

Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* procedentes de la comunidad

Estrella Alvarez Varela, María Espino Hernández* y Rolando Contreras Alarcón.

Dirección de Diagnóstico Microbiológico, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana. *Dpto. Agentes Biológicos, Escuela Latinoamericana de Medicina, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 22 de marzo de 2007. Aceptado: 17 de julio de 2007.

Palabras clave: resistencia a antibióticos, *Staphylococcus aureus*, meticilina resistente, vigilancia de la resistencia a antibióticos.
Key words: antibiotic resistance, *Staphylococcus aureus*, methicillin resistant, bacterial resistance surveillance.

RESUMEN. Se estudió la resistencia antimicrobiana de 695 aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* procedentes de infecciones de las vías respiratorias superiores, lesiones en piel, secreciones de heridas, exudados conjuntivales, óticos y sistema genitourinario de pacientes atendidos en consulta externa de cinco hospitales pediátricos, ubicados en diferentes ciudades y regiones de Cuba durante el período enero de 2002 a diciembre de 2004. Los datos fueron obtenidos por el Sistema DIRAMIC y procesados por el sistema de programas para la confección de Mapas Microbianos, versión 6.0. Los antibióticos probados fueron: penicilina G, oxacilina, cefazolina, gentamicina, ampicilina, tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, ciprofloxacina y sulfametoxazol + trimetoprim. Los aislados fueron clasificados sobre la base de su resistencia a la oxacilina. De ellos, 118 (17,0 %) fueron resistentes al fármaco (*Staphylococcus aureus* meticilina resistente, SAMR) y 577 (83,0 %) sensibles (*Staphylococcus aureus* meticilina sensible, SAMS). Se observó un incremento significativo de las cepas SAMR en el período y de la resistencia dentro de este grupo al resto de los antibióticos probados, aunque más del 50 % de los aislados conservan la susceptibilidad a macrólidos, aminoglucósidos y quinolonas. Por su parte, los porcentajes de resistencia de las cepas sensibles fueron bajos y muy similares en los tres años para la mayoría de los antibióticos ensayados, con excepción de eritromicina y ciprofloxacina, para los que se observaron incrementos en el año 2004. Los resultados revelaron que en Cuba los *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina aún no son un problema. Pero la aparición de este germen en la comunidad en una frecuencia cercana al 20 %, hace necesario mantener la vigilancia de este fenómeno, lo cual permitirá tomar a tiempo las medidas pertinentes para evitar sus consecuencias negativas.

ABSTRACT. The antimicrobial resistance of 695 isolates of *Staphylococcus aureus* was studied. The isolates proceed from upper respiratory tract infection, skin lesions, wound secretion, conjunctival and otic exude and urogenital system of community patients from five pediatric hospitals located in several cities and regions from Cuba. Retrospective analysis of antimicrobial sensitivity of 695 strains was studied during the period January 2002- December 2004 by the DIRAMIC System. The data were processed using the Microbiological Surveillance system V 6.0, a programming system design to determine the different circulating microorganisms, their antibiotic susceptibility profile and the antibiotic susceptibility patterns. Antibiotics like penicillin, oxacillin, cephazolin, amikacin, gentamycin, tetracyclin, chloramphenicol, erythromycin, ciprofloxacin and sulfamethoxazole + trimethoprim were tested. The strains were classified on the base of oxacillin resistance. 118 isolates (17 %) were oxacillin resistant (*meticillin* resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) and 577 (83,0 %) were oxacillin sensitive (*meticillin* sensitive *Staphylococcus aureus* MSSA). A significant increase of MRSA isolates in the studied period and multiple-antibiotic resistance was found. Although more than 50 % of the strains kept its susceptibility to macrolids, aminoglycosids and quinolons. The MSSA strains had very similar low level of resistance in the three years for almost all the antibiotic tested. Nevertheless, the erythromycin and ciprofloxacin resistance level was higher in 2004. Results revealed that in Cuba the oxacillin resistant *S. aureus* is not a problem. But the increasing prevalence of the MRSA at the community setting in a near frequency at 20 %, becomes a public-health problem. It is necessary to maintain the surveillance of this phenomenon which will allow taking the measurements on time in order to avoid their negative consequences.

INTRODUCCIÓN

Desde el surgimiento de los primeros aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en la década de los años sesentas del siglo pasado, este germen ha ido paulatinamente incrementando su circulación en los hospitales hasta convertirse, en las últimas décadas, en el principal patógeno a nivel mundial.¹⁻⁵ Este germen se encuentra asociado a pacientes con prolongada hospitalización, uso de catéteres y drogas intravenosas, infecciones de heridas quirúrgicas, diálisis

y alimentación parenteral, entre otros. Las infecciones causadas por esta bacteria representan un dilema para el clínico, debido a que ella ha desarrollado resistencia a múltiples antibióticos que hacen muy limitadas las opciones terapéuticas en estos casos.⁶⁻⁹

Al aparecer, la resistencia a la meticilina se adoptó el término "meticilín-resistente". Posteriormente se utilizó la oxacilina como alternativa en las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, ya que es un antibiótico de la misma clase que la meticilina, mantiene mejor su

actividad en condiciones de almacenamiento y es mejor en la detección de heteroresistencia. En la década de los noventas del siglo pasado, la oxacilina fue escogida como antibiótico de elección en la detección de resistencia en estafilococos y se mantiene el término “meticilín-resistente” debido a su papel histórico.¹⁰

En los últimos años, han aparecido numerosos reportes de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR) asociados a infecciones en la comunidad (SAMR-AC).¹¹⁻¹⁵ Se han informado estos procesos en niños que asisten a guarderías o centros de cuidados infantiles, personal militar, atletas y en hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres. En sentido general son personas sin factores de riesgo, al menos conocidos, para adquirir una infección de este tipo y muchos de estos brotes han estado asociados a cepas de un clon específico.^{16,17}

A pesar que la prevalencia de las infecciones por SAMR se está incrementando en la comunidad, investigaciones recientes han revelado que existen características que diferencian a las cepas de SAMR-AC de las adquiridas en el hospital (SAMR-AH). Mientras que los SAMR-AH son típicamente resistentes a la mayoría de las drogas antimicrobianas, los SAMR-AC tienden a ser susceptibles para una variedad de antibióticos no β -lactámicos; sin embargo, los adquiridos en la comunidad son más dados a codificar factores de virulencia tales como el Pantón-Valentine leucocidín (PVL) una citotoxina asociada con lesiones necrotizantes de piel y neumonía necrotizante severa tanto en niños como en adultos.¹²

En el país se han realizado estudios multicentro así como en instituciones aisladas que arrojan datos sobre la prevalencia de cepas de SAMR en el ambiente hospitalario,¹⁸⁻²¹ sin embargo, muy poco se conoce acerca de la incidencia de estas cepas en la comunidad.

Entre los productos más recientes de la biotecnología en Cuba se encuentra el Sistema DIRAMIC que fue introducido desde los inicios del año 2000 en una red de centros asistenciales constituida por 20 hospitales pediátricos y ginecobstétricos ubicados a lo largo de todo el país. Este Sistema presenta entre otras ventajas, que permite determinar la sensibilidad antimicrobiana en 4 h una vez aislado el agente causal.²²⁻²³

La creación de la Red Nacional de Laboratorios con equipos DIRAMIC ha permitido contar a nivel nacional, con un procedimiento de laboratorio para la vigilancia de la resistencia bacteriana capaz de brindar resultados coherentes y comparables.^{23,24}

El presente estudio tuvo como objetivo analizar el comportamiento de la susceptibilidad a los antimicrobianos en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de muestras de pacientes atendidos en la consulta externa hospitalaria de cinco de los hospitales que cuentan con este sistema de diagnóstico, durante el período comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2004.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizó retrospectivamente la información correspondiente a 695 aislados clínicos de *Staphylococcus aureus*, a partir de las bases de datos de antibiogramas provenientes de la comunidad, desde enero de 2002 a diciembre de 2004, de cinco hospitales pediátricos ubicados en diferentes ciudades y regiones de Cuba, los cuales fueron: del Cerro en Ciudad de La Habana, “Eduardo Agramonte Piña” de la provincia de Camagüey, “Mártires de Las Tunas” de la provincia de las Tunas, “Hermanos Cordovés” de Manzanillo y Sur de Santiago de Cuba.

Las cepas aisladas procedían de infecciones de las vías respiratorias superiores, lesiones en piel y heridas no quirúrgicas, así como en exudados conjuntivales, óticos y sistema genitourinario. El aislamiento e identificación de las cepas se llevó a cabo por los métodos de cultivo convencional.

Los datos de susceptibilidad obtenidos fueron procesados a través del sistema de programas para la confección de los Mapas Microbianos, versión 6.0.²⁵ Los antibióticos probados fueron: penicilina G, oxacilina, cefazolina, gentamicina, ampicacina, tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, ciprofloxacina y sulfametoxazol + trimetoprim, desecados en discos de papel de filtro (OXOID, UK) y que han sido convenientemente preparados en contenedores apropiados para el trabajo con el equipo. Las cepas fueron clasificadas sobre la base de la resistencia a la oxacilina, en meticilino sensibles y meticilino resistentes.

Se calculó la frecuencia relativa de la resistencia por año para cada antibiótico y fueron comparadas mediante la prueba Chi-cuadrado de la estadística no paramétrica para tablas de contingencia y para series de valores de una variable. Los datos fueron procesados con el paquete de programas SPSS para Windows, versión 10.0.6.

RESULTADOS

Fueron estudiados 695 aislamientos clínicos en el período de estudio. Se determinó la frecuencia de los aislamientos según el tipo de muestra y se apreció que más del 50 % correspondieron a lesiones de piel y heridas (Tabla 1). *Staphylococcus aureus* resultó uno de los gérmenes aislados con mayor frecuencia en las infecciones de piel y partes blandas.²⁶

Se encontraron 118 aislamientos (17,0 %) resistentes a la oxacilina y 577 (83,0 %) sensibles. Se determinó el comportamiento de la circulación de SAMR por años, dentro del período de estudio y la proporción que representan con respecto a los aislados de *Staphylococcus aureus* en general ha sido representada (Fig. 1).

Se determinó la resistencia general a cada uno de los antibióticos probados en el período de estudio, para los aislados de microorganismos más sensibles (*Staphylococcus aureus* meticilina sensible, SAMS) y SAMR (Fig. 2), así como la frecuencia relativa de la resistencia (%) para cada uno de ellos (Tablas 2 y 3).

Tabla 1. Frecuencia general de aislamientos según tipo de muestra.

Procedencia	Total	%
Lesiones de piel y heridas	359	51,7
Exudados conjuntivales y óticos	224	32,2
Tracto respiratorio superior	67	9,6
Tracto genitourinario	45	6,5
Total	695	100,0

DISCUSIÓN

Ha sido bien demostrada la transmisión de SAMR-AC que causa infecciones en la piel entre personas que mantienen en la casa un contacto estrecho con empleados de hospital y entre miembros de las familias con personas que padecen infecciones producidas por este

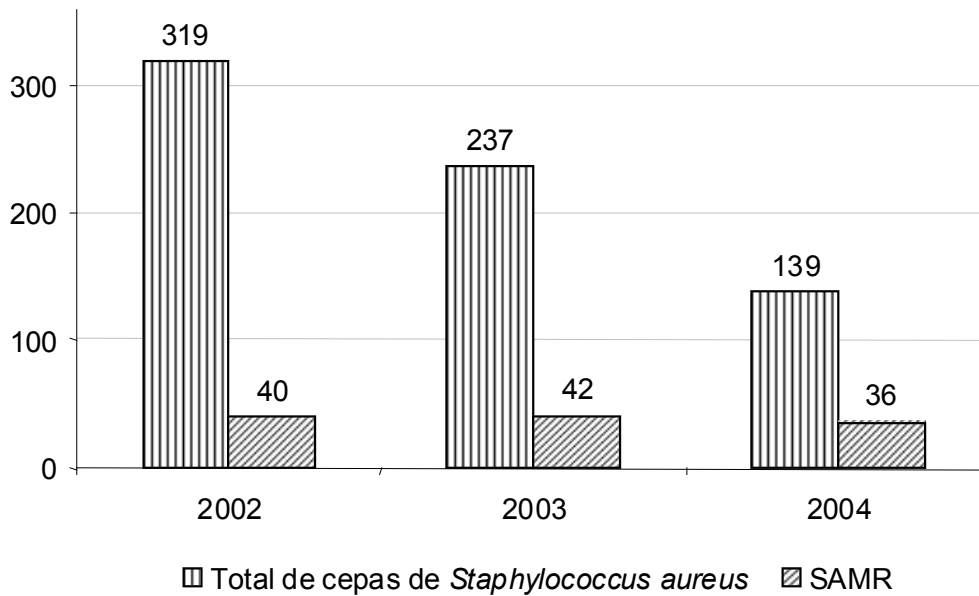


Fig. 1. Comportamiento de la circulación de las cepas de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR) por año, dentro del período de estudio.

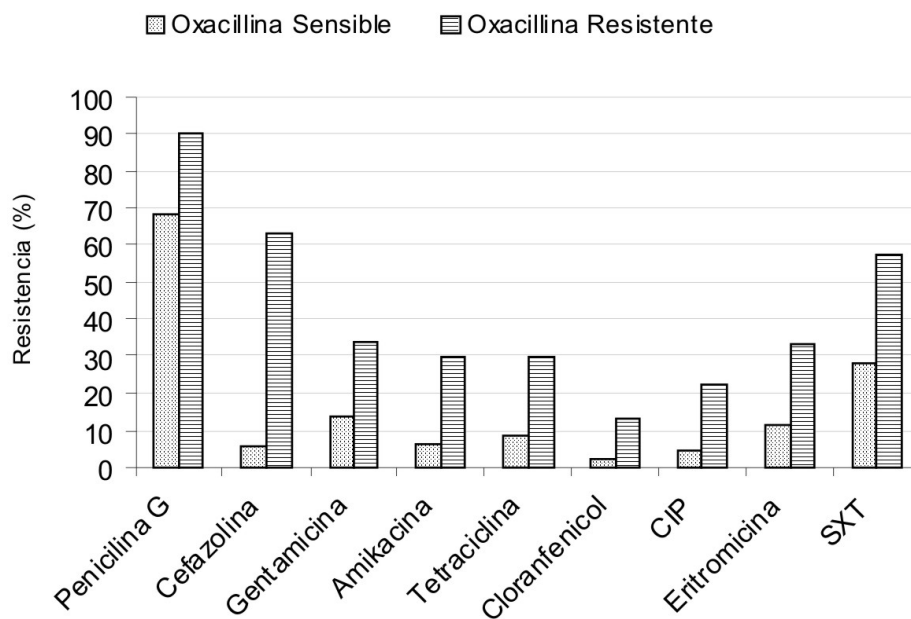


Fig. 2. Resistencia general obtenida para cada uno de los antibióticos probados para *Staphylococcus aureus* meticilina sensible (SAMS) y *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR). CIP ciprofloxacina. SXT sulfametoxazol + trimetoprim.

microorganismo, aunque este tipo de transmisión no ha sido generalmente asociada con enfermedad.^{16,27,28}

En este trabajo, la mayoría de los aislamientos provenían de muestras de secreciones de heridas y lesiones en piel (Tabla 1), lo cual concuerda con lo reportado acerca de los principales nichos a partir de los que se produce la transmisión de *Staphylococcus aureus*.²⁹⁻³¹ Todos los pacientes a partir de los que se aislaron los SAMR-AC, fueron atendidos en consulta

externa hospitalaria, aunque se debe señalar que no fueron recogidos otros antecedentes capaces de aclarar detalles sobre las posibles vías de transmisión, así como tampoco acerca de la evolución de los pacientes, ni si alguno de ellos recibió hospitalización por dicha causa, tal y como se describe en otros estudios.^{16,29}

Pudo observarse un incremento significativo en la circulación de SAMR-AC en el año 2004 con respecto a 2002 y 2003 (Fig. 1). Analizado en términos porcentuales,

Tabla 2. Resistencia a antibióticos no β -lactámicos en aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente asociados a infecciones en la comunidad (SAMR-AC).

Antibiótico	Período de estudio					
	2002 (n = 40)		2003 (n = 42)		2004 (n = 36)	
	Total	%	Total	%	Total	%
Gentamicina	NP	NP	8	19,0	17	47,2*
Amikacina	NP	NP	5	11,9	17	47,2*
Tetraciclina	11	27,5	8	19,0	16	44,4
Cloranfenicol	4	10,0	2	4,8	9	25,0**
Ciprofloxacina	NP	NP	7	16,7	17	47,2*
Eritromicina	8	20,0	10	23,8	20	55,6*
Sulfametoxazol + trimetoprim	21	52,5	19	45,2	27	75,0*

NP cepas no probadas. n número de aislamientos. *p = 0,00. **p = 0,01.

Tabla 3. Resistencia a antibióticos en aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilina sensible asociados a infecciones en la comunidad (SAMS-AC).

Antibiótico	Período de estudio					
	2002 (n = 279)		2003 (n = 195)		2004 (n = 103)	
	Total	%	Total	%	Total	%
Penicilina G	210	75,2	135	69,2	63	61,2
Cefazolina	11	3,9	21	10,8	2	1,9
Gentamicina	NP	NP	34	17,4	10	9,7
Amikacina	NP	NP	11	5,6	7	6,8
Tetraciclina	10	3,6	19	9,7	13	12,6
Cloranfenicol	4	1,4	5	2,6	4	3,9
Ciprofloxacina	NP	NP	NP	NP	9	8,7
Eritromicina	26	9,3	12	6,2	19	18,4*
Sulfametoxazol / Trimetoprim	59	21,1	57	29,2	35	34,0*

NP cepas no probadas. n número de aislamientos. *p = 0,00.

la proporción de SAMR con respecto al total de aislados de *Staphylococcus aureus* por año, registró un incremento sostenido de 12,5 % en 2002, 17,72 % en 2003 y 25,89 % en 2004.

La resistencia general obtenida para los antibióticos probados, la cual ha sido diferenciada para SAMR y SAMS, fue muy superior para los primeros (Fig. 2). Los SAMR se caracterizan por su resistencia a los antibióticos β -lactámicos, la que generalmente viene acompañada de resistencia a otros grupos de antibióticos.³²⁻³⁴ Su aparición en la comunidad incrementa la importancia de su detección, así como de la determinación rigurosa de su resistencia a los antibióticos.³⁵

En el caso de los aislamientos de SAMR, para todos los antibióticos ensayados en este estudio, con excepción de tetraciclina (Tabla 2), se obtuvo un incremento significativo de la resistencia en el último año del período estudiado; la resistencia fue elevada para casi la totalidad de los agentes antimicrobianos,^{7,8} aunque alrededor de

un 50 % de los aislados, se conservaron susceptibles para antibióticos no β -lactámicos, coincidiendo con los resultados de otros trabajos.¹²

Agentes antimicrobianos como la clindamicina, el sulfametoxazol + trimetoprim y la doxyciclina se recomiendan como terapia empírica en pacientes con infecciones atribuibles a SAMR adquiridos en la comunidad.^{12,35-37} Sin embargo, en el presente estudio, la resistencia general a sulfametoxazol-trimetoprim se encuentra por encima del 55 %, lo cual sugiere que no deba ser utilizado empíricamente. Este comportamiento, ya reportado en otros estudios realizados en Cuba^{23,24,38} y en el extranjero³⁹ pudiera estar asociado al amplio uso y frecuente prescripción de este agente antimicrobiano.

En este y en otros estudios, la resistencia a macrólidos y quinolonas resultó elevada entre los aislamientos de SAMR.^{30,40}

En el caso de los aislados sensibles a oxacilina, el comportamiento fue diferente (Tabla 3). La mayoría

de los aislamientos mostraron niveles de sensibilidad aceptables para la mayoría de los antibióticos disponibles, lo cual se corresponde con lo reportado por otros autores.^{40,41} Sin embargo, se apreció una elevación significativa de la resistencia a eritromicina y sulfametoxazol + trimetopim en el último año. Cuando se observan niveles elevados de resistencia a un antibiótico, su uso no es confiable. Por tanto, el conocimiento de la susceptibilidad antimicrobiana se hace imprescindible para evitar fracasos terapéuticos cuando hay que recurrir a indicar un tratamiento empírico a un paciente portador de una infección.

En Cuba, se han realizado algunos trabajos precedentes. En uno de ellos, fueron evaluados 212 pacientes que acudieron al servicio de consulta externa de tres hospitales de Ciudad de La Habana sin antecedentes de haber estado hospitalizados, al menos, 1 año atrás. Los resultados revelaron que 24 de las cepas (11,3 %) eran SAMR y se detectó multiresistencia en 17 de los aislados respectivos con porcentajes de resistencia muy similares a los aquí informados para los mismos antibióticos.⁴² En otro de los trabajos realizados en niños que asisten a Círculos Infantiles, se demostró la presencia de portadores nasofaríngeos.⁴³

Aún cuando en este trabajo no se realizaron pruebas confirmativas para evaluar la resistencia a la meticilina (oxacilina), en un estudio realizado recientemente en un hospital de la Capital del país, se encontró una correlación del 95 % entre la detección de resistencia a oxacilina por el método de microdilución y las determinaciones a través del DIRAMIC, lo cual sustenta los resultados de este trabajo.⁴⁴

En la comunidad, aún prevalecen los aislamientos SAMS con niveles de sensibilidad aceptables para la mayoría de los antibióticos disponibles (Tabla 3). Este tipo de estudio resulta de gran importancia si se tiene en cuenta la variación de la resistencia antimicrobiana de una región a otra y en el tiempo, lo cual implica que en ocasiones haya que modificar los tratamientos empíricos, adecuándolos a las nuevas situaciones epidemiológicas para evitar la ocurrencia de fracasos terapéuticos.⁴⁵⁻⁴⁷

Las infecciones provocadas por SAMR son difíciles de manejar y de erradicar. Por tanto, es imprescindible disminuir la prevalencia de *Staphylococcus aureus* con medidas tales como su identificación rápida y confiable, la determinación de los patrones de susceptibilidad a los antibióticos, el aislamiento y tratamiento de los pacientes y portadores y la aplicación de las medidas de salud apropiadas. Por ello, es necesario ampliar los estudios por esta vía con vistas a obtener una mejor caracterización epidemiológica del problema.

BIBLIOGRAFÍA

- Jevons M.P. Celbenin-resistant staphylococci. **Br. Med. J.**, **1**, 124-5, 1961.
- Giacometi A., Cirioni O., Schimizzi A.M., Del Prete M.S., Barchiesi F., D'errico M.M., Petrelli E. and Scalise G. Epidemiology and Microbiology of surgical wound infections. **J. Clin. Microbiol.**, **38**, 918-922, 2000.
- Doern G.V., Jones R.N., Pfaller M.A., Kugler K.C. and Beach M.L. Bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue infections: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, **34**, 65-72, 1999.
- Sader H.S., Jones R.N., Gales A.C., Winokun P., Kugler K.C., Pfaller M.A. and Doern G.V. Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from patients in Latin American medical centers with a diagnosis of pneumonia: analysis of results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, **32**, 289-301, 1998.
- Pfaller M.A., Jones R.N., Doern G.V., Sader H.S., Kugler K.C. and Beach M.L. Survey of bloodstream infections attributable to gram positive cocci: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, **33**, 238-297, 1999.
- Chambers H.F. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*. **Emerg. Infect. Dis.**, **7**, 178-182, 2001.
- Harbarth S. and Samore M.H. Antimicrobial resistance. Determinants and future control. **Emerg. Infect. Dis.**, **11**, 794-801, 2005.
- Diekema D.J., Pfaller A., Turnidge J. et al. Genetic relatedness of multidrug-resistant, methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from SENTRY Antimicrobial Resistance Surveillance Centers worldwide, 1998. **Microb. Drug. Resist.**, **6**, 213-21, 2000.
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Annual Report EARSS-2003. Bilthoven, The Netherlands: RIVM, 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Laboratory Detection of: Oxacillin/Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. February, USA, 2005.
- Krishna B.V., Patil A.B. and Chandrasekhar M.R. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a south Indian city. **Southeastern Asian J. Trop. Med. Pub. Health.**, **35**, 371-374, 2004.
- Rybak M.J. and LaPlante K.L. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A Review. **Pharmacotherapy**, **25**, 74-85, 2005.
- Ma X.X. et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. **Emerg. Infect. Dis.**, **11**, 973-976, 2005.
- Harbarth S, François P, Schrenzel J, Fankhauser-Rodriguez C, Hugonnet S, Koessler T et al. Community-Associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Switzerland. **Emerging Infectious Diseases**, **11**, 962-5, 2005.
- Eady E.A. and Cove H.J. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*—an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, **16**, 103-124, 2003.
- Jones T.F., Creech C.B., Erwin P, Baird S.G., Woron A.M. and Schaffner W. Family outbreaks of invasive community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. **Clin. Infect. Dis.**, **42**, 76-78, 2006.
- Hiramatsu K., Okuma K., Ma X.X., Yamamoto M., Hori S. and Kapi M. New trends in *Staphylococcus aureus* infections: glycopeptide resistance in hospital and methicillin resistance in the community. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, **15**, 407-413, 2002.
- González I., Niebla A., Roura G., González L., Travieso F, Lemus M. et al. Resistencia a las penicilinas en La Habana, Cuba, y su incidencia en el género *Staphylococcus*. Frecuencia de aparición de estafilococos resistentes a meticilina. **Rev. Panam. Infectol.**, **5**, 30, 2002.
- González L., Morffi J., Nadal L., Vallín C. et al. Frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus spp* meticilina resistentes y *Enterococcus spp* vancomicina resistentes en hospitales de Cuba. **Rev. Cubana Farm.**, **39**, 2005.
- Hernández I.T., Toraño G.T., González M. y González I. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina: detección de portadores entre niños hospitalizados y niños sanos de la comunidad. **Rev. Cubana Med. Trop.**, **3**, 2003.
- Espino Hernández M., Couto Ramos M.J., Fiol Ferrer N. Rojas Hernández N. Resistencia a antimicrobianos y evaluación del tratamiento combinado en la septicemia neonatal. **Rev. Panam. Salud Publica**, **13**, 2003.
- Contreras O.R., Roura G., Novo F, Hernández S., Ramírez N., Ramírez I., Travieso F, Zayas A. and Romay C. No. 09/420.074, WO9847999A1: Equipment, kit and method for microbiological diagnosis, USA, 2003.

23. González I., Travieso F., González L., Álvarez E., Tillán G. y Contreras R. Sistema DIRAMIC: Primer reporte multicéntrico de los resultados de los ensayos de susceptibilidad a antibióticos. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **37**, 49-54, 2006.
24. Álvarez E. y Contreras R. Segundo reporte sobre resistencia microbiana en hospitales de la red cubana de Laboratorios con el sistema DIRAMIC. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **36**, 37-42, 2005.
25. Álvarez E. y Tillán G. Control automatizado de la resistencia a antibióticos. Mapas microbianos. **Rev. CENIC Ciencias Biológicas**, **34**, 59-65, 2003.
26. Melish M.E. Staphylococcal infections. **Pediatric Infectious Diseases**, **3**, 1240-67, 1992.
27. Eveillard M., Martin Y., Hidri N., Boussougant Y., Joly-Guillou ML. Carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among hospital employees: prevalence, duration and transmission to households. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, **25**, 114-20, 2004.
28. Faden H., Ferguson S. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and intrafamilial spread of pustular disease. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **20**, 554-5, 2001.
29. Salgado C.D., Farr B.M. and Calfee D.P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. **Clin. Infect. Dis.**, **36**, 131-139, 2003.
30. Prego J., Galiana A., Pujadas M. et al. Infecciones de piel y partes blandas en pacientes ambulatorios. **Rev. Chil. Pediatr.**, **77**, 196-197, 2006.
31. Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J. et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. **N Engl. J Med.**, **355**, 666-674, 2006.
32. Matynia B., Młodzinska E. and Hryniewicz W. Antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* in Poland obtained by the National Quality Assurance Programme. **Clin. Microbiol. Infect.**, **11**, 379-385, 2005.
33. Van Belkum A. and Vertburgh H. 40 Years of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. **BMJ**, **323**, 644-645, 2001.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Minnesota and North Dakota, 1997-1999. **MMWR**, **48**, 707-710, 1999.
35. Kaplan S.L. Treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **24**, 457-458, 2005.
36. Martinez-Aguilar G., Hammerman W.A., Mason E.O. Jr., Kaplan S.L. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, **22**, 593-598, 2003.
37. Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J., Fosheim G.E., McDougal L.K., Carey R.B. and Talan D.A. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. **NEJM**, **355**, 666-674, 2006.
38. Álvarez E., Espino M., Contreras R. y Álvarez A.B. Evaluación de la resistencia a los antimicrobianos por el sistema DIRAMIC. **Rev. Panam. Infectol.**, **7**, 28-32, 2005.
39. Adebayo O S. and Johnson L. Antimicrobial susceptibility patterns and characterization of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in KwaZulu-Natal province, South Africa. **BMC Infectious Diseases**, **6**, 125, 2006.
40. Subedi S. and Brahmadathan K.N. Antimicrobial susceptibility patterns of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* in Nepal. **Clin. Microbiol. Infect.**, **11**, 235-237, 2005.
41. Orrett F.A. and Land M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence: Current susceptibility patterns in Trinidad. **BMC Infect. Dis.**, **6**, 83, 2006.
42. González I., González L., Garmendía L., Nodal L. y Lemus M. Prevalencia de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina de origen comunitario. **Rev. Latinoam. Microbiol.**, **44**, Supl., 559, 2002.
43. Torano G., Quiñones D., Hernández I., Hernández T., Tamargo I. y Borroto S. Portadores nasofaríngeos de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina entre niños cubanos que asisten a círculos infantiles. **Enferm. Infect. Microbiol. Clin.**, **19**, 367-70, 2001.
44. Fernández M.A., Martínez M., Bello O., López-Cánovas L., Castillo I., Aguiar A., Valdés N. y Bejerano N. Vigilancia microbiológica hospitalaria: *Staphylococcus aureus* metilicina resistente. CIMEQ (2000-2004). Simposio sobre actualización de la resistencia bacteriana. 14 Congreso Científico Internacional, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, 2005.
45. Okuma K., Iwakawa K., Turnidge J.D. et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. **J. Clin. Microbiol.**, **40**, 4289-4294, 2002.
46. Boyce J.M. Are the epidemiology and microbiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* changing? **JAMA**, **279**, 623-4, 1998.
47. Herold B.C., Immergluck L.C., Maranan M.C., Lauderdale D.S., Gaskin R.E., Boyle-Vavra S., et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no predisposing risk. **JAMA**, **279**, 593-8, 1998.