004-2: corresponde a las muestras del segundo cuatrimestre del año.
- SBH: Streptococcus betahemolíticos

- SASM: Staphylococcus aureus sensible a metilina
- SARM-com: Staphylococcus aureus resistente a metilina, con sensibilidad a otros antibióticos además de sensibilidad a glicopéptidos
- Incluye úlceras, éscaras o lesiones diferentes a forúnculos, abscesos e hidradenitis
- Incluye exudados conjuntivales, óticos, genitales, fístulas y umbilicales

Los resultados del análisis bacteriológico de muestras de sangre se muestran en la tabla 2. Se observa el aislamiento de SAMR-com a partir del año 2002, también en este tipo de muestra, que indica infecciones invasivas. La proporción de este tipo de aislamientos sobre el total de aislamientos de la especie no muestra variaciones en los distintos años.

En la tabla 3 se muestran los resultados de la sensibilidad a eritromicina de los aislamientos de SAMR-com. Si bien existen diferencias entre la proporción de aislamientos resistentes según el tipo de muestras, en todas ellas la resistencia es por lo menos del 45%.

TABLA 2

Distribución de aislamientos de Staphylococcus aureus, aislados de hemocultivos, según perfiles de resistencia a antibióticos y año.

Período: Enero 2001a Agosto de 2004

Dpto. de Laboratorio de Análisis Clínicos, H.C.F.F.AA.

Año de aislamiento	Tipo de aislamiento de <i>Staphylococcus aureus</i>		
	SASM ^a	SAMR-com ^b (SAMR-com/SAMS y SARM-com,%)	SAMR-hos ^c
2001	40	0 (0)	6
2002	30	5 (14)	14
2003	40	5 (11)	2
2004 ^d	27	6 (18)	2

- SASM: Staphylococcus aureus sensible a metilina
- SARM-com: Staphylococcus aureus resistente a metilina, con sensibilidad a otros antibióticos además de sensibilidad a glicopéptidos

- c. SARM-hos: Staphylococcus aureus resistente a meticilina, aminoglucósidos, macrólido, trimetoprim-sulfametoxazol y sensible a vancomicina
- d. comprende muestras recibidas hasta el 30 de agosto

- Se observó resistencia constitutiva a clindamicina en 5 de 65 aislamientos ensayados, que corresponde al 8%.
- No se observó ningún aislamiento con resistencia a eritromicina y sensibilidad a clindamicina.

TABLA 3
Resistencia a eritromicina de aislamientos de Staphylococcus aureus comunitario, según muestra y año

Período: Enero 2001a Agosto de 2004

Dpto. de Laboratorio de Análisis Clínicos, H.C.FF.AA.

Tipo de muestra:	No de aislamientos resistentes a E ^a No total (%):			
	Año 2001	Año 2002	Año 2003	Año 2004 ^b
Forúnculo, Absceso, e Hidradenitis	1/1	6/7 (86)	9/15 (60)	70/98 (72)
Otras lesiones de piel ^c	1/1	6/12 (50)	32/47 (68)	55/121 (45)
Otros ^d	1/1	1/2 (50)	2/2 (100)	4/6 (66)

- a. E: eritromicina
- b. Comprende muestras recibidas hasta el 30 de agosto
- c. Incluye úlceras, éscaras o sin datos del tipo de lesión
- d. Incluye exudados conjuntivales, óticos, genitales, fístulas y umbilicales

En el ensayo de antagonismo entre eritromicina y clindamicina, en los aislamientos de SARM-com resistentes a eritromicina se obtuvo el siguiente resultado:

- Se observó resistencia inducible a clindamicina en 60 de 65 aislamientos ensayados, que corresponde al 92%.

La sensibilidad a gentamicina fue del 98% en 214 aislamientos ensayados, habiéndose detectado 5 aislamientos resistentes en el segundo cuatrimestre del 2004. Todos los aislamientos SARM-com fueron sensibles a trimetoprim-sulfametoxazol.

CONCLUSIONES

Staphylococcus aureus resistente a los antibióticos betalactámicos, y sensible a varios de los otros antibióticos utilizados en el tratamiento de las infecciones que provoca, se aísla de infecciones detectadas en la comunidad, en la población asistida en el Servicio de Microbiología del H.C.FF.AA., tanto de infecciones localizadas en piel y tejidos blandos como de infecciones invasivas.

Si bien se había descrito aislamientos similares desde el año 1996 (17,18), los cuales se detectaban en forma esporádica; a partir del año 2001 comienzan a aislarse en forma continua y con un aumento gradual y sostenido. Datos que coinciden con las comunicaciones realizadas en otros centros asistenciales de nuestro país (14,16).

En el período de estudio no se detectó ninguna cepa SAMR-com proveniente de pacientes que hubieran adquirido la infección en el hospital, tal como ha sido descrito en otros hospitales del país (16). Sin embargo dada la considerable prevalencia de infecciones que causa en la comunidad, es de esperar que cause infecciones intrahospitalarias en el futuro.

Se comprueba un aumento de la proporción de cultivos positivos, probablemente debido a la necesidad del clínico de confirmar la etiología de las infecciones de piel y tejidos blandos, que origina por un lado un cambio en la proporción en el tipo de muestras recibidas, principalmente un aumento de muestras de forúnculos y abscesos y por otro una más oportuna toma de muestra.

Staphylococcus Aureus resistente a betalactámicos En infecciones detectadas en la comunidad

La frecuencia de aislamientos de Staphylococcus aureus no ha variado, estando entre 95-100% para forúnculos, abscesos e hidradenitis en los distintos períodos; sí se ha producido un aumento en la proporción de SAMR-com que en el último período es de 82%. En el caso de las úlceras, éscaras y lesiones de piel diferentes a las anteriores, se observa un aumento similar de SAMR-com, con valores menores, alcanzando en el último período el valor del 25%; en tanto que a diferencia de las anteriores los Streptococcus beta hemolíticos están presentes en el 39% de las muestras, como única bacteria o asociada con Staphylococcus aureus. En este grupo el tratamiento de las infecciones debe tomar en cuenta la alta proporción de Streptococcus beta hemolítico del grupo A de Lancenfield y su resistencia intrínseca al trimetoprim-sulfametoxazol (1).

Para el resto de las muestras, la frecuencia de SAMR-com también ha aumentado llegando a un valor de 14%. De modo que si bien la proporción de aislamientos de Staphylococcus aureus no ha cambiado, dentro de la especie el SAMR-com ha desplazado al SAMS, en diferente grado dependiendo del tipo de infección.

Es muy alta la frecuencia de SAMR-com resistente a eritromicina y si bien esta frecuencia depende del tipo de muestra, en ninguno de los grupos es menor al 45%. También es frecuente la resistencia a clindamicina, con un 8% de las cepas resistentes a eritromicina con resistencia constitutiva y un 92% con resistencia inducible. Los aislamientos con resistencia inducible pueden no responder al tratamiento con clindamicina.

En los últimos meses del corriente año se detectaron 5 aislamientos de SAMR-com resistentes a gentamicina. La consideración de que existe una presión selectiva que ejerce el uso de gentamicina, alerta sobre la posibilidad de un nuevo cambio de perfil de resistencia a antibióticos, que involucre resistencia también a los aminoglucósidos, en los aislamientos SAMR-com.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no se hubiera podido realizar, de no haber contado con la colaboración del personal técnico, preparadores de material y personal

administrativo del Servicio de Microbiología, al cual agradecemos su trabajo diario.

BIBLIOGRAFIA

- (1) TAMMY L. BANNERMAN. Staphylococcus, Micrococcus and other catalase positive cocci that grow aerobically. In: Manual of Clinical Microbiology. Patrick R. Murray, E.J. Baron, J.H. Jorgesen, M.A. Faller, R.H. Tenover. 8va edición, 2003, editado por la Asociación Americana de Microbiología.
- (2) MORTON N. SWARTZ. Infecciones de la piel y de los tejidos blandos. En: Mandell G., Douglas R.G, Bennett J.E., Enfermedades infecciosas. Principio y prácticas., 3ra. ed. , 1990, Editorial Panamericana.
- (3) HENRY F. CHAMBERS. (1997) Methicillin resistance in Staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin. Microbiol. Rev. 10(4), 781-791.
- (4) KATAYAMA Y, ITO T AND HIRAMATSU K. (2000) A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin-resistance in Staphylococcus aureus. Antimicrob. Agents Chemother. 44, 1549-1555.
- (5) HALEY RW, HIGHTOWER AW, KHABBATZ RF, THORNSBERRY C, MARTONE WJ, ALLEN JR AND HUGHS JM. (1982) The emergence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in United States hospitals. Possible role of the house staff-patient transfer circuit. Ann. Intern. Med. 97, 297-308
- (6) OLIVEIRA DC, TOMASZ A AND LENCASTRE H. (2002) Secrets of success of human pathogens: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Lancet Infect. Dis. 2, 180-189
- (7) AIRES DE SOUSA M, MIRAGAIA M, SANCHES IS, AVILA S, ADAMSON I, CASAGRANDE ST, BRANDILEONE MC, PALACIO R, DELL'ACQUA L, HORTAL M, CAMOU T, ROSSI A, VELAZQUEZ-MEZA ME, ECHANIZ-AVILES G, SOLORZANO-SANTOS F, HEITMANN I, DE

- LENCASTRE H. (2001) Three-year assessment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Latin America from 1996 to 1998. *J Clin Microbiol.* 39(6):2197-205.
- (8) UDO EE, PEARMAN JW AND GRUBB WB. (1993) Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J. Hosp. Infect.* 25,97-108
- (9) CDC Center for Disease Control (1999) Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - Minnesota and North Dakota 1997-1999. *Morbid. Mortal. Wkly. Rep.* 48, 707-710.
- (10) MAGUIRRE GP, ARTHUR AD, BONSTEAD PJ, DWYER D AND CURRIE BJ. (1988) Clinical experience and outcomes of community acquired and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in northern Australian Hospital. *J. Hosp. Infect.* 38, 273-281.
- (11) AIRES DE SOUSA M AND LENCASTRE H. (2003) Evolution of sporadic isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals and their similarities to isolates of community acquired MRSA. *J. Clin. Microbio.* 41, 3806-3815.
- (12) DUFOUR P, GILLET Y, BES M, LINA G, VANDEBESCH F, FLORET D, ETIENNE J, AND RICHEL H. (2002) Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergency of a single clone that produces Pantom-Valentine leukocidin. *Clin. Infect. Dis.* 35, 819-824.
- (13) O BRIEN FG, PEARMAN JW, GRACEY M, RELEY TV AND GRUBB WB (1999) Community strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in hospital outbreak. *J. Clin. Microbiol.* 37, 2858-2862
- (14) PEDREIRA W, GALIANA A. (2004) Una nueva clona de *Staphylococcus aureus* con resistencia a meticilina y alta virulencia emergente en la comunidad y en los grandes hospitales en Uruguay
<http://www.smu.org.uy/emc/novedades/samr/galiana.pdf>
- (15) MSP.(2004)Noticias.
<http://msp.gub.uy/saludpoblacion/bacteria.htm>.
- (16) ALGORTA G. (2004) Métodos de estudio de la sensibilidad de *S. aureus*.
<http://www.smu.org.uy/emc/novedades/samr/camrsa-4.pdf>
- (17) NABÓN A, DIANESSI M, RANGONI P, SPARKEZ C, SQUARZA G, CASTRO M, CHAGAS R, CHANG HJ, DE VECCHI P, CARBALLO D, DOUTON A, BORTHAGARAY G (1997) Frecuencia de multiresistencia a antibióticos en *Staphylococcus sp.* 1er. Congreso Uruguayo de Bioquímica Clínica, Montevideo
- (18) NABON A, BORTHAGARAY G, (1999) Variaciones temporales en los patrones de resistencia de *Staphylococcus aureus*. 2do. Congreso Uruguayo de Bioquímica Clínica, Montevideo
- (19) SAVIO E (2004) Consideraciones clínicas y directivas terapéuticas en las enfermedades producidas por SAMR-com. Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública.
- (20) ISENBERG HD. (1992) *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, Editado por la Asociación Americana de Microbiología
- (21) National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004) Performance standard for antimicrobial disk susceptibility test, M100-S14.

