



Universidad Nacional del Nordeste

FACULTAD DE MEDICINA

Carrera de Especialización en Bacteriología Clínica

**EVOLUCION DE LA SUSCEPTIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS DE
STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN EL HOSPITAL 4 DE JUNIO
“DR. RAMÓN CARRILLO” DE PRESIDENCIA ROQUE SÁENZ
PEÑA- CHACO- DURANTE UNA DÉCADA (2003-2013)**

Alumno: Claudia Patricia Ruth Fontán

Director: Marina Quiroga

Presidencia Roque Sáenz Peña- Provincia del Chaco

República Argentina

2014

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Marina Quiroga, mi Tutora, por su esfuerzo, su dedicación y su permanente estímulo.

A la Dra. Norma Cech, mi Jefa, por su constante ayuda y apoyo.

A mi familia, por su comprensión.

A mis compañeras por transitar junto a mí este camino

A todos, muchas gracias.

INTRODUCCION

Los estafilococos son cocos gram positivos miembros de la familia *Micrococcaceae* que aparecen en racimos irregulares en forma de uva, tétradas, cadenas cortas (tres o cuatro células) y pares, o como células individuales. Son inmóviles, no forman esporas, miden entre 0,7 y 1,2 μm son catalasa-positivos, anaerobios facultativos y crecen bien en medios no inhibitorios (1,2).

Gran parte de los seres humanos, pueden estar colonizados por *S. aureus* y portarlo generalmente en fosas nasales o en la piel. Desde allí, puede transmitirse a otras regiones de la piel y membranas mucosas. Si ocurre algún trauma o cirugía y se rompe dicha barrera, *S. aureus*, puede acceder al tejido y causar desde infecciones menores en piel, hasta infecciones invasoras como bacteriemia, infecciones del sistema nervioso centrales, osteomielitis, infecciones del tracto respiratorio o tracto urinario, entre otras (3).

S. aureus cuenta con una gran cantidad de factores de virulencia que le permiten sobrevivir en condiciones extremas en el hospedador. Entre ellos, los involucrados en la adherencia a la célula huésped o matriz extracelular (proteínas de unión a fibrinógeno, fibronectina, colágeno y coagulasa); factores relacionados a la evasión de las defensas del huésped (enterotoxinas estafilocócicas, toxina 1 del síndrome del shock tóxico, leucocidina de Panton Valentine, proteína A, lipasas y polisacáridos capsulares); y los factores involucrados en la invasión de la célula huésped y penetración de los tejidos (alfa, beta, gama y delta hemolisinas) (3,4).

Presenta además, una gran capacidad para adquirir elementos exógenos por transferencia horizontal intra e inter-especie, logrando así su adaptación al medio y a los agentes antimicrobianos por la adquisición de factores de resistencia a antibióticos codificados por plásmidos, secuencias de inserción y transposones (5).

En la década del 40, elevadas tasas de mortalidad por bacteriemia (82%) en Estados Unidos eran causadas por *S. aureus*. Tasa que disminuyó, en gran medida, gracias a la introducción de la penicilina, hasta que en la década del 50 se comienza a visualizar resistencia a la misma en aislados de hemocultivos (6).

En 1959, se introduce la meticilina (penicilina semisintética) para el tratamiento de infecciones causadas por este germen, pero en la década del 60 se informan casos de resistencia en Europa apareciendo los primeros brotes de infección nosocomial (6,7).

Entre los años 1975-1980, se registraron graves infecciones hospitalarias causadas por este microorganismo en Estados Unidos, en Irlanda, y Japón. (7).

Así aparece *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) con una alta frecuencia y patogenicidad (7).

Esta resistencia se debe a la presencia del gen *mec A* que se incorpora al ADN bacteriano, y codifica la producción de una proteína fijadora de penicilina, PBP2a, de menor afinidad a todos los β -lactámicos. Esta proteína es capaz de mantener la integridad de la pared celular durante el crecimiento y división celular en presencia de β -lactámicos, mientras que las PBP habituales son inhibidas por estos antibióticos (3, 5, 7).

Dicho gen forma parte de un cassette cromosómico móvil (SCC *mec*), transferible horizontalmente, que presenta diferentes tipos y variantes según sea su tamaño y composición genética. Los tipos IV, V y VII tienen genes de resistencia para meticilina, mientras que los tipos I, II, III, VI y VIII contienen plásmidos y transposones que dan, además, resistencia a otros antibióticos (5, 8, 9).

Sus características particulares de virulencia, su facilidad para adaptarse a cambios del medio y la capacidad de adquisición de genes con determinantes de resistencia han hecho de este microorganismo un residente habitual del ambiente hospitalario ocasionando graves problemas de multiresistencia (7).

Las cepas de *S. aureus* del ambiente hospitalario se denominaron MRSA-HO y presentaban resistencia a meticilina, y a múltiples antibióticos, entre ellos macrólidos, tetraciclinas, quinolonas y aminoglucósidos (7), estando asociadas a infecciones graves con altas tasas de morbi-mortalidad (10).

Hacia los años 90, comenzaron a aparecer infecciones de piel en la comunidad en pacientes sin factores de riesgo conocidos, causadas por cepas MRSA sensibles al resto de los antibióticos y con características moleculares distintas (11).

Dichas características eran la portación del gen *mec A* y genes de virulencia relacionados a la producción de una proteína de unión al colágeno y una exotoxina: la leucocidina de Pantón Valentine (PVL) (8, 9,11).

Estas cepas, con patrones genéticos distintos, varían también en los tipos de infecciones que producen y se las reconoce como cepas de *S. aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad (MRSA-CO) para diferenciarlas de las cepas asociadas al ambiente hospitalario (MRSA-HO) (8).

Los MRSA-CO presentan los genes de resistencia a meticilina en la región SCC IV, V y VII, son más sensibles a los antibióticos y como fuera mencionado poseen la exotoxina PVL responsable de la destrucción de leucocitos y necrosis tisular. Las cepas MRSA-HO los presentan en la región SCC I, II, III VI y VIII, son más resistentes a los antibióticos y no poseen PVL (8, 9, 12,13).

En Argentina, al igual que en otros países, se ha documentado el aumento en la incidencia de MRSA-CO en los últimos años, superando a veces a los MRSA-HO tanto en niños como en adultos (13).

Desde la aparición de MRSA, la vancomicina se ha convertido en el antibiótico más utilizado para tratar infecciones producidas por este germen (14). A raíz del aumento en la utilización de dicho antibiótico comenzó la emergencia de *S. aureus* con resistencia

intermedia a glicopéptidos, sugiriendo que la resistencia completa podría desarrollarse rápidamente (15,16).

Como consecuencia a la aparición de este tipo de cepas, se ha visto la necesidad de utilizar nuevos antibióticos, entre los que se encuentran linezolid y tigeciclina (17).

Indudablemente, debido a la gran versatilidad que presenta *S. aureus*, a la gran capacidad de adaptarse a los diferentes tipos de antimicrobianos que fueron apareciendo, a su diseminación hacia la comunidad, se hace necesario contar con sistemas de vigilancia activos para poder tomar decisiones en el momento oportuno que ayuden a su contención así como para la elaboración de protocolos empíricos de tratamiento (18).

JUSTIFICACIÓN

El aumento de la incidencia de infecciones causadas por *S. aureus*, los cambios que se fueron produciendo en la susceptibilidad antimicrobiana a lo largo del tiempo, la gran variación en la prevalencia de MRSA entre países y hospitales, incluso en una misma región, motivan la necesidad de trabajar en este campo, para conocer la epidemiología en el ámbito del Hospital 4 de Junio, de manera de establecer medidas eficientes en el manejo de las infecciones por este microorganismo.

HIPÓTESIS

Debido a los cambios evolutivos que adquirió *S. aureus* en los últimos años, con la aparición de cepas con distintos determinantes de virulencia y patrones variables de susceptibilidad, no solo epidemiológicamente sino también en los tipos de infecciones que producen, hubo cambios en la susceptibilidad antibiótica que difieren entre el grupo de pacientes hospitalarios y ambulatorios.

OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo General

Describir la evolución de la susceptibilidad antibiótica *in vitro* de *S. aureus* durante una década (julio 2003-junio 2013) en el ámbito del Hospital “4 de Junio” de Presidencia Roque Sáenz Peña- Chaco.

Objetivos específicos

- ✓ Analizar la frecuencia de aislamiento de *S. aureus* con respecto a otros microorganismos en pacientes hospitalarios y ambulatorios.
- ✓ Analizar la evolución de la meticilino resistencia en cepas recuperadas en ambos grupos durante la década estudiada.
- ✓ Analizar la susceptibilidad a otros antimicrobianos en cepas de *S. aureus* recuperadas de distintos tipos de muestras clínicas durante el período 2003-2013.
- ✓ Comparar la misma en el grupo de pacientes hospitalarios y ambulatorios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y período de estudio: Entre julio 2003 a junio 2013, se realizó un estudio retrospectivo de todas las cepas de *S. aureus* aisladas de muestras de pacientes del Hospital 4 de Junio de Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco. Este centro es el hospital cabecera de la Zona Sanitaria VII de la Provincia del Chaco y cuenta con 300 camas de hospitalización. La población se dividió en 2 grupos de pacientes: ambulatorios e internados sin distinción de sexo, edad ni sitio de infección. En los casos de más de un sitio de infección se consideró un aislamiento por paciente.

Procesamiento de los aislamientos: Los aislamientos se sembraron en placas de agar sangre (agar infusión cerebro-corazón con 5% de sangre humana) que se incubaron a 35°C durante 24 horas. La identificación se llevó a cabo por las características coloniales del cultivo, coloración de Gram, pruebas de catalasa, coagulasa, producción de acetoina (reacción de Voges- Proskauer en caldo RM-VP) y producción I-pirrolidonilarilamidasa (prueba de PYR con discos de pirrolidonil-betanaftilamida). Todos los ensayos fueron realizados con medios de cultivo y reactivos provistos por Laboratorios Britania, Argentina.

Estudios de susceptibilidad:

Período 2003-2008: Se determinó según el método de difusión con discos (19) en agar Muller-Hinton (MH, Laboratorios Britania, Argentina) o placas de agar MH 2 (Biomérieux, Argentina). Se ensayó la susceptibilidad a oxacilina (OXA,1µg), cefoxitina (FOX,30µg), rifampicina (RIF,5µg), gentamicina (GEN,10µg), ciprofloxacina (CIP;5µg), trimetroprima-sulfametoxazol (SXT,1,25µg/23,75µg), eritromicina (ERY,15µg), clindamicina (CLI,2µg), vancomicina (VAN,30µg),linezolid (LIN,30µg) y tigeciclina(TIG,15µg),provistos por Becton-Dickinson,Argentina (BBL). Se consideró como MRSA a toda cepa que presentara halos de inhibición a OXA ≤ 13 mm y a FOX ≤ 21 mm. Los aislamientos fueron clasificados como sensibles, intermedios o resistentes según los puntos de corte establecidos por el CLSI

(Clinical and Laboratory Standards Institute), para cada antibiótico en los distintos años involucrados en el estudio (20).

Período 2009-2013: Se determinó a través del sistema VITEK 2C utilizando tarjetas GP para tipificación y tarjetas AST-P 577 para sensibilidad (BioMérieux-INC, Francia). El perfil de resistencia se analizó con el software Whonet 5.6 de la Red de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana.

Control de calidad: para el control de calidad del proceso se utilizó la cepa de referencia *S. aureus* ATCC 25923.

RESULTADOS

Durante el período julio 2003- junio 2013 se aislaron un total de 1313 cepas de *S. aureus*, de un total de 9532 aislamientos, en muestras procedentes de pacientes internados y 467 cepas de *S. aureus*, sobre un total de 6433 aislamientos, procedentes de pacientes ambulatorios (Tabla 1).

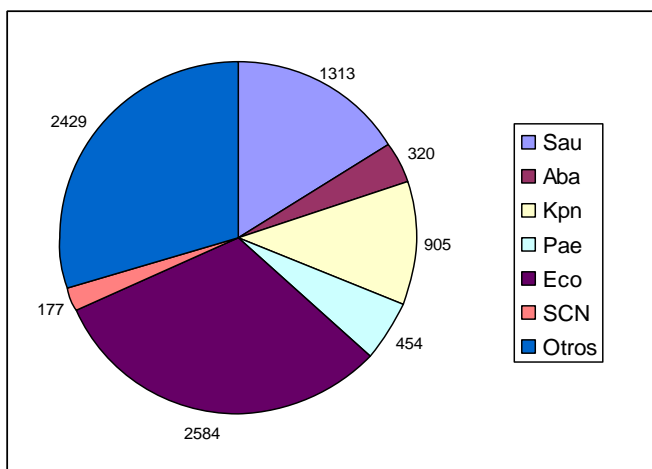
Tabla 1. Aislamientos de *Staphylococcus aureus* con respecto al total de aislamientos en pacientes ambulatorios e internados en el período julio 2003-junio2013

AÑO	Pacientes internados		Pacientes ambulatorios	
	Total aislamientos	Aislamientos de <i>S. aureus</i>	Total aislamientos	Aislamientos de <i>S. aureus</i>
2003	403	73	153	9
2004	735	109	253	15
2005	792	111	309	20
2006	1062	112	425	28
2007	1211	156	476	35
2008	889	101	590	32
2009	505	107	934	35
2010	970	101	835	53
2011	1150	162	1041	88
2012	1198	172	1007	94
2013	617	109	410	58
TOTAL	9532	1313	6433	467

S aureus: Staphylococcus aureus

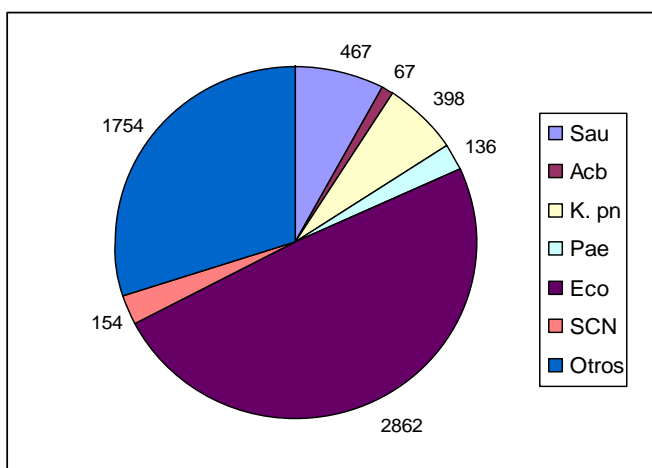
En los 10 años estudiados, *S. aureus* fue el segundo microorganismo más frecuentemente recuperado, solo superados por *Escherichia coli* tanto en pacientes internados (Gráfico 1) como ambulatorios (Gráfico 2).

Gráfico 1 Identificación y distribución de los 9532 microorganismos recuperados en pacientes internados en la década estudiada (julio 2003-junio2013)



Los números indican la cantidad de aislamientos. Sau: *Staphylococcus aureus*, Aba: *Acinetobacter baumannii*, Kpn: *Klebsiella pneumoniae*, Pae: *Pseudomonas aeruginosa*, Eco: *Escherichia coli*, SCN: *Staphylococcus coagulasa negativo*. Otros: *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerógenes*, *Enterococcus faecium*, *Shigella flexneri*, *Serratia sp*, *Citrobacter freundii*, *Streptococcus agalactiae*.

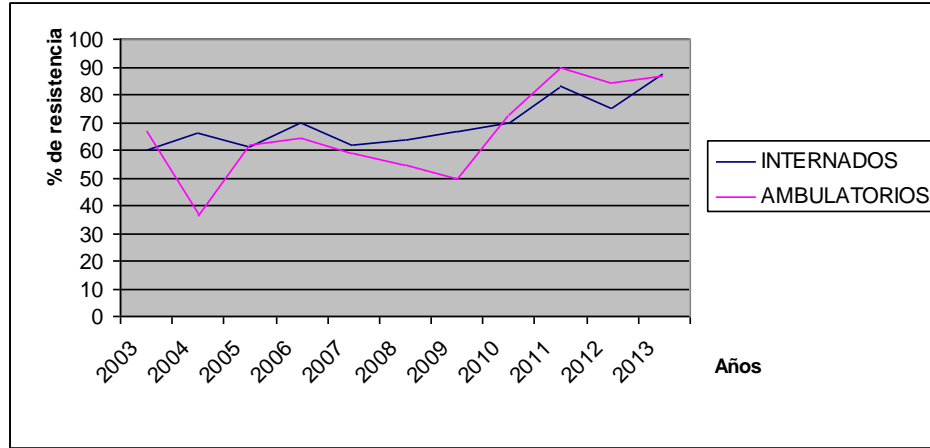
Gráfico 2 Identificación y distribución de los 6433 microorganismos recuperados en pacientes ambulatorios en la década estudiada (julio 2003-junio2013)



Los números indican la cantidad de aislamientos. Sau: *Staphylococcus aureus*, Aba: *Acinetobacter baumannii*, Kpn: *Klebsiella pneumoniae*, Pae: *Pseudomonas aeruginosa*, Eco: *Escherichia coli*, SCN: *Staphylococcus coagulasa negativo*. Otros: *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerógenes*, *Enterococcus faecium*, *Shigella flexneri*, *Serratia sp*, *Citrobacter freundii*, *Streptococcus agalactiae*.

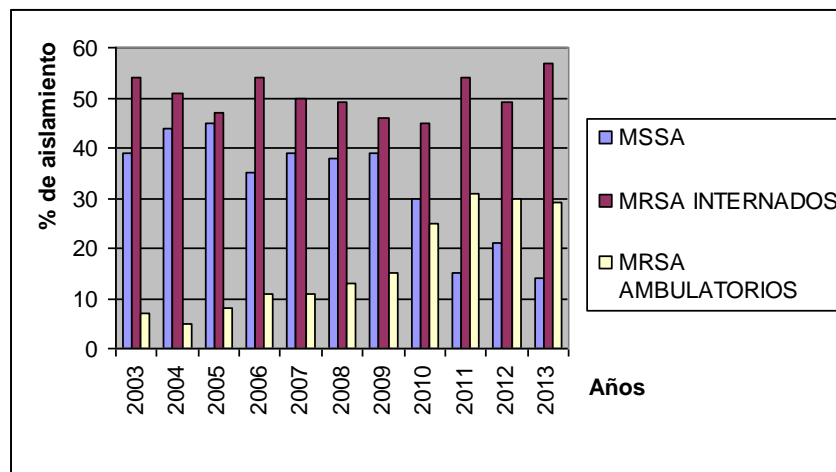
El Gráfico 3 muestra la evolución de la resistencia a oxacilina en los aislamientos de *S. aureus* recuperados en pacientes ambulatorios e internados.

Gráfico 3. *Staphylococcus aureus*: Evolución de la resistencia a oxacilina en pacientes ambulatorios e internados en la década estudiada (julio 2003-junio 2013)



En todos los años de estudio fue más frecuente la recuperación de cepas MRSA en pacientes internados respecto a las cepas meticilino sensible (MSSA). En pacientes ambulatorios, a partir del año 2010 se observa un notorio aumento en la recuperación de cepas MRSA. (Gráfico 4)

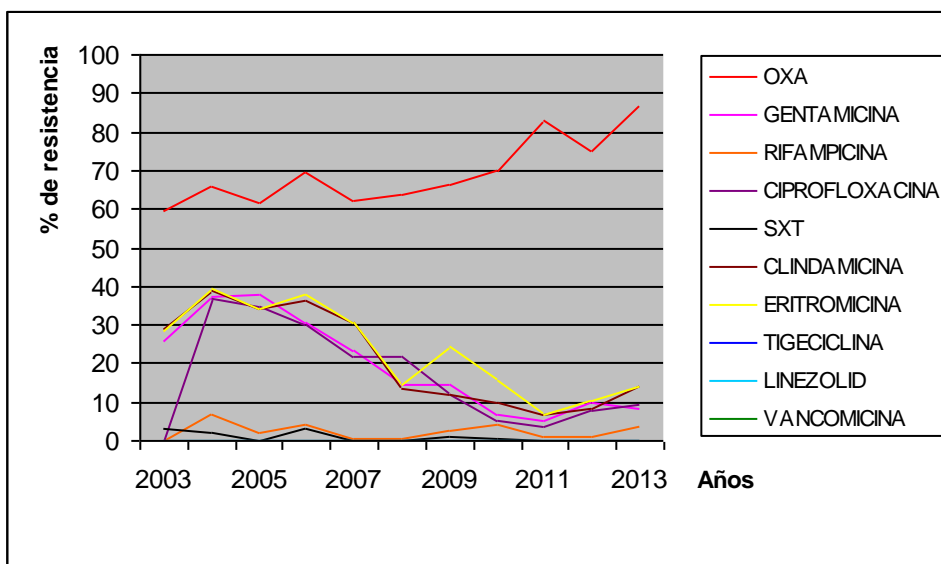
Gráfico Nº 4. Distribución anual de aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilino sensible y resistente en pacientes ambulatorios e internados (julio de 2003-junio 2013)



MSSA: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

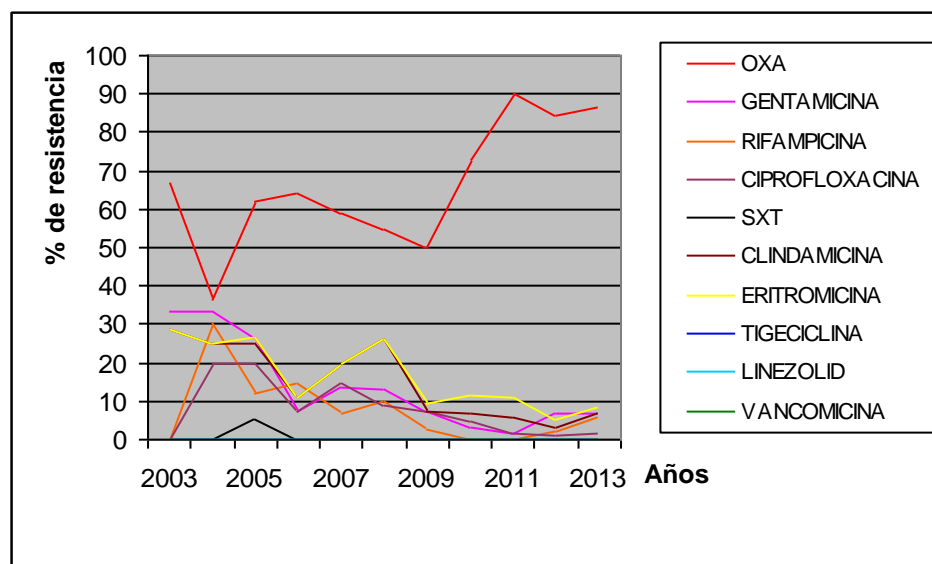
La evolución de la resistencia de *S. aureus* a todos los antibióticos estudiados en pacientes internados y ambulatorios se muestra en los Gráficos 5 y 6, respectivamente.

Gráfico 5. Evolución de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos estudiados en pacientes internados en el período julio 2003 a junio 2013.



OXA: oxacilina, SXT: trimetoprima-sulfametoxazol

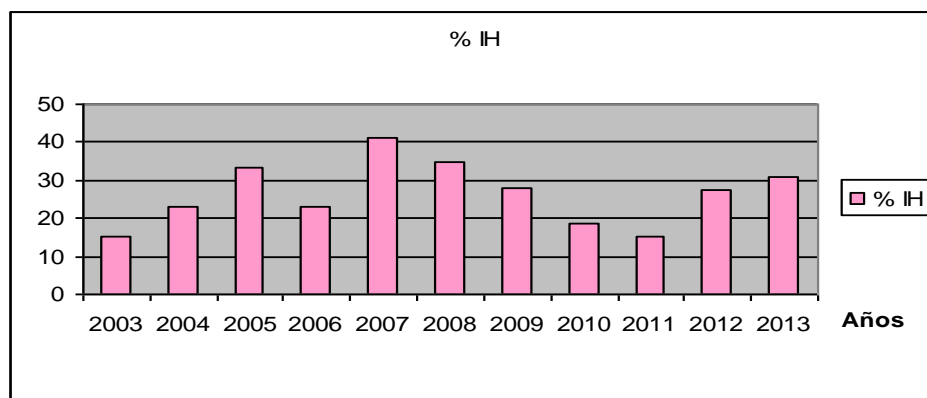
Gráfico 6. Evolución de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antibióticos estudiados en pacientes ambulatorios en el período julio 2003 a junio 2013.



OXA: oxacilina, SXT: trimetoprima-sulfametoxazol

El porcentaje de infecciones hospitalarias asociadas a MRSA, determinado según las características epidemiológicas y fenotípicas de los aislamientos, en pacientes internados se observa en el Gráfico 7.

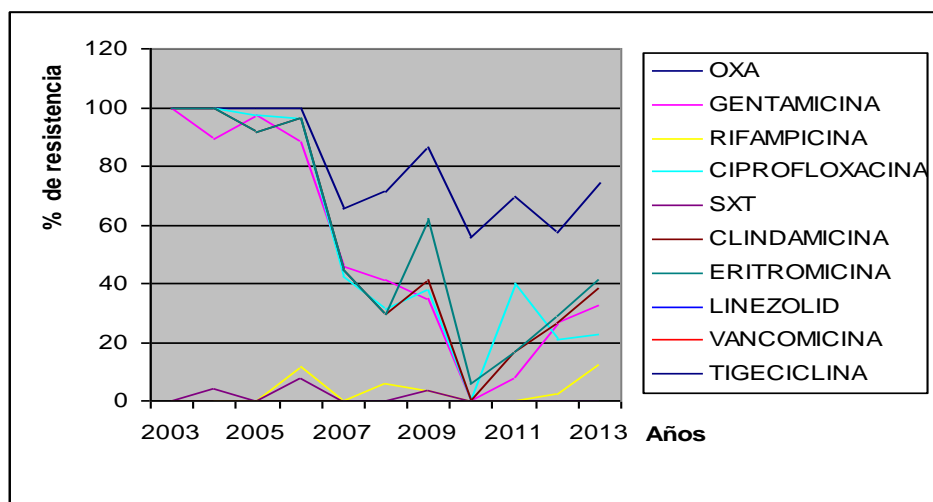
Gráfico 7. Porcentaje de infecciones hospitalarias asociadas a MRSA respecto del total de *Staphylococcus aureus* aislados en pacientes internados (julio 2003-junio 2013)



IH: infecciones hospitalarias

El Gráfico 8 muestra la evolución de la resistencia a antibióticos de las cepas de MRSA asociadas a infecciones hospitalarias recuperadas en el período de estudio.

Gráfico 8. Evolución de la resistencia a antibióticos de las cepas de MRSA asociadas a infecciones hospitalarias recuperadas entre julio 2003-junio 2013



OXA: oxacilina, SXT: trimetroprima-sulfametoxazol

DISCUSIÓN

Los resultados muestran que *S. aureus* ocupa el segundo lugar respecto a otros aislamientos, distribución que se da por igual tanto en pacientes ambulatorios como internados.

Hasta el período 2010-2011, la recuperación de cepas MRSA fue mayor en pacientes internados aunque manteniendo un porcentaje similar a través de los años, produciéndose luego un incremento de los MRSA en pacientes ambulatorios con una disminución notable de recuperación de cepas MSSA. A partir del año 2004, cuando aumentó el número de aislamientos analizados, el porcentaje de cepas MRSA en ambulatorios se fue incrementando de tal manera que incluso en los años 2010, 2011, y 2012 superó al porcentaje de MRSA en pacientes internados.

Nuestro estudio, muestra para el año 2006, porcentajes de aislamiento de cepas MRSA muy superiores a los informados por Perazzi y col. (12) en un estudio, realizado en el mismo año, en el Hospital de Clínicas de la Ciudad de Buenos Aires (37% MRSA multirresistente, 14% MRSA-CO y 49% MSSA) y por Hernández y col. (10) realizado en el Hospital Militar Central de La Habana, Cuba entre 2006 y 2007 (73% MSSA y 26,4% MRSA, dentro de este grupo 45 % MRSA-HO y 11,5 % MRSA-CO).

En relación al comportamiento de las cepas de *S. aureus* recuperadas en el período frente a los distintos antibióticos estudiados, la resistencia a GEN en pacientes hospitalarios aumentó hasta el año 2005 para luego descender. En pacientes ambulatorios dicha resistencia se comportó de manera similar, aunque el porcentaje cercano al 40% de los primeros años probablemente no es real por el bajo número de aislamientos en ese período.

Para ERY y CLI en pacientes internados, en el año 2003 se observaba una resistencia cercana al 35 % que se mantuvo hasta el año 2007. A partir del año 2008 esta

resistencia comenzó a descender, y en la actualidad, es cercana al 13 %. Similar comportamiento se observó en pacientes ambulatorios, una resistencia del 28,6% en el año 2003 que se mantiene en la actualidad en un porcentaje que no supera el 10%.

En el año 2003, CIP no se ensayaba en todos los pacientes, excepto en orinas. La resistencia a CIP se mantuvo en un 30% en el período 2004-2006, disminuyendo luego hasta alcanzar valores de 9,3 % en internados y 1,4% en ambulatorios en el año 2013.

Para RFA, al igual que CIP, no hubo variaciones en cuanto a los porcentajes de su resistencia en toda la década.

SXT mantuvo su resistencia en un 3% aproximadamente hasta 2006, a partir de allí prácticamente no hay resistencia en pacientes internados ni en ambulatorios.

Al igual que nosotros, Perazzi y col. (12) informan alta sensibilidad de las cepas MRSA a la mayoría de los antibióticos no β -lactámicos en ambulatorios. No así en relación a los pacientes internados donde nosotros presentamos valores más bajos de resistencia.

Nuestros valores también son menores a los informados por Telechea y col. en Uruguay (9) y Hernández y col. (10) en Cuba en pacientes internados, y Verón y col. (13) en Buenos Aires en pacientes ambulatorios.

En ninguno de los dos grupos de pacientes estudiados se observó resistencia a VAN, TIG ni LIN en toda la década, coincidiendo con el trabajo de Garza-González y Dowzicky (21) quienes informaron la susceptibilidad en América Latina y con Mandelia y col. (22) realizado en la India.

Al analizar las características fenotípicas y epidemiológicas de los aislamientos recuperados de pacientes internados, se observó que el 50% de ellas podían ser considerados como provenientes de infecciones hospitalarias. Si se analizan en forma independiente al total de los aislamientos estudiados, estas cepas presentan un perfil de

susceptibilidad con algunas diferencias: 100 % de resistencia a OXA en los primeros años y actualmente un porcentaje cercano a 75%, altos porcentajes de resistencia a GEN, CIP y macrólidos que alcanzan en 2013 valores cercanos al 40%, SXT con un porcentaje de resistencia del 7% en 2006 para luego descender y no presentar actualmente resistencia, baja resistencia a RFA con un aumento en 2012 que alcanzó el 13% y, manteniéndose la ausencia de resistencia a VAN, TIG y LIN.

Cada vez es más difícil definir MRSA-HO y MRSA-CO. Si bien conocemos las diferencias que existen entre ambos, según el Centers for Disease Control and Prevention (CDC), cada vez es menos perceptible la división entre ambos ya que hay excepciones a sus definiciones. Por ello, la aparición de nuevos factores de virulencia, de aislamientos de MRSA-CO en el hospital y de cambios en la susceptibilidad a vancomicina y otros antibióticos antiestafilocócicos se hace necesario el continuo seguimiento y aporte permanente de datos suficientes para poder decidir el tratamiento óptimo para cada paciente de acuerdo a su patología (23).

CONCLUSIONES

Podemos concluir que, si bien la frecuencia de cepas MRSA es elevada, en el Hospital 4 de Junio de Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco los niveles de resistencia a antimicrobianos de estas cepas han disminuido y todavía las opciones de tratamiento son múltiples, pero deben seleccionarse teniendo en cuenta el tipo de infección y los factores de riesgo del paciente ya que, hasta el momento, la única medida de prevención que demostró ser útil para disminuir la resistencia antimicrobiana es el adecuado uso de antibióticos.

La susceptibilidad *in vitro* de *S. aureus* adquirido tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad debe ser monitoreada periódicamente por su continua evolución y para mantener una constante vigilancia epidemiológica, para vigilar la prevalencia de cepas MRSA y VISA en nuestro medio, así como la posible aparición de cepas resistente a vancomicina (VRSA), ya que su existencia no solo constituye un riesgo para el paciente, sino una serie amenaza para la salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Davis BD, Dubelcco R, Eisen HN, Ginsberg HS, Wood Jr WB. Tratado de Microbiología. 2 ed. Barcelona. Salvat Editores SA; 1978: p. 752-763.
2. Kloos WE, Smith PB. Estafilococos. En: Lennette E, Balows A, Hausler (h) W, Truant J. Microbiología Clínica. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1982: p.119-124.
3. Velázquez-Meza ME. Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente. Salud Pública Mex. 2005; oct; 47(5):381-387.
4. Bustos Martínez J, Hadman-Partida A, Gutiérrez- Cárdenas M. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. Rev Biomed. 2006; 17(4):287-305.
5. Jiménez Quiceno J, Correa Ochoa MM. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: bases moleculares de la resistencia, epidemiología y tipificación. Iatreia. 2009; jun; 22(2):147-158.
6. Sanabria G. Evolución de la resistencia en el *Staphylococcus aureus*. Rev Inst Med Trop. 2008; 3(2):27-39.
7. Gil D de MM. *Staphylococcus aureus*: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. Rev Chil Infect. 2000; 17(2): 145-152.
8. Corso A. ¿Es el SAMR un patógeno emergente? Servicio Antimicrobianos INEI, ANLIS "Dr. Carlos Malbran". Red Whonet Argentina 2009-2010. Disponible www.sap.org.ar/docs/congresos/2011/infectologia/corso_samr.pdf
9. Telechea O, Speranza N, Liriana L, Santurio A, Giachetto G, Algorta G, et al. Evolución del consumo de antibióticos y de la susceptibilidad antimicrobiana en el Centro Hospitalario Pereira Rosell en la era de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Chil Infectol. 2009; 26(5):413-419.
10. Hernández Nodarse R. Detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina mediante disco de cefoxitina. Rev Cub Med Mil. 2009; dic; 38:3-4.
11. López Furst MJ. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en la comunidad: la emergencia de un patógeno. Medicina (B. Aires). 2011; dic; 71(6): 585-586.
12. Perazzi B, Camacho M, Bombicino K, Flores Z, Vay C, Famiglietti A. *Staphylococcus aureus*: nuevos y antiguos antimicrobianos. Rev Arg Microbiol. 2010; 42:199-202.
13. Verón M, Ojeda M, Avino F, Spelzinni A, Barboza A, Petrozzino Y. Incidencia y distribución estacional de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes adultos ambulatorios en una clínica de la provincia de Buenos Aires: período 2006-2011. Rev Arg Microbiol. 2012; 44:306-311.

14. Otth L, Myra W, Bustamante N, Fernandez H, Otth C. Susceptibilidad antimicrobiana y patrones de resistencia de *Staphylococcus aureus* aislados de pacientes y portadores en la ciudad de Valdivia, Chile. Rev Chil Infectol. 2008; 25(3):175-178.
15. Mamani E, Luján D, Pajuelo G. Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*. Experiencia en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. An Fac Med Lima. 2006; 67(2):120-124.
16. Mejia C, Zurita J, Guzmán-Blanco M. Epidemiology and surveillance of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Latin-America. Braz J Infect Dis. 2010; 14(2):79-86.
17. Mensa J, Barberán J, Linares P, Picazo JJ, Bouza E, Alvarez Lerma F, et.al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter. 2008; 21(4):234-258.
18. Lujan Roca D. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad: aspectos epidemiológicos y moleculares. An Fac Med. 2013; 74(1):57-62.
19. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standards- Eleventh edition, M02-A11, Vol. 32 No. 1, 2012, Wayne, Pennsylvania, USA.
20. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Informational Supplements: CLSI document M100-S15 (2005), M100-S16 (2006), M100-S17 (2007), M100-S18 (2008), M100-S19 (2009), M100-S20 (2010), M100-S21 (2011), M100-S22 (2012), M100-S23 (2013), Wayne, Pennsylvania, USA.
21. Garza-González E, Dowzicky M. Changes in *Staphylococcus aureus* susceptibility across Latin America between 2004 and 2010. Braz J Infect Dis. 2013; 17 (1):13-19.
22. Mandelia C, Shenoy S, Garg Y. Antibiotic sensitivity pattern of community associated-methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Rev Soc Bras Med Trop. 2012; jun; 45(3):418.
23. Ardura M. *Staphylococcus aureus*: Vieja bacteria con nuevos trucos. Rev Chil Infectol 2009; oct; 26 (5): 401-402.