

## **Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en niños en Bucaramanga Colombia**

### **Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en niños**

### **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children in Bucaramanga Colombia**

Luis Miguel Sosa Ávila<sup>1</sup>, Mayra Alejandra Machuca Pérez<sup>2</sup>, Carlos Arturo Sosa Ávila<sup>1</sup>, Clara Isabel González Rugeles<sup>2</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** La emergencia de infecciones, en niños, por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en comunidad (SAMR-AC) constituye un problema de salud pública en varios países del mundo, sin embargo, en nuestro país hay pocos reportes sobre las características clínicas, factores de riesgo y características moleculares. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo que comparó el comportamiento clínico y epidemiológico de las infecciones por *S. aureus* meticilino resistente y *S. aureus* meticilino sensible. Se detectaron los genes *mecA*, *lukS-PV* y *lukF-PV* por amplificación y se determinó la resistencia a antimicrobianos. **Resultados:** De las 39 infecciones por *S. aureus* entre enero de 2008 y junio de 2009, el 60% fueron por *S. aureus* meticilino resistente, con mayor proporción de lactantes y uso previo de antibióticos en el grupo meticilino resistente. Predominó la localización osteoarticular (54%) seguida de piel y tejidos blandos (41%). En los meticilino resistentes, el gen *mecA* y *lukS-PV* y *lukF-PV* se detectaron en el 93% y 86% respectivamente. En el grupo meticilino resistentes y leucocidina de Pantone Valentine positiva, fueron más frecuentes los abscesos subcutáneos, una mayor respuesta inflamatoria y susceptibilidad a la mayoría de los antibióticos. **Conclusión:** Reportamos la presencia de infecciones por SAMR – AC (LPV +, con susceptibilidad a la mayoría de los antibióticos) en nuestro medio, con abscesos como foco clínico predominante y una mayor respuesta inflamatoria. *Salud UIS 2010; 42: 248-255*

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, niño, infecciones comunitarias adquiridas

---

1. Grupo PAIDOS, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander, HUS, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander

2. Grupo de Inmunología y Epidemiología molecular, GIEM, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander

**Correspondencia:** Luis Miguel Sosa Ávila. MD, infectólogo pediatra. Grupo PAIDOS, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander, HUS, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Teléfono 57-7- 6322429; Telefax: 57-7-6322429, E-mail lumisosa@gmail.com

**Recibido:** 1 de diciembre de 2010 - **Aprobado:** 15 de diciembre de 2010

## ABSTRACT

**Introduction:** The emergence of the infection by community-acquired methicillin-resistant *S. aureus*, in children, is a public health problem in many countries of the world, however, in Colombia, local dates about the clinical features, risk factors and molecular characteristic are scarce. **Materials and methods:** This descriptive study compared the clinical and epidemiological behavior of infections by methicillin-resistant *S. aureus* and methicillin susceptible *S. aureus*. The gen *mecA* and *lukS-PV* y *lukF-PV* were detected by amplification and antibiotic sensitivity was determined. **Results:** From January 2008 to June de 2009, 39 infections caused by *S. aureus* were diagnosed, 60% by methicillin-resistant *S. aureus*. In the group methicillin-resistant, there were more proportion of infants and previous use of antibiotics. The most frequents location of the infection were: Osteoarticular (54%) and Skin and soft tissue (41%). The gen *mecA* and *lukS-PV* y *lukF-PV* were detected in 93% and 86% of the methicillin-resistant *S. aureus*. Soft tissue abscess, an inflammatory response enhanced and sensitivity to the most of the antibiotics were most frequent in the group methicillin-resistant and Pantón-Valentine leuococidin (PVL) positive. **Conclusions:** We report the presence of infections by MRSA – AC, PVL + and sensitivity to the most of antibiotics, in our media. The most frequent features are the presence of soft tissue abscesses and an inflammatory response enhanced. *Salud UIS* 2010; 42: 248-255

**Keywords:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, child, community-acquired infections

## INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* (SA) es agente frecuente de infección en pediatría, responsable de infecciones hospitalarias y comunitarias, con un espectro que va desde infecciones en piel y tejidos blandos hasta infecciones invasivas amenazantes para la vida.<sup>1,2,3</sup> La resistencia a la metilina es el resultado de la producción de una proteína alterada, de unión a la penicilina, conocida como PBP2a, la cual está codificada por el gen *mecA* y presenta una afinidad disminuida por la mayoría de los antibióticos beta-lactámicos. Este gen se localiza en el *cassette* cromosómico *SCCmec*<sup>4</sup>.

La emergencia del SA metilino resistente (SAMR) ha renovado la atención al SA, particularmente por el incremento de casos producidos por aislamientos de SAMR de adquisición comunitaria (SAMR-AC)<sup>2,5,6</sup>. Estos aislamientos de SAMR-AC se diferencian de los SAMR de tipo hospitalarios (SAMR-AH) por: 1) Ausencia de factores de riesgo relacionados con el cuidado de la salud, 2) Presencia de *SCCmec* tipo IV o V, 3) Conserva susceptibilidad a la mayoría de los antimicrobianos y 4) Presencia de la toxina leucocidina de Pantón Valentine (LPV) en el 95% de los aislamientos<sup>5</sup>.

En la literatura revisada existe controversia sobre si el comportamiento clínico de las infecciones por SAMR-AC es más agresivo o de peor pronóstico<sup>6,7</sup>. En Colombia, recientemente, se han reportado casos de infección por SAMR-AC<sup>8</sup>, sin embargo existen pocos datos a favor o en contra de esta controversia<sup>8</sup>.

Según las estadísticas del Hospital Universitario (HUS), en el servicio de Infectología pediátrica, SA es el microorganismo más frecuentemente aislado. En el HUS, en los últimos años, se han presentado aislamientos con SAMR en los que no se encuentran factores asociados al cuidado hospitalario. También se documentó la presencia de portadores nasales de SAMR con PBP2a en contactos de pacientes hospitalizados con enfermedad diseminada por SAMR, sin factores de riesgos asociados al cuidado nosocomial<sup>9</sup>.

Este estudio se realizó con el objetivo de confirmar la presencia de SAMR por métodos moleculares y comparar el comportamiento clínico-epidemiológico de las infecciones por SAMR y SA metilino sensible (SAMS).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo entre enero 2008 y junio de 2009 que incluyó niños entre 2 meses y 13 años hospitalizados en el servicio de Infectología pediátrica (SIP) del HUS. El HUS es un centro de tercer nivel de complejidad, que recibe pacientes de los departamentos del Nororiente de Colombia (Santander, Norte de Santander, Arauca, Sur del Departamento de Cesar y Bolívar), de nivel socioeconómico bajo y medio (estratos 0, 1, 2 3 del Sistema de Identificación de beneficiarios (SISBEN)). El SIP del HUS tiene una capacidad instalada de 11 camas.

Los niños con infección por SA, se detectaron mediante revisión de los resultados de microbiología. Los datos de las características demográficas (edad, sexo, procedencia y nivel socioeconómico), factores de riesgo para infección por SA y meticilino resistencia, las características clínicas y hallazgos de laboratorio (Número de leucocitos, polimorfonucleares neutrófilos –PMN–, Velocidad de sedimentación globular –VSG–, proteína C reactiva –PCR–), fueron tomados de la historia clínica.

SA se identificó por método automatizado (BD Phoenix<sup>TM</sup> 100, Estados Unidos). La susceptibilidad a los antimicrobianos se determinó mediante pruebas de difusión con disco siguiendo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* de los Estados Unidos<sup>10</sup>. La resistencia a meticilina se determinó por halos de inhibición < de 20 mm alrededor de un disco de oxacilina de 1 mg y de cefoxitina de 30 mg.

A partir de los aislamientos de SAMR se obtuvo DNA bacteriano por lisis enzimática utilizando lisozima (20mg/ml) y lisostafina (2 mg/ml) e incubación con proteinasa K (20mg/ml). El ADN fue recuperado por precipitación con isopropanol. Mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando los iniciadores de la (**Tabla 1**), se detectaron el gen *nuc*, que confirma SA<sup>11</sup>, el gen *mecA*, determinante de resistencia a meticilina<sup>12</sup> y los genes *lukF-PV/lukS-PV*, que codifican la toxina LPV<sup>13</sup>. Los amplificados fueron visualizados en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio. Como controles se utilizaron las cepas de referencia NRS 157 (A980592, SAMS) y NRS 100 (cepa COL, SAMR) suministradas por *Network on Antimicrobial Resistance in Staphylococcus aureus* (NARSA).

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.

**Tabla 1.** Metodología para la amplificación de los genes.

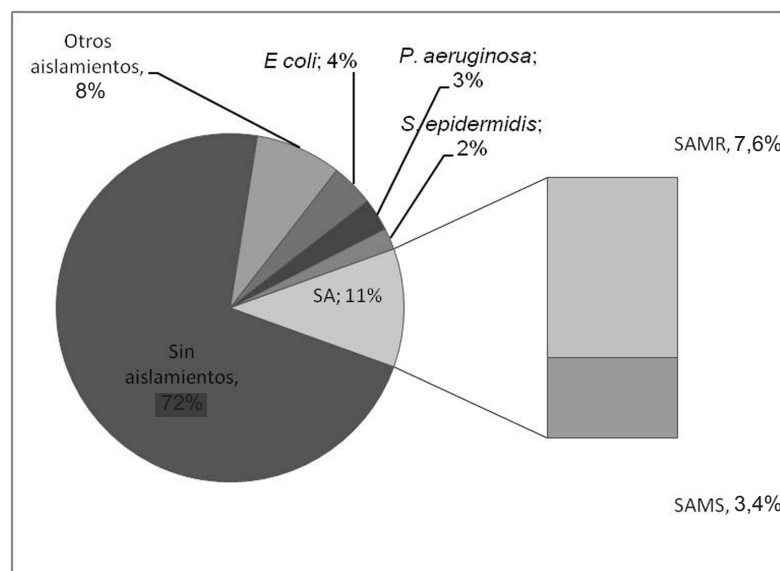
Gen	Iniciadores (5'- 3')	Control positivo	Tamaño del amplificado (pb)	Condiciones de la PCR	Referencia
<i>nuc</i>	nucA-1, 5'-GCGATTGATGGTGATACGGTI-3' nucA-2, 5'-AGCCAAGCCTTGACGAACTAA AGC-3'	NRS157	279	30 ciclos (1min a 94°C, 30 seg a 55°C 1 min a 72°C,)	Brakstad OG, 1992
<i>mecA</i>	mecA-2, 5'-AACGTTGTAACCACCCCAAGA-3' IS-2, 5'-TGAGGTTATTTCAGATATTTCGATGT-3'	NRS100	533	30 ciclos (1 min a 94°C, 1 min a 60°C 1 min a 72°C,)	Okuma K, 2002
<i>lukF- PV</i>	<i>luk-PV-1</i> , 5'-ATCATTAGGTAATAATGTCTGGACATGATCCA-3'	NRS157 y	433	30 ciclos (30 seg a 94°C, 30 seg a 55°C 1 min a 72°C,)	Lina G, 1999
<i>lukS- PV</i>	<i>luk-PV-2</i> , 5'-GCATCAASTGTATTGGATAGC AAAAGC-3'	NRS100			

## RESULTADOS

### Frecuencia, características demográficas y factores de riesgo

En el período de estudio, entre las 357 internaciones, se diagnosticaron 39 infecciones por SA (11% de las

internaciones), siendo el germen más frecuentemente aislado. (**Figura 1**). De estas infecciones, 27 fueron por SAMR (7,6%) y 12 (3,4%) por SAMS.



**Figura 1.** Aislamientos bacterianos en el servicio de Infectología pediátrica del Hospital Universitario de Santander, de enero 2007 a junio de 2009.

N= 357 internaciones. SA: Aislamientos de *S. aureus* SAMS: Aislamientos de *S. aureus* metilino sensible. SAMR: Aislamientos de *S. aureus* metilino resistente.

La edad promedio fue de 61 meses en el grupo SAMR y de 60 meses en el grupo SAMS ( $p=0,923$ ). En el grupo SAMR hubo mayor proporción de pacientes lactantes que en el

grupo SAMS ( $p=0,069$ ). No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo, grupos étnicos de los pacientes, lugar de procedencia y nivel socioeconómico (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Características demográficas y factores de riesgo de los pacientes con infección por SAMS y SAMR

Características Demográficas	SAMR n=27	SAMS n=12	P
<b>Sexo masculino</b>	14 (52%)	5 (42%)	0,556
Lactantes	8 (30%)	1 (8%)	
Preescolares	8 (30%)	8 (67%)	0,069
Escolares	8 (30%)	2 (17%)	
Adolescentes	3 (10%)	1 (8%)	
<b>Procedencia</b>			
Bucaramanga (y Área metropolitana)	16 (60%)	8 (67%)	
Otros municipios de Santander	2 (7%)	1 (8%)	0,934
Municipios de otros departamentos	9 (33%)	3 (25%)	
<b>Nivel Socioeconómico</b>			
Estrato 0 – 1	17 (63%)	9 (75%)	0,559
Estrato 2 – 3	10 (37%)	3 (25%)	
<b>Factores de Riesgo</b>			
Historia de infección en piel recurrente	4 (33%)	8 (30%)	0,885
Lesión en piel en últimas 2 semanas	6 (50%)	11 (41%)	0,590
Uso de antibióticos 3 meses previos	6 (50%)	5 (19%)	0,102
Antecedentes de dermatitis atópica	1 (%)	4 (15%)	0,968
Convivencia con trabajador de la salud	0	1 (4%)	---
Lesión previa en piel	11 (41%)	6 (50%)	0,590
Trauma en piel en el último mes	8 (30%)	4(33)	0,885

En relación con los factores de riesgo investigados se encontró una mayor frecuencia de uso previo de antibióticos en el grupo SAMR. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. (Tabla 2).

### Características clínicas y hallazgos de laboratorio

El grupo SAMR los síntomas estaban presentes promedio 8 días previos a la hospitalización, y 7 días en el grupo SAMS ( $p=0,619$ ). Todos los pacientes tuvieron

un foco clínico al momento de la hospitalización, predominaron las infecciones Osteoarticular (54%) y las infecciones de piel y tejidos blandos (41%). Los abscesos subcutáneos fueron más frecuentes en el grupo SAMR ( $p=0,000$ ). En el 40% de los pacientes con celulitis por SAMS se presentó progresión a absceso y en el 82% de los pacientes con celulitis por SAMR ( $p=0,275$ ). Se presentó un caso de neumonía multifocal en cada grupo y no se reportó empiemas pleurales en ninguno de los grupos. No se presentaron casos de mortalidad en ninguno de los dos grupos en el periodo de estudio (Tabla 3).

**Tabla 3.** Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con infección por SAMS y SAMR.

Características Clínicas	SAMS <sup>a</sup> n=12	SAMR <sup>b</sup> n=27	SAMR LPV(+) <sup>c</sup> n=12
Infección Osteoarticular	6 (50%)	15 (56%)	3 (25%)
Celulitis	5 (42%)	11 (41%)	5 (42%)
Abscesos subcutáneos	9 (75%)*	2 (7%)* <sup>‡</sup>	10 (83%) <sup>‡</sup>
Progresión de celulitis a absceso	2/5 (40%)	9/11 (82%)	11 (92%)
Neumonía	2 (17%)	1 (4%)	4 (33%)
<b>Hallazgos de Laboratorio</b>			
Leucocitos > 20000	4 (33%)	6 (22%) <sup>‡</sup>	9 (75%) <sup>‡</sup>
PMN <sup>(d)</sup> > 70%	4 (33%)*	11 (41%)* <sup>‡</sup>	9 (75%) <sup>‡</sup>
VSG <sup>(e)</sup> > 20 mm/hora	6 (50%)	20 (74%)	10 (83%)
PCR <sup>(f)</sup> > 96 mg	3 (25%)	14 (52%)	10 (83%)

<sup>a</sup>SAMS: Pacientes con infecciones por *S. aureus* meticilino sensible. <sup>b</sup>SAMR: Pacientes con infecciones por *S. aureus* meticilino resistente. <sup>c</sup>SAMR LPV (+): Pacientes con infecciones por *S. aureus* meticilino resistente portador de los genes *lukS*-PV y *lukF*-PV que codifican para la leucocidina de Pantón-Valentine. <sup>d</sup>PMN: Porcentaje de polimorfonucleares. <sup>e</sup>VSG: Velocidad de sedimentación globular. <sup>f</sup>PCR: proteína C reactiva. \* Existen diferencias estadísticamente significativas entre SAMR y SAMS. <sup>‡</sup>Existen diferencias estadísticamente significativas entre SAMR y SAMR LPV (+).

El promedio de leucocitos fue de 14933 x mm<sup>3</sup> (IC 95% 4300 – 26900), en el grupo SAMR y de 17920 (IC 95% 7900 – 36700) en el grupo SAMS. El promedio de PMN fue de 71% (IC 95% 18 – 91) en el grupo SAMR y de 64% (IC 95% 45 – 84) en el grupo SAMS. El promedio de VSG fue de 37 mm/hora (IC 95% 8 – 58%) en el grupo SAMR y de 42 mm/hora (IC 95% 19 – 60) en el grupo SAMS. La mayor proporción de de pacientes con VSG > 20 mm/hora, PMN > 70% ( $p=0,049$ ) y PCR > 96 mg se observó en el grupo SAMR (Tabla 3).

### Características moleculares

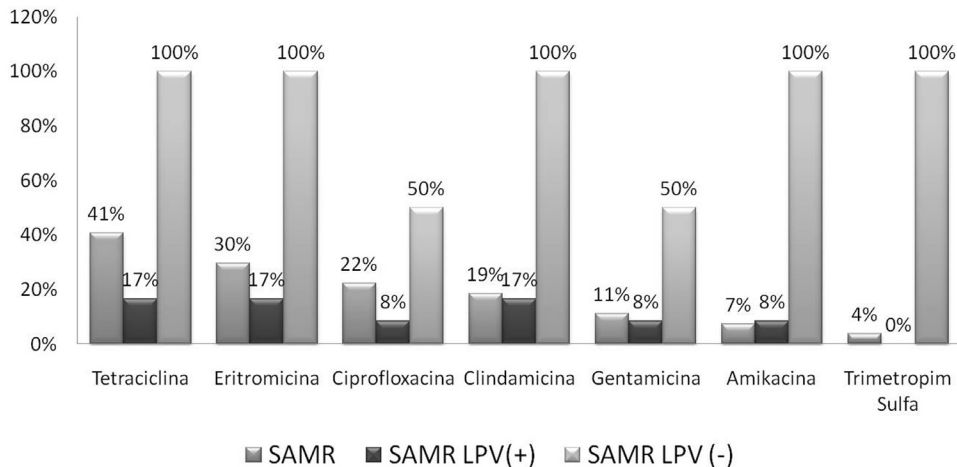
Se analizaron 15 aislamientos de SAMR para detección del gen *nuc*, *mecA* y *lukS*-PV y *lukF*-PV. Se detectó el gen *nuc* en 15/15, el gen *mecA* en 14/15 (93%) aislamientos SAMR analizados. El aislamiento *mecA*

(-) no portaba los genes que codifican para la LPV. En 12/14 (86%) aislamientos SAMR analizados, se detectaron genes de LPV.

La mayor proporción de pacientes con abscesos subcutáneos ( $p=0,00001$ ), neumonía, leucocitos > 20000 x mm<sup>3</sup> ( $p=0,005$ ), PMN > 70% ( $p=0,048$ ) y Proteína C reactiva > 96mg se encontró en el grupo SAMR LPV (+) al compararlo con el grupo SAMR (Tabla 3).

### Susceptibilidad a antimicrobianos

Se realizó antibiograma en la totalidad de los aislamientos. En el grupo SAMS, no hubo resistencia a ningún antimicrobiano. En el grupo SAMR no hubo resistencia a Rifampicina, vancomicina, linezolid. La proporción de aislamientos con resistencia a antimicrobianos se encuentra en la (Figura 2).



**Figura 2.** Proporción de resistencia a antimicrobianos entre los aislamientos SAMR, SAMR LPV (+) y SAMR LPV (-). Se analizaron 27 aislamientos SAMR, 12 aislamientos SAMR LPV(+), y 2 aislamientos SAMR LPV(-).

En el grupo SAMR LPV (+) se encontró que 75% (9/12) fueron resistente solamente a oxacilina, 1/12 presentó D-Test positivo (resistencia inducible a Clindamicina), 2/12 con resistencia a varios antimicrobianos. Los aislamientos SAMR LPV (-) fueron resistentes a por lo menos 6 antimicrobianos. (Figura 2).

## DISCUSIÓN

Desde su emergencia en la década de los ochenta<sup>14,16</sup>, SAMR-AC es un patógeno establecido en muchas partes del mundo<sup>2</sup>. En Colombia también se han hecho algunos reportes<sup>8</sup>. En este estudio se demuestra la presencia, en nuestro medio, de SAMR portador del gen *mecA*, *lukS-PV* y *lukF-PV* genes que codifican para la LPV, y susceptibilidad a la mayoría de los antibióticos, compatible con SAMR-AC.

El presente estudio realizado en un centro de referencia de alta complejidad, reporta una mayor proporción de aislamientos de SAMR que de SAMS (Razón 2.3:1), tal como lo reportan en Estados Unidos, Canadá, Brasil Uruguay, Taiwán, Italia<sup>17</sup>, Argentina<sup>18,19</sup>. En algunas áreas, el número de infecciones por SAMR se está incrementando, sin embargo este incremento puede deberse a la mayor sensibilidad del médico para solicitar cultivo y antibiograma en casos sospechosos<sup>2</sup>.

Los individuos de alto riesgo para infecciones por SAMR incluyen: niños, reclusos, deportistas, militares y personas institucionalizadas<sup>20</sup>. La historia natural

de la enfermedad estafilocócica sigue una secuencia de eventos que inicia con la colonización<sup>21</sup>, y esta por SAMR predispone a infecciones por MRSA<sup>22</sup>. La relación entre edad y colonización no está fuertemente establecida, pero se piensa que los niños de menor edad tienen más riesgo de colonización e infección que los niños mayores<sup>17</sup>. En nuestro estudio encontramos una mayor proporción de lactantes en el grupo de infecciones por SAMR.

Los factores de riesgo para colonización por SAMR son: hospitalización, internación en unidades de cuidados intensivos y procedimientos invasivos<sup>23</sup> y los factores de riesgo para infección por SAMR descritos son: colonización por SAMR, uso reciente de antibióticos, estancia en UCI, catéteres y heridas en piel<sup>24</sup>. En nuestro estudio se encontró una mayor proporción de pacientes con antecedente de uso previo de antibiótico en el grupo con infecciones por SAMR, sin diferencias estadísticamente significativas, tal vez por el número de pacientes estudiados.

La localización más frecuente de las infecciones por SAMR-AC es piel y partes blandas (hasta 90% de infecciones por SAMR-AC), seguidas por las infecciones osteoarticulares<sup>2</sup>. En el presente estudio se encontró una mayor proporción de infecciones osteoarticulares, debido tal vez a que la población de estudio fue tomada de un centro de referencia de alta complejidad. También se encontró una mayor proporción de abscesos subcutáneos y progresión de celulitis a abscesos, que pudiera estar relacionado con la presencia de LPV<sup>25-28</sup>. La detección de LPV también

se ha relacionado con neumonía complicada<sup>13,28,29</sup> y con una respuesta inflamatoria más intensa<sup>2,3</sup>, tal como se observó en este estudio.

Las opciones de tratamientos para pacientes pediátricos con infecciones graves con sospecha de bacteremia incluyen vancomicina; y para infecciones moderadas (infección de piel y tejidos blandos, infecciones osteoarticulares sin compromiso sistémico) incluyen: trimetropim sulfametoxazol, clindamicina, rifampicina, aunque esta última no debe administrarse como único antibiótico por riesgo de resistencia<sup>3</sup>. En nuestro estudio se observó una alta proporción de aislamientos resistentes a clindamicina y eritromicina, sugiriendo la necesidad toma de muestra para estudios microbiológicos y realización de D-Test a todo aislamiento de SAMR. De igual forma también se reportó una mayor proporción de resistencia a ciprofloxacina, tetraciclina, trimetropim sulfametoxazol, gentamicina que en estudios realizados en Argentina<sup>18,19</sup>.

Este estudio brinda información sobre la presencia y comportamiento clínico de las infecciones por SAMR-AC en nuestro medio, sin embargo por ser un estudio de pacientes de un centro de referencia no se pueden hacer recomendaciones para el manejo empírico de antibióticos. Se recomienda aumentar el tamaño de la población de estudio y realizar los análisis moleculares a todos los aislamientos para evitar estas limitaciones, relacionadas probablemente con el hecho de que las diferencias observadas no tuvieron significancia estadística.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento a la Dra. Martha Jácome, y al personal del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario de Santander, por su apoyo en la realización de este estudio. Proyecto 110240820559 cofinanciado por COLCIENCIAS y la Universidad Industrial de Santander.

## CONFLICTOS DE INTERES

Los autores manifiestan que no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Moreillon P, Que Y-A., Glauser M-P. *Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome). In:

- Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 6th edition. 2004.
2. Kaplan S. Implications of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* as a community-acquired pathogen in pediatric patients. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 19: 747-757.
  3. Liu C, Bayer A, Cosgrove S, Daum R, Fridkin S, Gorwitz R, Kaplan S, Karchmer A, Levine D, Murray B, Rybak M, Talan D, and Chambers H. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *CID* 2011; ciq146v1-ciq146.
  4. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 781-791.
  5. Deresinski S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *CID* 2005; 40: 562-573.
  6. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis* 2010 Oct; 14 Suppl 4:S7-11.
  7. Rozgonyi, F., Kocsis, E., Kristóf, K. and Nagy, K. (2007), Is MRSA more virulent than MSSA?. *CMI*, 13: 843-845.
  8. Alvarez-Olmos, MI, Enríquez S, Pérez-Roth E, Méndez-Alvarez S, Escobar J, Vanegas N, Moreno J. Pediatric cases from Colombia caused by a Pantón-Valentine Leukocidin-Positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST8-SCCmecIVc Clone. *Pediatr Infect Dis J* 28(10): 935.
  9. Sosa LM, Hincapié ML. Portadores nasales de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en contactos de pacientes pediátricos con enfermedad diseminada adquirida en comunidad. *MedUNAB* 2007; 10: 195-200.
  10. CLSI. Surveillance for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Principles, Practices, and Challenges; A Report. CLSI document X07-R. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
  11. Brakstad OG, Aasbakk K, and Maeland J A. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the *nuc* gene. *J Clin Microbiol* 1992; 30(7): 1654-1660.
  12. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, Coombs GW, Pearman JW, Tenover FC, Kapi M, Tiensasitorn Ch, Ito T, Hiramatsu K. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol* 2002 40: 4289-4294.

13. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of Panton-Valentine leukocidin producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1128-1132.
14. Saravolatz LD, Markowitz N, Arkin L, Pohlod D, Fisher E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiologic observations during a community outbreak. *Ann Intern Med* 1982; 96: 11-16.
15. Hamoudi AC, PLamer RN, King TL. Nafcillin resistant *Staphylococcus aureus*: a possible community origin. *Infect Control* 1983; 4: 153-157.
16. Brumfitt W, Hamilton-Miller J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* NEJM 1989; 320:1188-1196.
17. So TY, Elizabeth F. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the pediatric population. *J Pediatr Health Care* 2008; 22(4): 211-217.
18. Paganini H, Della Latta M, Muller Opet B, Ezcurra G y cols. Estudio multicéntrico sobre las infecciones por *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106: 397-403.
19. Paganini H., Della M.P., Muller B., Ezcurra G., y cols. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina adquiridas en la comunidad en niños antes sanos y en niños relacionados al hospital en la Argentina. *Rev Chilena Infectol* 2009 Oct; 26(5): 406-412.
20. Weber T. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *CID* 2005; 41(Suppl 4): S269.
21. Schaffer A, Solinga R, Cocchiario J, Portoles M, Kiser K, Risley A, Randall S, Valtulina V, Speziale P, Walsh E, Foster T, and Lee J. Immunization with *Staphylococcus aureus* clumping factor B, a major determinant in nasal carriage, reduces nasal colonization in a murine model. *IAI* 2006; 74(4): 2145-2153.
22. Von Eiff C, Becker K, Machka K, et al. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001; 344: 11-16.
23. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Micro Rev* 1997; 10: 505-520.
24. Roghmann MC, Aiddiqui A, Plaisance K, Standiford H. MRSA colonization and the risk of MRSA bacteremia in hospitalized patient with chronic ulcers. *J Hosp Infect* 2001; 47: 98-103.
25. Jahamy H, Ganga R, et al. *Staphylococcus aureus* skin/soft-tissue infections: the impact of SCCmec type and Panton-Valentine leukocidin. *Scand J Infect Dis* 2008; 40(8): 601-606.
26. Gubbay JB, Gosbell IB, Barbagiannakos T, Vickery AM, Mercer JL, Watson M. Clinical features, epidemiology, antimicrobial resistance, and exotoxin genes (including that of Panton-Valentine leukocidin) of gentamicin-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (GS-MRSA) isolated at a paediatric teaching hospital in New South Wales, Australia. *Pathology* 2008; 40: 64-71.
27. Ozkul H, Oktem IM, Gülay Z. Investigation of the presence of Panton-Valentin leukocidin (PVL) in *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical samples. *Mikrobiyol Bul* 2007 Jul; 41(3): 357-362.
28. Shallcross LJ, Williams K, Hopkins S, Aldridge RW, Johnson AM, Hayward AC. Panton-Valentine leukocidin associated staphylococcal disease: a cross-sectional study at a London Hospital, England. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1644-1648.
29. Sola C, Saka HA, Vindel A, Bocco JL. Emergence and dissemination of a community-associated methicillin-resistant Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* clone sharing the sequence type 5 lineage with the most prevalent nosocomial clone in the same region of Argentina. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1826-1831.