



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**Í PREVALENCIA DE CEPAS DE *STAPHYLOCOCCUS
AUREUS METICILINO-RESISTENTES, EN EL
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

Dr. Enrique Eduardo López Facio

HERMOSILLO, SONORA

Agosto 2011.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**Í Prevalencia de Cepas de *Staphylococcus Aureus*
*Meticilino-Resistentes, en el Hospital Infantil del
estado de Sonora***

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

Dr. Enrique Eduardo López Facio.

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS

**DR. VICTOR MANUEL CERVANTES
VELAZQUEZ**

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES

DIRECTOR GENERAL DEL HIES

DR. RAMIRO ALBERTO GARCIA ALVAREZ
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE PEDIATRIA

DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL
JEFE DEL SERVICIO INFECTOLOGÍA
DIRECTOR DE TESIS

DR. GERARDO ALVAREZ HERANDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE EPIDEMIOLOGIA
ASESOR DE TESIS

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO 2011.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres que en todo momento han sido un gran apoyo, a pesar de la distancia en ningún momento he sentido estar apartado de ellos, ya que con amor y consejos han estado a mi lado, así también que mi formación como médico sirva a mi familia y seres amados.

A mis maestros, que solo se han preocupado por formar un profesionista humano, con ética médica, valores y principios para nuestra práctica, ser justos con nuestros pacientes, siempre buscando la beneficencia de nuestros niños.

A mi hospital que se convirtió en mi segundo hogar desde el primer momento, dándonos formación integral para nuestras vidas, siendo los pasillos y la cama del paciente nuestras mejores aulas, siempre el saludo amable de nuestros niños y familiares, daba felicidad y fuerza a nuestros corazones.

A mi prometida por su apoyo a lo largo de la residencia, otorgando amor y confort en los momentos más difíciles, impulsando el espíritu para ser mejor médico y ser humano. Sabes que solo necesito de una sonrisa tuya para ser feliz.

A mis compañeros que compartimos una etapa inolvidable de nuestra vida, llena de buenos momentos y mucho trabajo.

A todos que siempre han estado a mi lado, alentándome a continuar gracias.

INDICE

I. Índice	1
2. Resumen	2-3
3. Introducción	4
4. Pregunta de Investigación	5
5. Planteamiento del problema	6
6. Marco Teórico	7-12
7. Objetivos de la investigación	13
8.-Hipotesis	14
9. Justificación	15
10. Material y Métodos	16
11. Variables	17-18
12. Resultados	19-22
13. Discusión	23-25
14. Conclusiones	26
15. Recomendaciones	27
16. Bibliografía	28-31

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El reconocer si *Staphylococcus aureus* es portador del gen *mecA* es imprescindible, ya que este gen codifica genes de resistencia antimicrobiana, manifestándose como resistencia a meticilina, esta investigación tiene objetivo de detectar la cepas SAMR mediante la técnica universal avalada por el CLSI por medio de cefoxitina, observando así el comportamiento clínico y epidemiológico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Cuál es la prevalencia y distribución de cepas SAMR en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, 1^o. Febrero de 2010 - 31 de Enero de 2011?

MARCO TEORICO: SAMR se ha convertido en una amenaza epidemiológica. El principal método para detectar estas cepas es mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sin embargo se han desarrollado métodos altamente seguros para la identificación de cepas SAMR los cuales son baratos sensibles y específicos y de bajo costo. Mediante este método se puede identificar cepas SAMR, utilizándose la técnica de difusión en discos en agar Mueller Hinton y cefoxitina, tal como lo publican los estándares CLSI 2008.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN: Se realizó un estudio transversal retrospectivo observacional, realizado en HIES en el periodo comprendido del 1^o febrero 2010 al 31 de enero del 2011, la selección de sujetos de estudio fue consecutiva desde recién nacidos hasta los 18 años de edad, que desarrollaron un cultivo positivo para *staphylococcus aureus*, posteriormente se realizó el análisis la detección con cefoxitina, mediante el método CLSI. Tipo de muestra es probabilística aleatoria simple, nivel confianza 95%, margen error 5%, marco muestral 12000 cultivos, de los cuales 1.65% correspondieron a *S. aureus*.

RESULTADOS: Se obtuvieron un total de 193 muestras para *S. aureus*, de las cuales 58 muestras resultaron meticilo-resistente, siendo un porcentaje 30.05%, Los principales sitios de aislamiento de la bacteria, fueron en hemocultivo 35% y catéter central 27.5%, la estancia intrahospitalaria más frecuente fue > 7 días 67.5%. La

mortalidad presentada en pacientes con SAMR fue del 25%, la desnutrición y la estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), fueron los factores asociados a un incremento en la mortalidad.

DISCUSIÓN: De las variables estudiadas la desnutrición y la estancia en la unidad de cuidados intensivos fueron los factores de riesgo significativos para mortalidad. Otras variables como son la edad > 6 meses, incremento de procesos invasivos nos muestran una tendencia a asociarse con mortalidad sin embargo el análisis estadístico no muestra significancia, sin embargo esta carencia de solidez estadística se deba al pequeño volumen de la muestra, de tal manera que si se presentara la oportunidad de incrementar el tamaño muestral arrojaría resultados contundentes sobre estas variables y su asociación con mortalidad.

Es importante también mencionar que la frecuencia con la que se observó SAMR revela lo mismo que está sucediendo en el mundo, nuestro trabajo demostró un 30.05% de aislamiento positivos, cifra que aún está por debajo de lo reportado en la mayoría de los trabajos y nos alerta a reforzar el trabajo de esta amenaza intrahospitalaria.

CONCLUSIONES: La metodología empleada en la detección de bacterias SAMR con disco de cefoxitina, es un método eficaz y sensible. La prevalencia de cepas SAMR en el Hospital Infantil del Estado de Sonora es del 30.05%, siendo esta cifra menor a lo reportado en la literatura, la mortalidad en pacientes con SAMR fue del 25%. El servicio con mayor porcentaje de cepas SAMR fue neonatología con un 42.5%, asociado a su inmadurez inmunológica y multiinvasión.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus una de las principales bacterias causantes de infecciones nosocomiales, ha sido un desafío y una necesidad para médicos y laboratorios de Microbiología, identificar cepas resistentes a los antibióticos betalactámicos, siendo estos la primera línea de tratamiento. A la necesidad del control en la diseminación de estos microorganismos se ha unido en numerosas ocasiones la dificultad de determinar con alta especificidad y sensibilidad, si *Staphylococcus aureus* es portador del gen *mecA*, que es el principal gen para determinar el espectro de resistencia antimicrobiano, diseñando diferentes pruebas de proceso complicado o con elevados costos para su detección¹.

La detección del gen *mecA* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el método más sensible y específico tratando de igualar la misma eficacia se desarrollaron diferentes test de sensibilidad antimicrobiana.

En el año 2001, Mougeot y colaboradores propusieron el uso de un disco de 30 g de cefoxitina, utilizando el método de difusión, para determinar la resistencia a meticilina. Desde entonces, diversos estudios han ensayado el empleo del disco de cefoxitina con dicho fin, encontrando todos ellos que se trata de una opción sencilla y económica^{2,3}. El objetivo de nuestro estudio es determinar la utilidad del uso del disco de 30 g de cefoxitina en el estudio de la resistencia a meticilina en aislamientos clínicos de *S. aureus*, además observando así el comportamiento clínico y epidemiológico de las diferentes cepas de *staphylococcus aureus* meticilino-resistente evaluando no solo la utilidad de la técnica de difusión con discos de cefoxitina.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presente investigación informa acerca de la distribución y prevalencia de cepas de la bacteria *staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR), en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. La relevancia del estudio es debido a la alerta que genera un emergente número de cepas SAMR, su asociación con el incremento de morbilidad y mortalidad reportado en diferentes Investigaciones.⁴

Debido al incremento de infecciones provocadas por SAMR, es de vital importancia, conocer la microbiología hospitalaria, su sensibilidad antimicrobiana y comportamiento clínico son factores imprescindibles para su control.

SAMR es más frecuentemente aislado en infecciones de origen hospitalario y últimos reportes muestran elevada frecuencia de aislamientos en la comunidad. Estas infecciones sin un tratamiento adecuado y oportuno resultan en alta mortalidad. El desconocer su susceptibilidad a los antimicrobianos, los factores asociados a este tipo de infecciones y la prevalencia de este microorganismo es un problema que se tiene que tratar de forma precisa e inmediata.⁵

MARCO TEORICO.

La bacteriemia asociada a *Staphylococcus aureus* actualmente desde el punto de vista clínico es un grave problema para el médico responsable del paciente y para todos aquellos especialistas que se ven implicados en el proceso diagnóstico o terapéutico del paciente. Además, las complicaciones derivadas de la misma conllevan una importante morbilidad y una enorme carga económica y psicológica, aumentando la estancia intrahospitalaria, morbilidad asociada y en ocasiones desenlace fatal.

La presente investigación nos conduce a conocer el comportamiento de infecciones por SAMR, en nuestra unidad hospitalaria, con una técnica microbiológica de bajo costo, estandarizada, sencilla y con una elevada sensibilidad y especificidad, comparada con técnicas de mayor costo y difícil acceso. Este tipo de prueba diagnóstica, nos plantea una solución rápida y altamente confiable, aquí radica la importancia de este estudio.

Describiremos los factores de riesgo establecidos en la infección por *Staphylococcus aureus* y la creciente importancia de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido en la comunidad como origen de infecciones graves. Una vez establecidas el comportamiento de este tipo de infecciones podremos comprender y cuantificar la importancia clínica y realizar estrategias específicas para su tratamiento y prevención.

Por definición se considera una infección nosocomial si los datos clínicos de infección y aislamiento microbiológico se obtiene pasadas 48 horas desde el ingreso hospitalario y no existe evidencia clínica de infección al ingreso⁶. En base a este concepto se analiza cuales infecciones fueron adquiridas en el hospital, y aquellas infecciones originadas en la comunidad.

Para poder identificar cepas *staphylococcus aureus* resistentes a meticilina se utilizo la técnica de difusión en agar Mueller Hinton y discos de cefoxitina 30µg, se

tomaron estándares y técnica de medición de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁷.

Este tipo de técnica en Agar Mueller Hinton que es un medio utilizado para realizar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en microorganismos aeróbicos por el método de Kirby-Bauer. Este medio también es conocido como Agar M-H. Bauer, Kirby, Sherris y Tuck recomendaron el Agar de Mueller Hinton para llevar a cabo las pruebas de susceptibilidad a antibióticos, utilizando un solo disco impregnado con una alta concentración de un antimicrobiano. El Agar Mueller Hinton cumple con los requerimientos de la Organización Mundial de la Salud y está especificado en la FDA. Este medio es el seleccionado por CLSI antes llamado National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) para realizar las pruebas de susceptibilidad, por su alta reproducibilidad, su bajo contenido de sustancias inhibitoras y el crecimiento satisfactorio que presentan la mayoría de los patógenos. Con este medio se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios sobre susceptibilidad antimicrobiana. En este medio la infusión de carne y la peptona de caseína proveen la fuente de nitrógeno, vitaminas, carbón y aminoácidos. El almidón es agregado para absorber cualquier metabolito tóxico y el agar es adicionado como agente solidificante⁸.

Se utilizó un disco de Cefoxitina para la detección de SAMR este disco de antimicrobiano se usó por primera vez el año 2001 por Mougeot, la cefoxitina una cefalosporina de segunda generación con actividad bactericida sobre numerosos microorganismos grampositivos y gramnegativos especialmente bacterias anaerobias (Bacteroides). Su acción antibacteriana se debe a la inhibición de la síntesis de la pared celular, es resistente a una gran variedad de betalactamasas y cefalosporinasas⁹.

Se observó en diferentes ensayos clínicos posteriores al estudio realizado Mougeot, la utilidad microbiológica de esta cefalosporina, para correlacionar la presencia del gen Mec-A mediante reacción en cadena de la polimerasa con la técnica de difusión de disco en agar Mueller Hinton utilizando 30µg de cefoxitina^(10,11).

En base a las primeras investigaciones realizadas, una serie de estudios se desarrollaron, comprobando la elevada sensibilidad y especificidad de esta técnica, hasta un 94.4% y 95.8% respectivamente comparada con la reacción en cadena de la polimerasa, para detectar cepas de SAMR y por lo tanto portadores del gen Mec-A. Siendo la prueba de difusión de disco con cefoxitina la técnica más sencilla y económica^{12,13}.

En el año 2008 el CLSI en su documento Performance Standard for antimicrobial susceptibility testing desarrolla los estándares para la interpretación de la prueba de difusión con disco de cefoxitina. Ya con criterios establecidos para el desarrollo del test, se realiza la presente investigación.

Definición taxonómica.

Las especies del genero *Staphylococcus* son cocos gram positivos que mide entre 0.5 y 1 micra y que pueden aparecer formando racimos irregulares o aparecer de manera única, en parejas, tétradas o cadenas cortas. El nombre actual data de 1883 cuando Ogston utilizo por primera vez el nombre de *Staphylococcus*, que deriva del griego staphylé que significa racimo de uvas. Son microorganismos no móviles, no formadores de esporas y generalmente sin capsula con reacción catalasa positiva. Muchas especies son anaerobios facultativos. El género *Staphylococcus* contiene 32 especies, 16 de las cuales han sido encontradas en humanos. En ausencia de factores predisponentes del huésped como inmunosupresión o cuerpos extraños, solo algunas de ellas son patógenas. Las más agresivas incluirían a *S. aureus* y *S. lugdunensis* en el niño, *Staphylococcus* es un colonizador de la piel y mucosas de prácticamente todos los animales. En los seres humanos tiene especial predilección por las fosas nasales, especialmente en adultos, pudiendo demostrarse hasta en el 40%, tanto en población comunitaria como hospitalaria¹⁴.

Staphylococcus aureus causa infecciones supuradas, localizadas o invasoras de muy diversa índole y también tres síndromes mediados por toxinas: el de choque tóxico, el de dermatitis exfoliativa neonatal o ~~de~~ la piel escaldada+y la intoxicación por alimentos. Las infecciones Localizadas comprenden hordeola, furúnculos, ántrax,

impétigo (ampollar y no ampollar), paroniquia, ectima, celulitis, parotiditis, linfadenitis e infecciones de heridas. *Staphylococcus aureus* causa también infecciones por cuerpo extraño que incluyen las que surgen con catéteres intravasculares o injertos, marcapasos, catéteres peritoneales, derivaciones de líquido cefalorraquídeo y prótesis articulares, y pudiera vincularse con bacteriemia. Este último cuadro puede ser complicado por septicemia, endocarditis, pericarditis, neumonía, empiema pleural, abscesos en músculos o vísceras, artritis, osteomielitis, tromboflebitis séptica de grandes vasos u otros focos de infección. La meningitis es rara. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* pueden ser fulminantes y muy a menudo se acompañan de focos metastásicos, abscesos e infección por cuerpos extraños. Las infecciones mencionadas suelen obligar a administrar antimicrobianos por largo tiempo, a practicar drenaje de abscesos y extraer cuerpos extraños para lograr la cura¹⁵.

El llamado síndrome exfoliativo neonatal o de piel escaldada por estafilococos es un trastorno mediado por la toxina de dicho microorganismo al circular las toxinas exfoliativas A y B. Las manifestaciones del síndrome dependen de la edad e incluyen enfermedad de Ritter (exfoliación generalizada) en el neonato, una erupción escarlatiniforme dolorosa e impétigo ampollar localizado en niños de mayor edad, y una combinación del cuadro mencionado con desprendimiento de escamas blancas/pardas de toda la piel, en particular la de la cara y el cuello, en lactantes de mayor edad y niños preambulatorios. El signo patognomónico es el desprendimiento del estrato granuloso de la epidermis, mediado por toxinas. El trastorno cura sin dejar cicatrices. La bacteriemia es rara pero a veces con la exfoliación extensa pueden surgir deshidratación e infecciones sobreañadidas¹⁶.

Mecanismos de resistencia en *Staphylococcus aureus*

S.aureus ha sabido adaptarse con extraordinario éxito a las circunstancias adversas creadas por los antimicrobianos. Los procesos de adaptación más espectaculares lo constituyen los mecanismos de resistencia a los antibióticos β -lactámicos, en particular el de la resistencia a la meticilina. Recientemente, se han descrito aislamientos con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos, considerados

como fármacos de elección en el tratamiento de las infecciones producidas por *S. aureus* resistente a la meticilina.

La importante trascendencia clínica de este microorganismo y de sus mecanismos de resistencia hace imprescindible la puesta a punto de técnicas adecuadas de detección e identificación en el laboratorio que faciliten la implantación de medidas de control epidemiológico que impidan su diseminación.

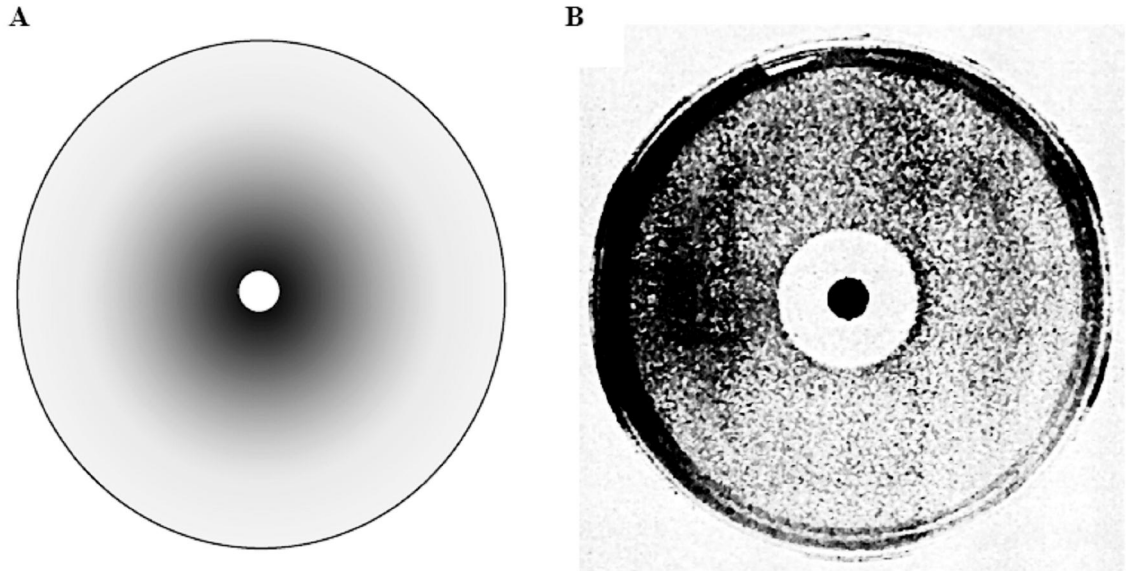
Staphylococcus aureus resistente a la meticilina.

La infección producida por SARM constituye un grave problema por la limitación de las opciones terapéuticas que conlleva. La naturaleza heterogénea de la expresión del gen *mecA*, determinante genético responsable de la producción de la PBP2a que condiciona la resistencia a la meticilina, implica que la mayoría de los métodos descritos para su detección recurran a modificar las condiciones del cultivo para facilitar la expresión de este mecanismo de resistencia. Se reduce la temperatura de incubación de 37°C a 30-35°C, se aporta Cloruro de sodio a los medios de cultivo o se prolonga de 18 a 24h los tiempos de incubación¹⁷.

Casi todas las técnicas se aplican a colonias de *S. aureus* previamente aisladas de cultivos convencionales y sólo unos pocos plantean la detección e identificación directa a partir de las muestras obtenidas a los pacientes.

El método de detección se realiza con una suspensión de *staphylococcus aureus* se inocula sobre la superficie de una placa de agar Mueller-Hinton. Posteriormente se colocan sobre la superficie del agar discos de papel de filtro impregnados cefoxitina 30 µg de agente antimicrobiano. Luego del período de incubación se mide el diámetro de la zona de inhibición alrededor de los discos. El tamaño de la zona de inhibición es inversamente proporcional a la concentración inhibitoria mínima (MIC) de la bacteria¹⁸.

Figura 1.



Principio de la técnica de difusión con disco en agar. La concentración del antibiótico decrece conforme mayor sea la distancia desde el borde del disco (A). En el área en donde la concentración del antibiótico sea insuficiente para inhibir el crecimiento, se observará un margen a partir del cual ocurrirá un crecimiento confluyente (B).

En base a estos principios se determinó que el disco de cefoxitina se puede utilizar para predecir la presencia de SAMR mediada por gen *mec-A*. El resultado de utilizar 30 μg de cefoxitina tiene mayor sensibilidad y especificidad para *S.aureus* que el disco de oxacilina. Fenotípicamente halo menor de <21 mm. Se considera como resistente¹⁹.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

OBJETIVO GENERAL.

Describir la distribución y prevalencia de cepas SAMR, mediante la técnica de halo de inhibición del sensidisco de cefoxitina, en muestras biológicas de pacientes hospitalizados en el HIES, 2010-2011.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Caracterizar las características clínicas y epidemiológicas de las cepas SAMR.
2. Emitir recomendaciones técnicas para el control y prevención de cepas SAMR.

HIPÓTESIS.

En diferentes investigaciones se ha aislado *Staphylococcus aureus* y se observa una prevalencia variable, la información producto de sistemas de vigilancia de cepas resistentes a meticilina en diferentes estudios multicentricos varía de 32.9% a un 40%. El Instituto nacional de Sistemas de vigilancia de las infecciones nosocomiales en Estados Unidos de Norte América realizo un informe a partir de enero 1992 hasta junio de 2001 y declaró que más del 55% de la S. cepas de *Staphylococcus* fueron resistentes a la meticilina, en base a estas publicaciones se espera encontrar una prevalencia similar a lo reportado.²⁰

JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION

El objetivo de investigación es describir los principales factores asociados a una infección por SAMR, su distribución y su prevalencia local. Debemos de conocer y estudiar de forma integral las características microbiológicas de los diferentes agentes patógenos, al tener un mayor conocimiento sobre determinada bacteria se pueden desarrollar estrategias específicas de prevención y tratamiento para obtener una atención de calidad a favor del paciente.

Entre los microorganismos más importantes causantes de infección, las producidas por SAMR muestran elevada prevalencia en los diferentes estudios realizados en Unidades de cuidados intensivos (UCIP) ²¹, y recientemente últimas investigaciones observan un alto porcentaje de cepas en aislamientos comunitarios. Este agente patógeno se posiciona dentro de las tres primeras causas de infecciones nosocomiales en diferentes investigaciones y el primer lugar como causa directa de una infección nosocomial por un gram positivo.²²

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, no se cuenta con un estudio que nos demuestre la prevalencia de cepas SAMR, así como su distribución epidemiológica por tal motivo es la relevancia de esta investigación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Se realizó un estudio transversal retrospectivo, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora del periodo primero de febrero 2010 al 31 de enero del 2011, se tomaron como sujeto de estudio aquellos pacientes desde recién nacidos hasta los 18 años de edad que presentaron un hemocultivo positivo para *staphylococcus aureus*, posteriormente se realizo el análisis de la bacteria resistente a meticilina, mediante el método de difusión con discos de cefoxitina, se observo evolución epidemiológica y clínica de estas cepas.

Sitio de estudio: Hospital Infantil del estado de Sonora, archivo clínico, laboratorio bacteriológico.

Tipo de muestra es probabilística aleatoria simple, nivel confianza 95%, margen error 5%, marco maestral 12000 cultivos, distribución de la respuesta 1.65%.

Tamaño de muestra: 58 cultivos resultaron meticilino-resistentes de los cuales se excluyeron 18 y se tomo un segundo grupo formado por *Staphylococcus aureus* meticilo sensible de forma aleatoria, se comparo las diferentes variables obtenidas.

Fuente de datos: Expediente clínico, Laboratorio clínico HIES.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años de edad que presentaron al menos un cultivo positivo para *staphylococcus aureus* desde el 1 de febrero del 2010 al 31 de enero de 2011, en los diferentes servicios del Hospital Infantil del Estado de Sonora. Si el paciente presento más de dos cultivos positivos se considero dentro del estudio el primero. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaran un hemocultivo positivo pero no se encontraba expediente o se encontraba incompleto y no era posible alcanzar diferentes objetivos de este estudio.

VARIABLES.

VARIABLE DEPENDIENTE.

VARIABLES dependientes será la prevalencia y distribución de SAMR en el hospital infantil del estado de Sonora, así como morbilidad asociada, procedimientos invasivos, y mortalidad.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

Las diferentes variables Independientes se tomaron de los expedientes clínicos del Hospital Infantil del Estado de Sonora, comprenden edad, sexo, servicio, enfermedad de base, si el origen de la muestra es hospitalaria o ambulatoria, días de estancia, evolución clínica, antibióticos utilizados, origen de los aislamientos del microorganismo, y diagnóstico de egreso.

Datos generales del paciente: dentro de este apartado se incluía edad, sexo de paciente, el servicio donde se obtuvo el hemocultivo. Fecha de ingreso al hospital, fecha de detección de SAMR, días de estancia intrahospitalaria y sitio de aislamiento.

Análisis del proceso infeccioso ocurrido en este intervalo de tiempo, desde el primer hemocultivo positivo para SAMR como días de estancia intrahospitalaria hasta su detección, antibiótico utilizado, evolución de la bacteriemia por SAMR.

Se analizó el impacto de la desnutrición en el paciente con SAMR, se formaron cuatro grupos aquellos sin desnutrición, con desnutrición de 1° grado peso esperado para la edad presente un déficit mayor del 15%, desnutrición de 2° grado peso esperado para la edad con un déficit mayor de 25% y desnutrición de 3° grado con un déficit mayor del 40% del esperado para la edad^{23,24}.

Se investigó si el paciente estaba recibiendo tratamiento inmunosupresor que haya coadyuvado como causa indirecta para una infección por *staphylococcus aureus*.

Así como el número de invasiones en el paciente en sitios anatómicos considerados estériles, en el estudio Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance (SCOPE), llevado a cabo en 49 hospitales norteamericanos, se detectaron durante los 7 años de seguimiento un total de 24.179 casos de bacteriemia nosocomial, lo que represento un total de 60 casos por cada 100.000 admisiones hospitalarias. De estas infecciones el 51% ocurrieron en las Unidades de Cuidados Intensivos. En estas unidades, los dispositivos intravasculares fueron los factores predisponentes más frecuentes; un 72% de los pacientes era portador de un catéter venoso central.

Metodología de recogida de la información.

Para la obtención de los datos se realizó una revisión sistemática del expediente clínico, y de la red de información del Servicio de Microbiología del Hospital Infantil del estado de Sonora. Se documento numero de invasiones que del paciente al momento del diagnostico de presentar bacteriemia por *staphylococcus aureus*, se considero catéter central, catéter corto, catéter percutáneo, catéter umbilical, sello pleural, sonda urinaria, intubación endotraqueal, colocación de penrose, estomas gastrointestinales, sonda oro gástrica. Se recabo la información en hoja de cálculo utilizando Microsoft Excel 2007 para su captura.

Microbiología.

Se obtuvieron de la red informática del Servicio de Microbiología los datos concernientes a los hemocultivos extraídos durante la estancia. Las muestras de sangre fueron inoculadas y procesadas en un sistema automático de hemocultivo (BacT/Alert). Para la identificación y los test de susceptibilidad se utilizaron medios convencionales. La sensibilidad a meticilina se determinó mediante pruebas de difusión con discos de cefoxitina de 30 g, en agar de Müller Hinton (MHA) con incubación a 37 °C durante 24 h. La detección de halos menores de 21 mm se consideró como resistencia y fue medida por un solo observador capacitado.

RESULTADOS

Las muestras biológicas fueron obtenidas de los diferentes servicios en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, se tomaron 2 grupos de estudio, aquellos que resultaron meticilo- resistente, contra aquellos meticilo-sensibles. Se obtuvieron un total de 193 muestras para *Staphylococcus aureus*, de las cuales 58 muestras resultaron meticilo-resistente, siendo un porcentaje 30.05%. De estos se excluyeron 18 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión a la investigación. Finalmente se incluyeron un grupo de 40 pacientes considerados SAMR y 40 pacientes *staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM).

En relación a las características socio-demográficas, la distribución de cepas SAMR vs SAMS por sexo o grupo de edad, no muestran diferencia (ver tabla 1).

Tabla 1. Características socio-demográficas seleccionadas de los sujetos de estudio. 2010-2011

Variable	Grupo de estudio N (%)		p ^{1/}
	SAMR(n=40)	SAMS (n=40)	
Sexo			
Masculino	22 (55.00)	23 (57.5)	0.051
Femenino	18 (45.00)	17 (42.5)	
Grupo de edad.			
1-28 días.	7 (17.5)	14(35.00)	0.3218
29 días- 6 meses	18(45.00)	6 (15.00)	
> 6 meses - < 1 año.	4 (10.00)	5(12.50)	
1 año- 5 años	7 (17.5)	3 (7.5)	
> 5 años - < 10 años	2(5.00)	7 (17.50)	
>10 años- <18 años.	2 (5.00)	5 (12.5)	

1/ Basado en una prueba multinomial de chi-cuadrada para diferencia de proporciones

SAMR: Staphylococcus aureus meticilino-resistente.

SAMS: Staphylococcus aureus meticilino-sensible.

La distribución de los cultivos positivos en los campos clínicos para SAMR se obtuvo un mayor porcentaje de cepas en la unidad de cuidados intensivos neonatal y pediátrico (ver tabla 2).

Tabla 2. Características por servicio clínico de los sujetos de estudio.

Variable	Grupo de estudio N (%)		P ^{1/**}
	SAMR (n= 40)	SAMS (n= 40)	
Servicio			
Consulta externa	3 (7.5)	4 (10.00)	0.3669**
Urgencias	3 (7.5)	1 (2.5.00)	
Infectología	4 (10.00)	6 (15.00)	
Cirugía	3 (7.5)	3 (7.5)	
Medicina Interna	5 (12.5)	8 (20.00)	
Neonatología	17 (42.5)	18 (45.00)	
Oncología	0 (0.00)	0 (0.00)	
UCIP	5(12.5)	0 (0.00)	

basado en una prueba de T students para diferencia de dos medias

** Estadísticamente significativo

SAMR: Staphylococcus aureus metilino-resistente.

SAMS: Staphylococcus aureus metilino-sensible.

Los principales sitios de aislamiento de la bacteria, fueron en hemocultivo y catéter central, la estancia intrahospitalaria más frecuente fue > 7 días. (ver tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas seleccionadas de los sujetos de estudio. 2010- 2011

Variable	Grupo de estudio N (%)		p ^{1/}	TOTAL	p ^{1/}		
	SAMR (N= 40)	SAMS (N= 40)					
Sitio aislamiento cultivo							
Hemocultivo	14 (35.00)	13 (32.5)	0.2914	27 (33.75)	< 0.000**		
Urocultivo	1 (2.5)	4 (10.00)		5 (6.25)			
Secreción	5 (12.5)	9 (22.5.00)		14 (17.5)			
Líquido Cefalorraquídeo	2 (5.00)	0 (0.00)		2 (2.50)			
Catéter central	11(27.5)	8 (20.00)		19 (23.75)			
Exudado Faríngeo	4 (10.00)	6 (15.00)		10 (12.5)			
Cánula endotraqueal	3 (7.5)	0 (0.00)		3 (3.75)			
Estancia Intrahospitalaria							
Estancia < 7 días	10 (25.00)	5 (12.50)		0.2914		15 (18.75)	< 0.000**
Estancia >7 días	27 (67.5)	31 (77.5)	58 (72.5)				
Ambulatorio	3 (7.5)	4 (10.00)	7 (8.75)				

1/ Basado en una prueba multinomial de chi-cuadrada para diferencia de proporciones

** Basado en una prueba de chi-cuadrada para diferencia de proporciones de dos muestras independientes

En cuanto al tratamiento antibiótico, el utilizado al momento de recibir el resultado del cultivo, el más frecuente fue Vancomicina en un 52.5%, otros tratamientos utilizaron la clindamicina, linezolid y la asociación de ampicilina- amikacina, sin embargo hay que aclarar que estos pacientes fallecieron antes de conocer el resultado microbiológico.

Para el análisis de las características clínicas y epidemiológicas de la mortalidad se desarrollaron variables dicotómicas, la edad se dividió en menores de seis meses y mayores de seis meses, la comorbilidad se agrupó en pacientes que presentaran a su ingreso más de dos diagnósticos, resultando relevante para pacientes con déficit nutricional, así como en aquellos donde se obtuvo un SAMR. (ver tabla 4).

Tabla 4. Características clínicas y epidemiológicas mortalidad en pacientes con *Staphylococcus aureus*.

Variable	Grupo de estudio N (%)	
	RM	p 1/
EDAD < 6 meses.	0.51	0.3518
SEXO	2	0.3111
> 2 INVASIONES	9.24	0.0443
COMORBILIDAD	1.5	0.5565
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	0.77	0.5906
ESTANCIA EN UCIP	0.02	0.0000 **
> 36 DÍAS DE ESTANCIA	1.57	0.5
ALGUN GRADO DE DESNUTRICION	37.47	0.0001**
SAMR	0.4	0.0008**

P1/ Basado en una prueba de mantel haenzel < 0.05 estadísticamente significativo.

Tabla 5. Mortalidad pacientes con *Staphylococcus aureus*

Variable	Grupo de estudio N (%)		
	SAMR(n=40)	SAMS (n=40)	
Vivo	30 (75.00)	40 (100.00)	0.0007
Muerto	10 (25.00)	0 (0.00)	
total	40 (100.00)	40 (100.00)	

La mortalidad global en nuestros grupos de estudio tubo una diferencia notable en pacientes que presentaron SAMR fue de un 25%, pacientes con cultivos para SAMS no se presento ninguna defunción (tabla 5).

En el análisis en la regresión logística para mortalidad, se tomaron las siguientes variables, sexo, comorbilidad a su ingreso, la estancia en cuidados intensivos pediátricos , presentar más de 36 días (siendo esta la media de estancia hospitalaria), además aquellos sujetos que se le realizó más de dos procedimientos invasivos (Ver tabla 6).

Tabla 6. Factores predictores de mortalidad en infecciones SAMR, sujetos de estudio. HIES, 2010-2011
Resultados de la regresión lineal logística

Variable	Coefficiente β	RM	Error Estándar	95% IC	P
Sexo femenino	-1.69	0.18	1.56	0.0086-3.9308	0.07
> 2 diagnósticos a su ingreso	0.30	1.35	1.73	0.0453-40.5166	0.7634
Estancia en UCIN	3.90	49.89	1.98	1.0273-2423.1003	0.00254**
Presentar algún grado de desnutrición	-11.35	0.001	2.14	.00000-.00079	0.00197**
> 36 días de estancia intrahospitalaria	1.71	5.57	1.15	0.5743-54.1534	0.11851
> 2 invasiones	-0.42	0.65	2.14	0.0009-43.9813	0.9983

** Estadísticamente significativo (<0.05)

DISCUSION

El uso de la técnica de difusión con cefoxitina es una prueba muy sensible y específica^{26,27}. La sensibilidad de esta prueba contrastada con PCR es de un 95. 100% y especificidad del 98. 100%^{28,29}. Al utilizar el disco de cefoxitina, esta prueba nos permite identificar a las cepas portadoras del gen *meca*, que es el principal mecanismo de resistencia bacteriana frente a meticilina por *Staphylococcus aureus*.

En nuestro estudio se desarrollo esta técnica de identificación de cepas SAMR, y se analizo el comportamiento clínico de los pacientes infectados con estas cepas, al analizar las variables siguientes; sexo, edad promedio al adquirir la infección, no mostrando un valor significativo. El servicio que presento mas cultivos positivos para *S. aureus* meticilino resistente fue en terapia intensiva neonatal y el servicio de infectología, consideramos esto congruente ya que en el servicio de terapia intensiva se observa un incremento en la invasión del paciente, sin embargo esta es considerada necesaria para preservar la vida y la función del paciente. Datos del National Nosocomial Infections Surveillance System entre 1987 y 1997 en las unidades de cuidados intensivos muestran un incremento del 20 al 45% la prevalencia de SAMR, convirtiéndose la estancia en unidad de cuidados intensivos un factor de riesgo para adquirir la bacteria SAMR³⁰.

Nuestro trabajo detecto 30.05% de cepas SAMR, esta prevalencia es menor a lo reportado en otros trabajos,²⁰ sin embargo no deja de reflejar la realidad de nuestra institución siendo esta información importante para el manejo de los pacientes y por supuesto debe de continuarse con la vigilancia activa, para considerar cambios substanciales en la terapéutica de estos procesos infecciosos.

Las muestras que más frecuentemente desarrollaron un aislamiento bacteriano fueron; hemocultivos y cultivos de catéter central. Nuestro estudio mostro al igual que otros que la presencia de un catéter venoso central se considera como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de bacteriemia por *S.aureus*³¹. En nuestro trabajo se muestra un incremento de aislamiento de SAMR en aquellos pacientes portadores de catéter central, como lo demuestran esta correlación entre bacteriemia por staphylococcus aureus y numero procedimientos invasivos, sugiere

bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y número procedimientos invasivos, este hallazgo sugiere un incremento en el riesgo de mortalidad, siendo necesario realizar estudios que comprendan un periodo de tiempo más prolongado y un tamaño de muestra mayor. Es importante informar que el 10% de aislamientos de SAMR fueron adquiridos en la comunidad, es decir en pacientes ambulatorios, en pacientes a quienes se les realizó exudado faríngeo, de estos 2 pacientes no acudieron a cita de control y no se dio seguimiento. La prevalencia de SAMR comunitarios también ha incrementado en la última década. A pesar de que la gran mayoría de los casos de SAMR de la comunidad tienen como principal factor de riesgo el contacto previo con una institución sanitaria, existen casos esporádicos en los que no presentan contacto con una institución sanitaria³².

La estancia intrahospitalaria prolongada fue uno de los factores de riesgo para la colonización por *S. aureus*, el 67.5% de pacientes con estancia mayor de 7 días que adquirieron una infección por SAMR. Esto también es reportado en algunos estudios, donde se muestra que periodos de hospitalización superiores a los 14 días, incrementan el riesgo de adquirir una infección por SAMR³³.

Tratamiento antimicrobiano más utilizado en los pacientes con SAMR fueron los glucopéptidos como vancomicina en un 52.5%, manteniendo una sensibilidad a vancomicina en un 100%, otro tipo de antibióticos utilizados en un menor porcentaje son linezolid y clindamicina, solo 4 fueron tratados con asociación de ampicilina y amikacina, estos pacientes fallecieron antes de conocer el desarrollo del cultivo. En relación a los pacientes sensibles a meticilina el tratamiento se basó principalmente en dicloxacilina se utilizó en un 50% en cepas aisladas, en base a estos resultados el uso de antimicrobiano fue congruente con la sensibilidad del *Staphylococcus* aislado, estudios previos, informan que el tratamiento inadecuado para SAMR, incrementa el riesgo de mortalidad.³⁴

La valoración del estado de nutrición en el paciente con *Staphylococcus aureus* fue una variable fundamental ya que el 55% de los pacientes con algún grado de desnutrición presentaron cultivo de SARM, al analizar la información obtenida mediante regresión logística de las variables implicadas en este estudio se obtiene

un valor de $p < 0.05$, para riesgo de mortalidad, tomando las variables de estancia intrahospitalaria en UCIP y presentar algún grado de desnutrición, se muestra un intervalo de confianza amplio en estas variables, en base a esto los resultados obtenidos de este estudio sugieren que el riesgo de mortalidad es mayor cuando se presentan estas condiciones clínicas, pero es necesario un estudio con un mayor número de muestra y tiempo, o realizar estudios multicentricos para obtener resultados más confiables.

La mortalidad en pacientes con SAMR fue de un 25% los pacientes con staphylococcus aureus sensible a meticilina no presentaron defunción en el periodo de estudio lo que se describe en otras publicaciones³⁵.

CONCLUSIONES

- la metodología empleada en la detección de bacterias SAMR con disco de cefoxitina, es un método eficaz y sensible.
- La prevalencia de cepas SAMR en el Hospital Infantil del Estado de Sonora es del 30.05%, siendo esta cifra menor a lo reportado en la literatura.
- La mortalidad en pacientes con SAMR fue del 25%.
- El servicio con mayor porcentaje de cepas SAMR fue neonatología con un 42.5%, asociado a su inmadurez inmunológica y multiinvasión
- El factor de riesgo más importante fue la invasión, ya que el 25% de los aislamientos de SAMR se asocio a la presencia de catéter venoso central.
- Es importante la asociación de pacientes desnutridos y estancia hospitalaria prolongada en unidades de cuidados intensivos neonatales ya incrementan la mortalidad en pacientes con SAMR.
- Es necesario realizar estudios con una muestra más amplia o estudios multicentricos para demostrar claramente estos factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con SAMR.

RECOMENDACIONES

- Se debe de continuar la vigilancia epidemiológica de bacterias SAMR, para observar su comportamiento.
- Conocer la microbiología local es fundamental para tratamiento adecuado y oportuno, por lo cual se debe de realizar análisis clínico y epidemiológico de las principales bacterias causantes de infecciones nosocomiales.
- Se deben de crear estrategias para disminuir la incidencia de SAMR en unidad de cuidados intensivos neonatales.
- El paciente hospitalizado con algún grado de desnutrición presenta una condición especial para su tratamiento.
- Realizar estudios clínicos de SAMR con una mayor muestra y un intervalo de tiempo mayor, para obtener información confiable.
- Continuar realizando esfuerzos para disminuir las infecciones nosocomiales y mecanismos de vigilancia epidemiológica adecuados son prioridad en nuestras unidades hospitalarias.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-Capriotti T. Supermicrobios resistentes crean la necesidad de nuevos antibióticos. *Dermatology and surgery*. 2007; 19(1):65-70.
2. Felten A, Grandry B, Lagrange PH, Casin I. Evaluation of three techniques for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a disk diffusion method with ceftiofur and moxalactam, the Vitek 2 system, and the MRSA-Screen latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 2002;40:2766-71.
3. Skov R, Smyth R, Clausen M, Larsen AR, Frimodt-Møller N, Olson-Liljequist B et al. Evaluation of a ceftiofur 30 µg disc on Iso-Sensitest agar for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:204-7.
- 4.- Haessler S, Mackenzie T. Long-term outcome following infection with methicillin-resistant or methicillin-susceptible *staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*, 2008;69:39-45.
- 5.- Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003;168:77-84.
- 6.- Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:31-5.
- 7.- CLSI. Performance Standard for antimicrobial susceptibility testing; Eighteen Informational supplement, 2008. CLSI document M100-S18.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1993. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, PA.

9. Martinusen S, Chen D, Frighetto L y cols. Comparison of cefoxitina and ceftizoxime in a hospital therapeutic interchange program. *Can Med Assoc J* 1993; 148:1161-1169.

10.- Felten A, Grandry B, Lagrange PH, Casin I. Evaluation of three techniques for detection of low-level methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a disk diffusion method with cefoxitin and moxalactam, the Vitek 2 system, and the MRSA-Screen latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 2002;40:2766-71.

11.- Witte W, Pasemann B, Cuny C. Detection of low-level oxacillin resistance in *mecA*-positive *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:408-12.

12.- Kelly Bennett and Susan E. Sharp. Differentiation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* from Blood Cultures by Use of a Direct Cefoxitin Disk Diffusion Test. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Nov. 2008; p:3836-3838.

13.- Boutiba-Ben Boubaker, I., Ben Abbes, R., Ben Abdallah, H., Mamlouk, K., Mahjoubi, F., Kammoun, A., Hammami, A. & Ben, R. S. (2004a). Evaluation of a cefoxitin disk diffusion test for the routine detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 10, 762-765.

14. Bearman G, Edmond M. *Staphylococcus aureus*. In : Wenzel, Brewer, Butzler. Editors. *A guide to Infection control in the hospital*. 3 ed. Boston: ISID; 2004. pp: 204-208.

15. Correa H, Albornoz H, Medina J, Limongi G, Nadales P y grupo de estudio-multicéntrico. Simposio INBARCI (Infecciones Nosocomiales y bacterias resistentes en Cuidado Intensivo), V Jornadas Internacionales de Medicina Intensiva Infectología y Sepsis. Marzo 2004, Montevideo, Uruguay.

16.- Burnie J, Matthews R, Jiman-Fatami A, Gottardello P, Hodgetts S, D'arcy S. Analysis of 42 cases of septicemia caused by an epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evidence of resistance to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 684-689.

17 Bannerman TL. *Staphylococcus, micrococcus and other catalase positive cocci that grow aerobically*. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM Press, 2003. pp: 111-121.

RH (eds). Manual of clinical microbiology. 8th edition. American Society for Microbiology. Washington DC 2003. Pp 384-404.

18. Swenson JM, Lonsway D, McAllister S, Thompson A, Jevitt L, Zhu W, et al. Detection of *mecA*-mediated resistance using reference and commercial testing methods in a collection of *Staphylococcus aureus* expressing borderline oxacillin MICs. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58:33-9.

20.-Granados G, Londoño H, Vargas M, Arango J, Benítez F. Epidemiología de la bacteriemia asociada a catéteres endovasculares en 35 unidades de cuidados intensivos en Colombia (2007-2008). *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2009;9:36-42.

21. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-10.

22. Buescher ES. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:67. 70.

23. Gómez F, Ramos-Galván R y col. Mortality in second and third degree malnutrition. *J Tropical Pediatrics* 1956; 2: 77-73.

24.- Norma oficial mexicana nom-008-ssa2-1993, control de la nutrición, crecimiento y desarrollo del niño y del adolescente. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. Nutrition, growth and development surveillance for children and adolescents.

25.- Mougeot C, Guillaumat-Tailliet J, Libert JM. *Staphylococcus aureus*: nouvelle détection de la résistance intrinsèque par la méthode de diffusion. *Pathol Biol* 2001;49:199-204.

26.- Cauwelier B, Gordts B, Descheemaeker P, Van Landuyt H. Evaluation of a disk diffusion method with cefoxitin (30 g) for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:389-92.

27.-Swenson, J. M. & Tenover, F. C. (2005). Cefoxitin Disk Study Group. Results of disk diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of *mecA* in *Staphylococcus* spp. *J Clin Microbiol* 43, 3818. 3823.

28.-Flayhart, D., Hindler, J. F., Bruckner, D. A., Hall, G., Shrestha, R. K., Vogel, S. A., Richter, S. S., Howard, W., Walther, R. & Carroll, K. C. (2005). Multicenter evaluation of BBL CHROMagar MRSA medium for direct detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from surveillance cultures of the anterior nares. *J Clin Microbiol* 43, 5536. 5540.

29.- Skov, R., Smyth, R., Clausen, M., Larsen, A. R., Frimodt-Møller, N., Olsson-Liljequist, B. & Kahlmeter, G. (2003). Evaluation of a cefoxitina 30 mg disc on Iso-Sensitest agar for detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 52, 204. 207.

30.- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control* 2000;28(6):429-48.

31.-Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, et al. Risk factors for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1999;159(13):1437-44.

32 From the Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*--Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *Jama* 1999;282(12):1123-5.

33.- Boyce JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3(4):901-13.

34.- Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakih MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(3):181-5.

35.- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53-9.