

Original

Estudio epidemiológico de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* en centros de mayores

L. Otaolea Santacoloma¹, J.M. Eiros Bouza², R. Ortiz de Lejarazu², P. Carrero González¹,
F. Chaves Sánchez³ y F.J. Luquero Alcalde⁴

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General de Segovia; ²Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid;

³Servicio de Microbiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid;

⁴Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario de Valladolid

RESUMEN

El aparente incremento en el número de aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM) de origen comunitario en algunos grupos de población nos llevó a estudiar los factores de riesgo y el perfil epidemiológico de los portadores nasales de *S. aureus* de edad ≥ 65 años, sanos y autónomos, de la comunidad de Segovia. Se estudió con especial atención su posible origen comunitario. Se realizó un estudio prospectivo y observacional con personas que acudían habitualmente a los Centros de Mayores pertenecientes a Segovia capital y provincia (Carbonero, Cuéllar, Cantalejo). El periodo de estudio fue de enero a mayo de 2003. Se distinguió entre adquisición intrahospitalaria y extrahospitalaria (adquirida en la comunidad). Los aislamientos tanto de SARM como de SAMS (*S. aureus* sensible a la meticilina) se estudiaron mediante electroforesis en campo pulsante (ECP). La prevalencia de portadores nasales de *S. aureus* fue del 19,5% y de SARM del 1,1%. El sexo femenino se asoció de manera significativa con el estado de portador. El 100% de los aislamientos de *S. aureus* fueron sensibles a la mupirocina. Se obtuvo un 100% de sensibilidad y especificidad con la prueba de aglutinación en látex sobre soporte. El estudio molecular de las cepas de SARM mostró que la transmisión fue monoclonal; sin embargo, en el caso de los SAMS la transmisión resultó ser más policlonal. Nuestros resultados sientan las bases para emprender estudios similares en otros Centros de Mayores españoles, y proporcionan pruebas acerca de la posibilidad de que empiecen a circular cepas de SARM y se establezcan de forma importante en la comunidad, señalando así la necesidad de establecer estrategias de control para prevenir tal diseminación

Palabras clave: Portador nasal de *Staphylococcus aureus* - Epidemiología molecular

Epidemiological study of Staphylococcus aureus nasal carriage in senior people centers

SUMMARY

The observation of an increasing number of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in some population groups prompted us to study the risk factors and the epidemiological profile of *S. aureus* nasal carriage in healthy adults 65 years of age and older residing in the province of Segovia. Attention was particularly focused on the possibility that some of the infections were community-acquired. We conducted a prospective and observational study of people who usually visited senior citizen centers in the province of Segovia (Carbonero, Cuéllar, Cantalejo) and its capital. The analysis period took place between January and May 2003. Infections were classified as community-acquired, hospital-acquired or health-care associated. Isolates of methicillin-resistant (MRSA) and methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) were studied by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE). There were 34 (19.5%) The prevalence of nasal carriage of *S. aureus* was 19.5% and that for MRSA was 1.1%. Female sex was significantly associated with the carriage state. All *S. aureus* isolates were mupirocin-susceptible. 100%

susceptibility and specificity was obtained through latex agglutination testing. The molecular study showed that the transmission for MRSA was monoclonal and that for MSSA was more policlonal. The results presented here form the basis for similar studies in other Spanish senior citizen centers and provide evidence that MRSA strains are beginning to circulate and are becoming significantly established within the community, thus highlighting the need for implementing control strategies to prevent dissemination.

Key words: *Staphylococcus aureus* nasal carriage - Molecular epidemiology

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se vienen observando desde la década de 1960 (1). Aunque en un principio este patógeno estaba relacionado casi exclusivamente con infecciones de origen nosocomial o asociadas a contactos con el sistema sanitario, en los últimos años ha habido un incremento de este tipo de infecciones adquiridas en la comunidad en pacientes sin factores de riesgo conocidos (2). Este incremento de SARM en la comunidad se ha notificado en diferentes países y áreas geográficas (3, 4). Algunos estudios señalan que dicho incremento está siendo importante en la población pediátrica (5-7). Las infecciones más frecuentes asociadas a SARM en la comunidad en las diferentes poblaciones son las relacionadas con piel y los tejidos blandos (5).

El estado de portador facilita la persistencia de *S. aureus* en el organismo. La localización más frecuente es el vestíbulo nasal, que constituye el reservorio de *S. aureus* en el individuo, y su importancia radica en que con frecuencia precede o se asocia a la colonización y la infección por SARM. Algunos estudios realizados en población general muestran un aumento de la prevalencia de *S. aureus* con el paso de los años. En primer lugar, Noble y cols. (8), tras seleccionar una población al azar en Holanda, documentaron un 30% de portadores nasales; Karabiber (9), en Turquía, detecta un 28%; Shuhaibar y cols. (10), en Dublín, un 40%; y por último Zanelli y cols. (11), en Italia, un 30,5%. Una característica adicional de las cepas de SARM comunitarias es que con frecuencia son portadoras de factores de virulencia, en particular de la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV) (12, 13). Además, también es característico de estos aislamientos la presencia del tipo IV del *staphylococcal cassette chromosome mec* (SSC *meC*). Otra característica es que, con frecuencia, la resistencia a la oxacilina suele ser aislada, pero a veces se asocia con resistencia sólo a la eritromicina, mientras que generalmente son sensibles a otros antibióticos como la clindamicina y el cotrimoxazol (14). La mupirocina es un antibiótico de uso tópico que ha mostrado poseer una excelente eficacia en la eliminación del estado de portador.

Son escasos los estudios de ámbito comunitario que pretenden determinar la prevalencia, los factores asociados y el perfil molecular de los portadores nasales en diferentes grupos poblacionales, para así poder definir estrategias de prevención de la transmisión de estos clones en la comunidad. Nuestro trabajo persigue los objetivos que se exponen a continuación: 1) conocer la prevalencia de portadores nasales de *S. aureus* y describir los factores de riesgo asociados en una muestra de personas voluntarias y sanas de edad ≥ 65 años que acuden a Centros de Mayores comunitarios de la provincia de Segovia; 2) analizar el espectro de sensibilidad de los aislamientos a diferentes antimicrobianos; y 3) describir mediante técnicas de tipificación molecular el perfil de las cepas de *S. aureus* y su posible relación con otras cepas aisladas en el ámbito nosocomial, para establecer su posible origen comunitario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se ha realizado un estudio prospectivo y observacional en personas de edad ≥ 65 años, sanas y autónomas, que acuden habitualmente a los Centros de Mayores dependientes de la Junta de Castilla y León, cuya participación ha sido voluntaria. El periodo de estudio abarcó de enero a mayo del año 2003.

Se obtuvieron 174 muestras nasales, de las cuales 119 fueron de hombres y 55 de mujeres, con una edad media de 74 años. Junto a cada muestra nasal (una por persona) se realizó un cuestionario a cada voluntario siguiendo un protocolo previamente diseñado al efecto, en el cual se recogieron datos referentes a los factores de riesgo posiblemente asociados con infección por *S. aureus*: 1) una estancia hospitalaria prolongada (paciente o cuidador de otra persona); 2) tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro; 3) enfermedades subyacentes, como marcadores de debilidad y dependencia del personal sanitario; 4) heridas o úlceras en la piel; y 5) convivencia o contacto prolongado con familiares que trabajan en el ámbito sanitario.

Una vez terminado el estudio, independientemente del resultado obtenido, no se ha realizado ningún tipo de intervención terapéutica.

Se diferenció entre adquisición nosocomial y adquisición comunitaria de acuerdo con los siguientes criterios:

- Adquisición nosocomial: *S. aureus* se aisló de una persona que había sido ingresada en el año previo a la toma de la muestra.
- Adquisición comunitaria: *S. aureus* se aisló de una persona que no había sido ingresada durante el año previo a la toma de la muestra y no presentaba factores de riesgo asociados.

Determinaciones microbiológicas

Las muestras fueron identificadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital General de Segovia, perteneciente al grupo II del Sacyl (Sanidad de Castilla y León).

La identificación y el antibiograma se realizaron por los métodos convencionales. Se ensayó la sensibilidad a penicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cloxacilina, cefazolina, cefotaxima, ciprofloxacino, ofloxacino, eritromicina, clindamicina, claritromicina, vancomicina, teicoplanina, gentamicina, tetraciclina, fosfomicina, mupirocina, linezolid y quinupristina-dalfopristina mediante el método de difusión en placa de acuerdo con las normas del CLSI (15). El punto de corte utilizado para definir la resistencia a la mupirocina fue 13 mm o menos.

Se confirmó la presencia de SARM mediante la técnica de aglutinación de látex sobre soporte (*SARM-Screen*, Innogenetics, Gante, Bélgica) destinada a la detección de la proteína 2' de unión a la penicilina, o PBP2'.

Tipificación molecular

La caracterización molecular de las distintas cepas se realizó en colaboración con el Servicio de Microbiología del Hospital 12 de Octubre, de Madrid, mediante electroforesis en campo pulsante (ECP), previa extracción y digestión con la enzima *Sma* I. La electroforesis se realizó en el sistema CHEF DRIII (Biorad, Richmond, EE.UU.). Los fragmentos de restricción fueron separados a 14 °C en gels de agarosa al 1%, con dos bloques de pulsos: un primer bloque durante 11,5 horas con pulsos de 5 a 15 segundos y un segundo bloque durante otras 11,5 horas con pulsos de 15 a 40 segundos. Como marcador molecular se utilizó *Lambda ladder* (New England Biolabs, Beverly, EE.UU.). El análisis de los patrones moleculares se realizó en el programa informático *Bionumerics* (Applied Maths, Kortrijk, Bélgica). La tolerancia y la optimización para la comparación de los fragmentos de DNA eran del 1%. Un coeficiente de similitud superior al 80% se usó para definir un

patrón de ECP. Mediante análisis visual de los patrones de ECP se consideró que éstos eran distintos cuando diferían en más de siete bandas (16).

Análisis de los resultados

La información obtenida se almacenó en una base de datos *Access 2000*. El análisis estadístico se realizó con el *software* SPSS (versión 7.5, SPSS, Inc., Chicago, EE.UU.). Se calcularon las *odds ratio* (OR) de prevalencia para los distintos factores de riesgo y los intervalos de confianza (IC) asumiendo un error alfa de 0.05. Se consideraron estadísticamente significativos aquéllos con valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se obtuvieron 174 muestras nasales, de las cuales 34 (19,5%) resultaron positivas para *S. aureus* y 140 (80,5%) negativas. Entre los portadores nasales de *S. aureus*, dos (5,9%) presentaron resistencia a la meticilina. Se incluyeron en el estudio nueve personas menores de 65 años por desarrollar los mismos hábitos cotidianos que el resto. Ochenta y cuatro (48,3%) muestras correspondían a personas procedentes del medio rural y 90 (51,7%) eran del medio urbano. Al considerar los factores epidemiológicos implicados, del total de pacientes, 36 (20,7%) eran diabéticos, 6 (3,4%) presentaban heridas importantes en la piel, 32 (18,4%) referían tener algún familiar directo sanitario, 157 (90,2%) no habían estado hospitalizados durante el año previo a la toma de la muestra, 39 (22,4%) refirieron haber tenido algún contacto con un paciente hospitalizado, de los cuales 27 (69,2%) de forma esporádica y 12 (30,8%) de forma prolongada, 26 (14,9%) habían recibido tratamiento antibiótico en los dos últimos meses anteriores a la toma de la muestra y, por último, 142 (81,6%) de los voluntarios estaban vacunados frente a la gripe y 58 (33,3%) frente a *S. pneumoniae*.

Hemos podido documentar que el sexo femenino influyó de manera significativa ($p=0.031$) en la condición de portador nasal de *S. aureus*, y que tener un familiar directo trabajador sanitario resultó un factor no relacionado ($p=0.036$) con la condición de portador nasal. En cuanto a la antibioterapia, a pesar de que se obtuvo una $p=0.055$, no se consideró significativa. En la Tabla 1 se expone la categorización de las diferentes variables consideradas en función del estado de portador y no portador.

Se comprobó, mediante aglutinación de látex sobre soporte, la presencia de la PBP2' en todos los aislamientos de *S. aureus*.

Tabla 1. Resultado de la asociación de las principales categorías epidemiológicas estudiadas con el estado de portador y no portador.

Factor de riesgo	Portador (n=34)	No portador (n=140)	OR (IC95)	p
Procedencia				
Rural	47,1% (16)	48,6% (68)	0,94 (0,42-2,12)	NS
Urbano	52,9% (18)	41,4% (72)		
Sexo				
Masculino	52,9% (18)	72,1% (101)	0,43 (0,19-1,00)	p=0.031
Femenino	47,1% (16)	27,9% (39)		
Diabético				
Sí	23,5% (8)	20% (28)	1 (0,15-11,73)	NS
No	76,5% (26)	80% (112)		
Herida en la piel				
Sí	2,9% (1)	3,6% (5)	0,82 (0,02-7,68)	NS
No	97,05% (33)	92,4% (135)		
Familiar sanitario				
Sí	8,8% (3)	20,7% (29)	0,35 (0,07-1,27)	p=0.036
No	91,2% (33)	79,3% (111)		
Hospitalizado				
Sí	11,8% (4)	9,3% (13)	1,30 (0,29-4,61)	NS
No	88,2% (30)	90,7% (127)		
Contacto con pacientes				
Sí	29,4% (10)	20,7% (29)	1,59 (0,61-3,94)	NS
No	70,6% (24)	79,3% (111)		
Antibioticoterapia				
Sí	5,9% (2)	17,11% (24)	0,30 (0,03-1,34)	p=0.055
No	94,1% (32)	82,89% (116)		
Vacunación				
Antigripal	85,3% (29)	80,7% (113)	1,10 (0,48-2,56)	NS
Antineumocócica	32,4% (11)	33,6% (47)		

En general, las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos mostraron un 100% de resistencia a la penicilina, un 17,6% a la eritromicina y un 11,8% a la claritromicina. Aunque en menor proporción, también se aislaron cepas resistentes a otros antimicrobianos probados, como amoxicilina-ácido clavulánico (5,9%), cefazolina (5,9%), cefotaxima (5,9%), ciprofloxacino (5,9%), ofloxacino (8,8%), clindamicina (2,9%), gentamicina (8,8%) y tetraciclina (2,9%). Todos los aislamientos de *S. aureus*, tanto sensibles como resistentes a la meticilina, fueron sensibles a la vancomicina, la teicoplanina, la fosfomicina, la mupirocina, el linezolid y la quinupristina-dalfopristina.

El análisis molecular mediante ECP de SARM muestra que las dos cepas aisladas pertenecían a un mismo grupo clonal, con un 100% de similitud en el dendograma, y correspondían a dos hombres de 73 y 79 años de edad, pertenecientes al medio urbano, con un patrón de resistencia a betalactámicos, macrólidos y clindamicina (solamente uno

de ellos). Uno era diabético y el otro había permanecido cuidando a su mujer más de una semana durante un ingreso hospitalario.

El análisis molecular mediante ECP de los 32 aislamientos de SASM detectó 14 clones con un 80% de similitud en el dendograma (Fig. 1). Los más numerosos, los genotipos B y J, agruparon siete cepas cada uno; del genotipo B, cuatro de ellos eran de procedencia rural y tres de procedencia urbana, y del genotipo J cinco eran de procedencia rural y dos urbana. El tercer grupo clonal más frecuente fue el genotipo K con cuatro cepas, dos de ellas de procedencia rural y dos urbana. A los genotipos D y G correspondieron tres cepas, respectivamente, y al resto una.

DISCUSIÓN

En la presente serie, la proporción de portadores nasales se encuentra en el rango inferior de casi todos los estu-

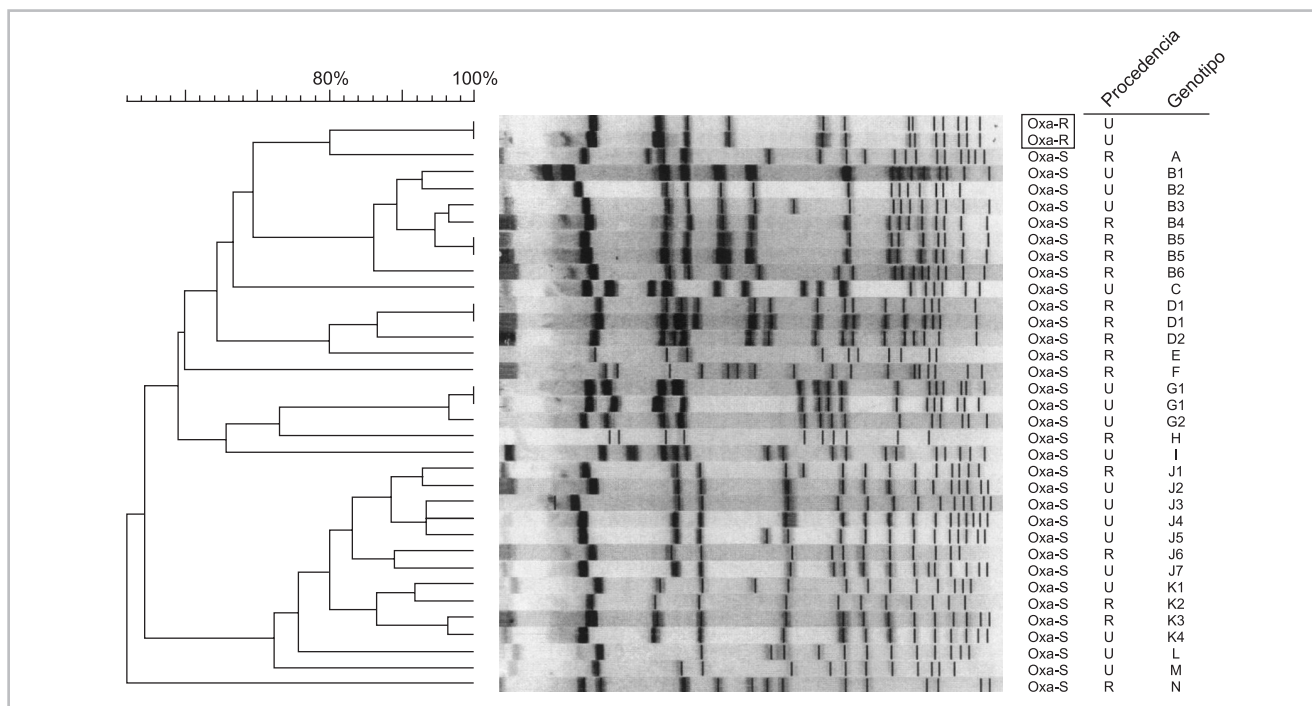


Figura 1. Dendrograma con patrones de electroforesis en campo pulsante y características de los aislamientos de *S. aureus* obtenidos de personas sanas mayores de 65 años de centros comunitarios (U: urbano; R: rural). La escala superior izquierda representa el porcentaje de similitud.

dios revisados (11, 17-20), con una prevalencia del 19,5%, sin duda matizada por las características sociosanitarias de la población estudiada, y una pequeña proporción de ellos eran resistentes a la meticilina.

Los aislamientos de SARM presentaron el patrón típicamente multiresistente (21) de los aislamientos de SARM hospitalarios. Así mismo, la comparación del patrón de ECP de estas cepas de SARM con la base de datos de patrones de ECP de SARM obtenidos de pacientes ingresados en el Hospital General de Segovia (datos no presentados) demostraba que estas cepas eran genotípicamente similares a los aislamientos hospitalarios, por lo que probablemente no se trate de cepas de SARM comunitarias. Los dos SARM identificados no se aislaron en el mismo centro, por lo que deducimos que no existió transmisión cruzada entre los dos portadores de SARM, a pesar de poseer un mismo clon. Esto apoya lo que se ha venido demostrando en estudios de epidemiología molecular, es decir, que las cepas causantes de la diseminación epidémica de SARM se corresponden con una baja diversidad de clones. Nuestros resultados se suman a las pruebas que comienzan a señalar a SARM como un patógeno también importante en el ambiente extrahospitalario, con transmisión entre personas mayores de 65 años que acuden a centros de mayores, las cuales pueden contribuir a su diseminación en la comunidad.

En contraste con la homogeneidad genética de los aislamientos de SARM, los SAMS presentaron mayor diversidad clonal, con cepas genéticamente diferentes a pesar de prevalecer algún genotipo sobre otro. Sin embargo, no existió una relación directa entre los diferentes clones observados y un centro de mayores en concreto. A pesar de que en nuestro estudio observamos una diversidad entre los aislamientos de SARM (por lo que interpretamos que no hubo transmisión cruzada dentro de los centros de mayores a los que asistían asiduamente), no hubo tanta como la que se podía haber esperado. Una explicación posible puede ser que la población segoviana se mueve menos entre regiones, lo que implica que las variaciones genéticas sean menores. Otros autores, como Shopsis y cols. (22) en una población infantil, o como Chaves y cols. (23) en pacientes con bacteriemia, también han observado una gran diversidad clonal entre los aislamientos de SARM.

Por otra parte, respecto a los factores de riesgo estudiados no hemos documentado estudios que demuestren una relación entre el sexo y el estado de portador en personas mayores de 65 años. Por el contrario, Kluytmans y cols. (20) sí que refieren la existencia de dicha relación, aunque en personas jóvenes (ya que consideran el estado hormonal de la mujer que, como es sabido, depende de la edad). Al valorar otros factores demostramos que convivir con un fa-

miliar trabajador sanitario no se relaciona con el estado de portador, debido a que entre los contactos de nuestra serie con dicho personal no hubo más portadores nasales que los que sí tuvieron contacto, con una p significativa de 0.036. Sin embargo, otros autores sostienen que tener contacto prolongado tanto con pacientes como con personal sanitario es un factor de riesgo asociado a la colonización y la infección por *S. aureus*, debido a que el personal sanitario suele colonizarse de forma transitoria en las manos al atender a los pacientes y pueden servir como medio de transmisión a sus familiares y a la comunidad. A pesar de ello, la tasa de portadores nasales entre el personal sanitario suele ser baja, incluso durante brotes nosocomiales, por lo que el riesgo se considera bajo. En cuanto a la antibioticoterapia, a pesar de que se obtuvo una $p=0.055$ no se pudo considerar significativa, lo cual nos sitúa en franca controversia con otros autores (20, 24-27) que refieren que *S. aureus* es más prevalente entre las personas que han recibido antibióticos previamente. A pesar de ello, además del buen control de la infección es importante el uso prudente de los agentes antimicrobianos para reducir el creciente aumento de las resistencias. A diferencia de otros autores (20, 24-27), el resto de los parámetros considerados no parecen influir sobre el estado de portador de nuestra serie.

Un hallazgo destacable de este estudio es que el 100% de las cepas de *S. aureus* fueron sensibles a la mupirocina, a pesar de las referencias repetidas (28, 29) sobre su resistencia a este antimicrobiano. No obstante, otros autores como Kluytmans y cols. (20) tampoco han observado, en estudios clínicos para la erradicación del estado de portador, el desarrollo de resistencia a la mupirocina. Por ello recomendamos el uso de este agente, pero de forma apropiada y restringiendo su uso a un grupo de personas seleccionadas y durante corto tiempo para evitar la aparición de resistencias.

Observamos una excelente correlación en la valoración de la concordancia entre los distintos métodos de diagnóstico microbiológico empleados. Ya que algunos estudios (30) sugieren que para identificar SARM es más conveniente detectar directamente el gen determinante que codifica la resistencia a la meticilina (*mecA*) o bien su producto (PBP2a), se realizó la prueba de aglutinación de látex sobre soporte. Resultó una técnica sencilla que aportó resultados de fácil interpretación en un tiempo máximo de 20 minutos, con una sensibilidad y una especificidad del 100%, por lo que se concluye que la aplicación de esta técnica permite agilizar y racionalizar la elección de la terapia.

El probable incremento en la prevalencia de portadores de SARM en diferentes grupos de población fuera del ambiente hospitalario tiene importantes implicaciones tanto

en las posibles estrategias de salud pública para el control de las infecciones como en el diagnóstico y el tratamiento de éstas. Futuros estudios que determinen la prevalencia y los factores asociados a la colonización con SARM comunitarios serán muy útiles para definir estrategias de prevención de la transmisión de estos clones en la comunidad.

Correspondencia: Leire Otaolea Santacoloma, C/ Rodríguez Arias 55, 5D, 48011 Bilbao, España. e-mail: leireotaolea@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Weber, J.T. *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2005; 41: S269-S272.
- Herold, B.C., Immergluck, L.C., Maranan, M.C. y cols. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in children with no identified predisposing risk*. JAMA 1998; 279: 593-598.
- Shopsin, B., Mathema, B., Martínez, J. y cols. *Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in the community*. J Infect Dis 2000; 182: 359-362.
- Salmelinna, S., Lyytikäinen, O., Vuopio-Varkila, J. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Finland*. Emerg Infect Dis 2002; 8: 602-608.
- Kaplan, S.L., Hulten, K.G., González, B.E. y cols. *Three-year surveillance of community-acquired Staphylococcus aureus infections in children*. Clin Infect Dis 2005; 40: 1785-1791.
- Dietrich, D.W., Auld, D.B., Mermel, L.A. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Southern New England children*. Pediatrics 2004; 113: 347-352.
- Broseta, A., Chaves, F., Rojo, P., Otero, J.R. *Emergencia de un clon de Staphylococcus aureus resistente a meticilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 31-35.
- Noble, W.C., Valkenburg, H.A., Wolters, C.H. *Carriage of Staphylococcus aureus in random samples of a normal population*. J Hyg 1967; 65: 567-573.
- Karabiber, N. *Staphylococcus aureus nasal carriage in the normal population and hospital laboratory personnel*. Mikrobiyol Bul 1991; 25: 187-191.
- Shuhaibar, M.N., Falkner, F.R. *The prevalence, antibiotic susceptibility and phage-type of nasal carried Staphylococcus aureus in the Dublin community*. Ir J Med Sci 1992; 161: 589-592.
- Zanelli, G., Sansoni, A., Zanchi, A. y cols. *Staphylococcus aureus nasal carriage in the community: A survey from central Italy*. Epidemiol Infect 2002; 129: 417-420.
- Lina, G., Piemont, Y., Godail-Gamot, F. y cols. *Involvement of Panton-Valentine Leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia*. Clin Infect Dis 1999; 29: 1128-1132.
- Vandenesch, F., Naimi, T., Enright, M.C. y cols. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying Panton-Valentine Leukocidin genes: Worldwide emergence*. Emerg Infect Dis 2003; 9: 978-984.
- Naimi, T.S., LeDell, K.H., Como-Sabetti, K. y cols. *Comparison of community and health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection*. JAMA 2003; 290: 2976-2984.

15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility test, 7th ed. Approved standard M02-A7. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA, 2002.
16. Ternover, F.C., Arbeit, R.D., Goering, R.V. y cols. *Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing*. J Clin Microbiol 1995; 33: 2233-2239.
17. Lee, Y.L., Cesario, T., Pax, A. y cols. *Nasal colonization by Staphylococcus aureus in active, independent, community seniors*. Age Ageing 1999; 28: 229-232.
18. Abudu, L., Blair, I., Fraise, A., Cheng, K.K. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): A community-based prevalence survey*. Epidemiol Infect 2001; 126: 351-356.
19. Grundmann, H., Tami, A., Hori, S., Halwani, M., Slack, R. *Nottingham Staphylococcus aureus population study: Prevalence of MRSA among elderly people in the community*. BMJ 2002; 324: 1365-1366.
20. Kluytmans, J., Van Belkum, A., Verbrugh, H. *Nasal carriage of Staphylococcus aureus: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risk*. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 505-520.
21. Hammerschlag, M.R. *Community-acquired MRSA: A new twist for an old bug*. Infect Med 2003; 20: 8-13.
22. Shopsin, B., Mathema, B., Martínez, J. y cols. *Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in the community*. J Infect Dis 2000; 182: 359-462.
23. Chaves, F., García Martínez, J., De Miguel, S., Sanz, F., Otero, J.R. *Epidemiology and clonality of methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus causing bacteremia in a tertiary-care hospital in Spain*. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 150-156.
24. Sopena, N., Sabriá, M. *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina*. Med Clin (Barc) 2002; 118: 671-675.
25. Eveillard, M., Ernst, C., Cuviller, S. y cols. *Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage at the time of admission in two acute geriatric wards*. J Hosp Infect 2002; 50: 122-126.
26. Girou, E., Pujade, G., Legrand, P., Cizeau, F., Brun-Buisson, C. *Selective screening of carriers of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (SARM) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA*. Clin Infect Dis 1998; 27: 543-550.
27. Graffunder, E.M., Venezia, R.A. *Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection including previous use of antimicrobials*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 999-1005.
28. Chaves, F., García-Martínez, J., De Miguel, S., Otero, J.R. *Molecular characterization of resistance to mupirocin in methicillin-susceptible and -resistant isolates of Staphylococcus aureus from nasal samples*. J Clin Microbiol 2004; 42: 822-824.
29. Cookson, B.D. *The emergence of mupirocin resistance: A challenge to infection control and antibiotic prescribing practice*. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 11-8.
30. Van Griethuysen, A., Pouw, M., Van Leeuwen, N. y cols. *Rapid slide latex agglutination test for detection of methicillin resistance in Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1999; 37: 2789-2792.