

Artículo original

## Detección de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes aislados de pacientes con infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad

Militza Del Carmen Guzmán Lista\*, Ritmar Alejandra Lozada Oca

Departamento de Bioanálisis. Escuela de Ciencias. Núcleo de Sucre  
Universidad de Oriente

Recibido 15 de noviembre de 2006; aceptado 08 de febrero de 2007

**Resumen:** Con el propósito de determinar la presencia de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina en pacientes con infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad, se analizaron 37 muestras de lesiones de piel y mucosa de pacientes con infección nosocomial y 40 de pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. El aislamiento e identificación se realizó siguiendo la metodología convencional, la serotipificación mediante la inhibición de la coagulación y la susceptibilidad antimicrobiana mediante el método de difusión del disco; adicionalmente se determinó la resistencia inducible a clindamicina y la producción de  $\beta$ -lactamasas. *S. aureus* se aisló en un 14,9% de pacientes con infecciones nosocomiales y 17,1% en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. En ambos grupos se aisló con mayor frecuencia el serotipo 8. Las cepas aisladas en ambos grupos mostraron altos porcentajes de resistencia a la penicilina. En las cepas aisladas de los pacientes con infección nosocomial se obtuvo una mayor resistencia a la oxacilina (45,5%). Todas las cepas resistentes a la penicilina fueron productoras de  $\beta$ -lactamasas. La presencia de SARM es un problema tanto hospitalario como comunitario, por lo que se recomienda su identificación como parte del diagnóstico bacteriológico.

**Palabras claves:** *S. aureus*, meticilina, resistencia

## Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients with nosocomials and community-acquired infections

**Abstract:** With the purpose of determining presence of methicillin-resistant *S. aureus* strains in patients with nosocomial and community acquired infections, we analyzed 37 samples of skin and mucous tissue lesions from patients with nosocomial infections and 40 from patients with community acquired infections. Isolation and identification were done according to conventional methods, serological typing through coagulation inhibition, and antimicrobial susceptibility through the disk diffusion method; we additionally determined inducible clindamycin resistance and  $\beta$ -lactamase production. *S. aureus* was isolated from 14.9% patients with nosocomial infections and 17.1% patients with community acquired infections. Both groups showed greater frequency of serotype 8. The strains isolated in both groups showed high percentages of penicillin resistance. Strains isolated from patients with nosocomial infection showed greater resistance to oxacillin (45.5%). All penicillin-resistant strains were  $\beta$ -lactamase producers. MRSA presence is a hospital as well as a community problem, therefore, its identification is recommended as part of the bacteriological diagnosis.

**Keywords:** *S. aureus*, methicillin resistance

\* Correspondencia:  
E-mail: miltzaguz@cantv.net

### Introducción

Las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM) se empezaron a observar dos años después de la

introducción de la meticilina como agente antimicrobiano para el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus*. En las últimas cuatro décadas SAMR ha sido considerado como un patógeno emergente causante de infecciones

nosocomiales y comunitarias y ha constituido conjuntamente con la resistencia a la vancomicina uno de los retos terapéuticos y de control de infección más importantes de los últimos años [1,2].

El gen *mecA* es el responsable de la resistencia a la metilicina en los estafilococos. Este gen, de aproximadamente 2 kb, se encuentra integrado en el ADN bacteriano y puede estar asociado a otros determinantes genéticos como plásmidos, transposones y secuencias de inserción. La transcripción del gen *mecA* genera una proteína, denominada PBP2a ó PBP2', con actividad transpeptidasa y con baja afinidad por los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. En presencia de estos antibióticos, todas las PBP de *S. aureus* están inhibidas, a excepción de la PBP2a, la cual sería la responsable de seguir con la síntesis de la pared celular bacteriana, por lo tanto, los estafilococos portadores del gen *mecA* y de su proteína PBP2a deben considerarse resistentes a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos sin excepción, incluyendo carbenemas y cefepime [2,3].

El diagnóstico erróneo de cepas metilino-resistentes, puede traer consecuencias graves en un centro hospitalario, ya que un resultado de falsa sensibilidad puede provocar fallas de tratamiento, y un resultado de falsa resistencia implica un alto costo para el centro hospitalario generado por el uso innecesario de glicopéptidos, que trae como consecuencia riesgo de selección de resistencia [3].

Las infecciones por estafilococos en los pacientes hospitalizados tienen severas consecuencias a pesar de la terapia antimicrobiana, por lo que el tratamiento antimicrobiano de estas infecciones está determinado por la resistencia a la metilicina, lo cual ha permitido definir las pautas para diseñar quimioterapias más racionales y más eficaces en el manejo terapéutico de las infecciones nosocomiales; sin embargo, la resistencia a los antimicrobianos esta condicionada por la fuerte presión selectiva que ejercen los agentes antimicrobianos sobre las comunidades bacterianas que comparten un nicho en particular [4].

Se sugieren como factores de riesgo que seleccionan y condicionan la colonización por SARM a las hospitalizaciones prolongadas, las intervenciones quirúrgicas, la permanencia en unidades de cuidados intensivos, el uso irracional de antibióticos y la proximidad al personal médico u otros pacientes colonizados o infectados por SARM a personas no portadoras, siendo los portadores nasales la fuente fundamental para su dispersión en el ambiente hospitalario y la comunidad [5,6,7].

Teniendo en consideración el papel patogénico de *S. aureus* en las infecciones nosocomiales y comunitarias, nos propusimos en la presente investigación determinar fenotípicamente cepas de *S. aureus* resistentes a la metilicina en individuos con infecciones nosocomiales y comunitarias.

## Materiales y Métodos

### Muestras

Durante el periodo comprendido entre agosto de 2002 y febrero de 2003 se estudiaron 77 muestras correspondien-

tes a dos grupos de pacientes, sin distinción de edad ni sexo, que tenían como característica común presentar lesiones de piel y mucosa. Un grupo estuvo conformado por 37 pacientes internados en el área de cirugía del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" (SAHUAPA) y el segundo grupo que estuvo integrado por 40 pacientes que acudieron a las consultas ambulatorias del SAHUAPA y Dr. Arquímedes Fuentes Serano, de la ciudad de Cumaná, Estado Sucre.

### Normas de Bioética

El trabajo se realizó considerando las normas de bioética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en seres humanos y la declaración de Helsinki, ratificada por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia en el año 2000 [8].

### Cultivo, aislamiento e identificación de *S. aureus*

Las muestras tomadas de las lesiones de piel y mucosas fueron sembradas en agar Sangre (Oxoid) y el medio selectivo para *S. aureus* agar manitol Salado (Himedia). Las placas fueron incubadas a 37°C en aerobiosis durante 24 horas. La identificación de del microorganismo se realizó mediante las siguientes consideraciones: morfología de las colonias, morfología celular, catalasa, fermentación del manitol, coagulasa libre y ADNasa.

### Serotipificación

Con el propósito de determinar si los serotipos de *S. aureus* existentes en el ámbito nosocomial eran los mismos que se encontraban en la comunidad y si existía una relación entre un serotipo y la resistencia a la metilicina, los aislamientos de *S. aureus* fueron serotipificados empleando el kit comercial antisuero Seiken Coagulasa (Denka Seiken C.O), el cual permite identificar ocho tipos de *S. aureus* (tipo 1 al 8).

### Susceptibilidad antimicrobiana

Los patrones de susceptibilidad se realizaron mediante el método de difusión en disco en agar siguiendo los lineamientos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [9]. Se probaron los antibióticos penicilina G (10 U), oxacilina (1  $\mu$ g), ceftriazona (30  $\mu$ g), amoxicilina ácido clavulánico (20/10  $\mu$ g), gentamicina (30  $\mu$ g), ciprofloxacina (5  $\mu$ g), clindamicina (2  $\mu$ g), eritromicina (15  $\mu$ g), vancomicina (30  $\mu$ g), tetraciclina (30  $\mu$ g) y cloranfenicol (30  $\mu$ g); todos de la marca comercial Oxoid.

### Prueba de descarte para *S. aureus* metilino resistentes (Screening Test)

Esta prueba sólo se realizó en aquellas cepas que resultaron resistentes o intermedias a la oxacilina por el método de difusión del disco. Para ello se utilizó agar Müller Hinton conteniendo 4% de NaCl (p/v 0,68 mol.L<sup>-1</sup>) y 6  $\mu$ g

de oxacilina [9]. Cualquier crecimiento después de 24 horas fue considerado resistente.

#### Determinación de la producción de $\beta$ -lactamasas

Para tal fin se empleó el método de cefalosporina cromógena (BBL) [10]. Se consideraron cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas aquellas donde se observó un cambio de color amarillo a rosado. La producción de  $\beta$ -lactamasa fue complementada con la lectura del halo de inhibición de disco de amoxicilina/ácido clavulánico (20/10 $\mu$ g) [9].

#### Resistencia inducible a clindamicina (Método de disco "D-test")

Con el propósito de descartar el fenotipo inducible de resistencia a clindamicina se colocaron próximos (15mm) los discos de eritromicina y clindamicina [9].

#### Control de Calidad

En el control de las pruebas de susceptibilidad se emplearon las cepas *S. aureus* ATCC 29213 (sensible a la oxacilina) y *S. aureus* ATCC 43300 (resistente a la oxacilina). Para control del disco de amoxicilina ácido clavulánico se empleó la cepa *E. coli* ATCC 25922 ( $\beta$ -lactamasa negativa) y la cepa *K.pneumoniae* ATCC 700603 ( $\beta$ -lactamasa positiva).

#### Análisis estadístico

Para relacionar la frecuencia de *S. aureus* en ambos grupos estudiados (pacientes con infección nosocomial y pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad) se empleó la prueba de Z (11).

### Resultados

Del total de muestras analizadas en los pacientes recluidos en el área de cirugía del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" las secreciones abdominales ocuparon el primer lugar, mientras que, en los pacientes que acudieron a la emergencia del SAHUAPA y Ambulatorio Dr. Arquímedes Fuentes Serrano fueron las secreciones de miembros inferiores (Datos no mostrados).

Tabla 1. Frecuencia de aislamiento de *S. aureus* en pacientes con infecciones nosocomiales y comunitarias. Cumaná, Estado Sucre. Agosto 2002- febrero 2003.

Procedencia de la cepa de <i>S. aureus</i> identificada	Número de aislamientos	Porcentaje (%)
Nosocomiales	11	14,9
Comunitarias	12	17,1

Z=0,14, p>0,05

*S. aureus* se identificó con una frecuencia de 14,9% en los pacientes con infección nosocomial, y 17,1% en los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. Al

comparar la frecuencia de *S. aureus* en ambos grupos no se encontró diferencias estadísticas significativas (Z: 0,14; p>0,05) lo que demuestra que *S. aureus* no es solo un residente del hábitat hospitalario del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", sino que lo podemos encontrar asociado a infecciones comunitarias (Tabla 1).

En las cepas aisladas de *S. aureus* se encontraron dos serotipos prevalentes. El serotipo 5 con 36,4% en pacientes con infecciones nosocomiales y 41,6% en pacientes comunitarios y el serotipo 8 con 45,6% en pacientes hospitalizados y 41,6% en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. Cuatro cepas no pudieron ser tipificadas por el kit empleado (Tabla 2).

Tabla 2. Serotipos de *S. aureus* identificados en el grupo de pacientes con infecciones nosocomiales y comunitarias. Cumaná, Estado Sucre. Agosto 2002- febrero 2003.

Serotipo identificado	Nosocomiales %	Comunitarios %
Serotipo 5	4 (36,4)	5 (41,6)
Serotipo 8	5 (45,6)	5 (41,6)
No tipificables	2 (18,0)	2 (16,8)
Total	11 (100)	12 (100)

Los resultados de la determinación de susceptibilidad a antimicrobianos se muestran en las Tablas 3 y 4. En las cepas de *S. aureus* aisladas de pacientes con infección nosocomial se encontró resistencia a penicilina (72,3%), oxacilina (45,5%) y eritromicina (27,3%).

Tabla 3. Susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *S. aureus* aisladas en los pacientes con infecciones nosocomiales. Servicio autónomo hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá". Cumaná, Estado Sucre. Agosto 2002- febrero 2003.

Antibiótico	Resistencia N° Cepas (%)	Susceptibilidad intermedia N° de cepas (%)
Penicilina	8 <sup>(a)</sup> (72,7)	-
Oxacilina	5 (45,5)	-
Eritromicina	3 <sup>(b)</sup> (27,3)	-
Gentamicina	5 (45,5)	-
Tetraciclinas	-	-
Cloranfenicol	-	-
Ciprofloxacina	-	-
Ceftriazona	5 (45,5)	2 (18,2)
Clindamicina	-	1 (9,1)
Vancomicina	-	-

<sup>a</sup>: Todas las cepas fueron productoras de  $\beta$ -lactamasas.

<sup>b</sup>: Una cepa presentó fenotipo inducible a la clindamicina.

En las cepas aisladas de pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad el mayor porcentaje de resistencia se obtuvo igualmente para la penicilina (41,7%), y al igual que el grupo anterior se encontró resistencia similar para la eritromicina, sin embargo, en este grupo la resistencia a la oxacilina fue menor (16,7%).

En el grupo de cepas nosocomiales se detectaron cepas con resistencia intermedia para ceftriazona y en ambos grupos 2 cepas con resistencia intermedia a clindamicina y cloranfenicol. Una cepa con resistencia a eritromicina en cada grupo, presentó fenotipo inducible a clindamicina.

Se encontró que todas las cepas resistentes a la penicilina fueron productoras de  $\beta$ -lactamasas por el método de nitrocefina, y sensibles a la asociación amoxicilina/ácido clavulánico.

Tabla 4. Susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *S. aureus* aisladas en los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. Servicio autónomo hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá" y Ambulatorio Dr. Arquimides Fuentes Serrano. Cumaná, Estado Sucre. Agosto 2002- febrero 2003.

Antibiótico	Resistencia Nº Cepas (%)	Susceptibilidad intermedia Nº de cepas (%)
Oxacilina	2 (16,7)	-
Penicilina	5 <sup>(a)</sup> (41,7)	-
Eritromicina	3 <sup>(b)</sup> (25,0)	-
Gentamicina	-	-
Tetraciclinas	1 (8,3)	-
Cloranfenicol	-	1 (8,3)
Ciprofloxacina	-	1 (8,3)
Ceftriazone	2 (16,7)	-
Clindamicina	-	1 (8,4)
Vancomicina	-	-

<sup>a</sup>: Todas las cepas fueron productoras de  $\beta$ -lactamasas.

<sup>b</sup>: Una cepa presentó fenotipo inducible a la clindamicina.

## Discusión

Los estafilococos son microorganismos ubicuos, que se encuentran entre los principales agentes aislados de enfermedades infecciosas y que a pesar de la introducción de nuevos antimicrobianos y de las mejoras en la higiene las cuales han sido fundamentales para reducir la frecuencia y la morbilidad de las enfermedades estafilocócicas, estos han persistido como patógenos importantes en los ambientes hospitalarios y aún en la comunidad [12]. En nuestra investigación se logró establecer frecuencias muy similares en los grupos de pacientes estudiados, 14,9% para pacientes con infecciones nosocomiales y 17,1% para pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad, lo que demuestra que este microorganismo es un patógeno tanto del ámbito hospitalario como comunitario.

La serotipificación realizada a los aislamientos de *S. aureus* indicó que en ambos grupos, están prevaleciendo los mismos serotipos (5 y 8), resultados que coinciden con diferentes autores [13,14], quienes reportan la prevalencia de estos serotipos en aislados hospitalarios a partir de infecciones superficiales y profundas, así como en piel intacta, y en pacientes comunitarios. Este resultado pone de manifiesto que desde el punto de vista sero-epidemiológico existen dos serotipos prevalentes en los pacientes estudiados provenientes de diferentes medios y que no existe una relación entre un serotipo y la resistencia a la resistencia a la meticilina. Estos resultados reflejan la

importancia de realizar estudios de tipificación específicos para detectar y diferenciar clones circulantes en ambos medios, lo cual permitiría un control epidemiológico más confiable.

Los elevados valores de resistencia encontrados en los aislados a la penicilina y oxacilina, se corresponden con los estudios que se han reportado internacionalmente [15,16], e incluso a nivel nacional [17-19]. Los porcentajes de resistencia a la penicilina pueden deberse a la producción de  $\beta$ -lactamasas. En este estudio la producción de enzimas  $\beta$ -lactamasas se realizó mediante dos métodos, esto con el propósito de certificar la exclusión de cepas hiperproductoras de  $\beta$ -lactamasas. Todos los aislamientos analizados evidencian que la presencia de la enzima es el principal mecanismo de resistencia en las cepas aisladas.

La resistencia a la oxacilina fue superior (45,5%) en las cepas aisladas de los pacientes con infección nosocomial. Resultados similares fueron reportados por Hernández y col. [20] en personas expuestas al riesgo en la ciudad de la Habana. En Venezuela, se han reportado cifras elevadas de SARM, las cuales oscilan en 88,0% en *S. aureus* identificados en el laboratorio de la Policlínica Metropolitana en la ciudad de Caracas [21] y 39,4% en portadores que laboran en la unidad de alto riesgo neonatal del Hospital Universitario de los Andes en la ciudad de Mérida [22]. La resistencia a oxacilina en *S. aureus* esta mediada por el gen *mecA*, el cual codifica una proteína fijadora de penicilina que posee una baja afinidad por la meticilina y no solo confiere resistencia a oxacilina sino al resto de los  $\beta$ -lactámicos. En el presente estudio se encontraron 8 cepas de *S. aureus* nosocomiales con resistencia para penicilina, oxacilina y ceftriazona, conjuntamente con resistencia en algunos casos para eritromicina y gentamicina, fenotipos que sugieren la posible presencia del gen *mecA*. La resistencia a la oxacilina sólo fue comprobada fenotípicamente, sin embargo, hay que tener presente que aún cuando el fenotipo induce a pensar que se trata de cepas SARM, la determinación de la presencia del gen *mecA* o la presencia de la proteína PBP2a es importante, porque permite descartar a las cepas borderline (BORSA) que son cepas originadas por hiperproducción de  $\beta$ -lactamasas o por la producción de proteínas PBP tipo 1, 3 y 4 modificadas (1). En el grupo de cepas comunitarias sólo dos cepas fueron resistentes a meticilina.

Otro aspecto importante es la resistencia intermedia a la ceftriazona en cepas no resistentes a la oxacilina. Ceftriazona no es un antimicrobiano de uso frecuente contra las infecciones estafilocócicas, lo que hace inferir que la resistencia a este agente puede ser adquirida por la transferencia de material genético de otras bacterias Gram negativas portadores de betalactamasas de espectro extendido. La correlación de estos datos hace suponer que estas resistencias pueden deberse al empleo empírico, amplio y generalizado, de estos antibióticos en el centro hospitalario, lo que produce una presión selectiva que favorece la supervivencia y selección de los microorganismos que adquirieron los genes de resistencia y favoreciendo también su diseminación.

Para la gentamicina, el mayor porcentaje de resistencia se encontró en las cepas de origen nosocomial, este antimicrobiano es muy usado en el tratamiento de las infecciones hospitalarias, razón por la cual su uso ejerce una fuerte presión selectiva sobre los microorganismos, es reflejada en elevados porcentajes de resistencia. Nuestros resultados son similares a los reportados por Castellano y col [18] y Velasco y col [17] quienes encontraron cepas de *S. aureus* resistentes a gentamicina en portadores y en neonatos respectivamente. Sin embargo, son contrarios a los reportados por Hernández y col [20] quienes no encontraron cepas resistentes a la gentamicina en un grupo de alto riesgo.

Con relación a la clindamicina, en ambos grupos se obtuvieron porcentajes muy similares y se reportó una cepa por grupo con resistencia inducible a la clindamicina. En nuestro país existen escasos reportes sobre la resistencia inducible a la clindamicina. Fernández [23] reportó un porcentaje de resistencia inducible de 4,05% en cepas aisladas de un centro privado de Caracas. Es importante resaltar que el uso de clindamicina para el tratamiento del SAMR aislado en la comunidad que son resistentes a la eritromicina puede determinar la aparición de resistencia a la clindamicina durante el tratamiento.

Los resultados originados de esta investigación señalan que *S aureus* no es un patógeno limitado al ambiente hospitalario y que la resistencia a los antimicrobianos de elección para su tratamiento también se esta observando en el ambiente comunitario. Se recomienda el estudio de portadores de SARM en el personal médico y paramédico como posibles responsables de diseminación.

### Financiamiento

Este trabajo ha sido financiado por el Consejo de Investigación del Núcleo de Sucre. Proyecto N° CI-5-1005-892/01.

### Referencias

1. Camarena J, Sánchez R. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. Departamento de Microbiología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, España. Control de Calidad SEIMC. 2002. Disponible en <http://www.seimv.org/control-/reviBact/pdf/sarm.pdf>. Acceso agosto de 2002.
2. Chambers H, Archer G, Matsuhashi M. Lower-level methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 424-8.
3. Chambers H. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997; 10:781-91.
4. Tuo P, Silvestri G, Mantero E, Vallarino R, Balzarini C, Bracco G, et al. Infezioni nosocomiali da stafilococco aureo meticillino resistente in un reparto di terapia intensiva pediátrica polivalente. Minerva Pediatr 1991; 43:11-7.
5. Boyce J. Are the epidemiology and microbiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* changing? JAMA 1998; 279:623-4.
6. Leibovici L, Schonheyder H, Pitlik S, Samra Z, Moller J. Bacteraemia caused by hospital-type micro-organisms during hospital stay. J Hosp Infect 2000; 44:31-6.
7. Gopal R. Risk factors for the spread of antibiotic-resistant bacteria. Drugs 1998; 55:323-30.
8. Rothaman KJ, Michels KB, Baum M. For and against: Declaración of Helsinki should be strengthened. BMJ 2000; 321:442-5.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2005. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement, M100-S15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne (PA), USA.
10. Hartman B, Tomasz A. Expression of methicillin resistance in heterogeneous strains of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1986; 29:85-92.
11. Sokal R, Rohlf F. Biometria: Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica. España; H Blume Ediciones; 1979.
12. Wolfgang K, Joklik N, Willett P, Amos B, Wilfort M. Microbiología. Vigésima Edición. Argentina; Editorial Panamericana; 1998.
13. Arbeit R, Karakawa W, Vann W, Robbins Y. Predominance of two newly described capsular polysaccharide types among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. Diag Microbiol Infect Dis 1984; 2:85-91.
14. Hochkeppel H, Braun D, Vischer W, Imm A, Sutter S, Staeubli U et al. Serotyping and electron microscopy studies of *Staphylococcus aureus* clinical isolates with monoclonal antibodies to capsular polysaccharide type 5 and 8. J. Clin Microbiol 1987; 25:526-30.
15. Ayliffe GA. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1997; 24:S74-9.
16. Navascués J, García-Irure J, Guillén F. Situación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el Hospital de Navarra (2000-2002). An Sist Sanit Navar 2004; 27:21-5.
17. Velasco E, Nieves B, Araque M, Calderas Z. Epidemiología de infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* en una unidad de alto riesgo neonatal. Enferm Infect Microbiol Clin 2002; 20: 321-5.
18. Castellano M, Bermúdez EJ, Perozo MA, Molina CL, Socorro B, Perez MM. *Staphylococcus aureus* estado de portador en personal de enfermería y patrones de susceptibilidad antimicrobiana. Rev Soc Ven Microbiol 2005; 25:72-8.
19. Hurtado MP, De La Parte MA, Brito A, Tapia I, Carmona O y GVRB. Resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antimicrobianos en Venezuela 1988-1998. AVFT 2004; 23:159-65.
20. Hernández IT, Toraño GT, González M, González I. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina: detección de portadores entre niños hospitalizados y niños sanos de la comunidad. Rev Cub Med Trop 2003; 55:153-61.
21. Torres L, Calvo A, Colmenares J, Rodríguez N, Pedroza R. Detección fenotípica y Molecular de la B-lactámico resistencia en cepas de *Staphylococcus aureus*. Caracas, Venezuela. Vitae. 2005. Disponible en <http://caibco.ucv.ve>. Acceso enero de 2007.
22. Alviárez E, Velasco E, Nieves B, Vivas G, Gutierrez B. Detección de portadores de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en una unidad de alto riesgo neonatal. Rev FF 2005; 47:16-21.
23. Fernández S, Cárdenas M, Elster C. Incidencia de resistencia constitutiva e inducible a clindamicina en *Staphylococcus spp.* aislados en un centro ambulatorio. Rev INHRR 2004; 35:10-3.