

Portadores nasales de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en contactos de pacientes pediátricos con enfermedad diseminada adquirida en comunidad

Luis Miguel Sosa Ávila, MD*
Martha Lucía Hincapié, Lab Clín**

Resumen

Introducción: *Staphylococcus aureus* (SA) es una importante causa de enfermedad en la población pediátrica. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM) se ha diseminado tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario. La colonización asintomática con SARM es un factor de riesgo para enfermedad subsecuente por SARM. El objetivo del estudio es determinar la proporción de colonización por SA y SARM en contactos de pacientes pediátricos con enfermedad diseminada por SARM. **Métodos:** Se obtuvieron muestras de fosa nasal para cultivos, datos sociodemográficos y datos sobre factores de riesgo de 57 contactos de 4 casos de enfermedad por SARM. SA aislado, se le determinó susceptibilidad a antibióticos y determinación de proteína ligadora de penicilina (PBP 2 α) por aglutinación de látex. **Resultados:** La proporción de colonización por SA y SARM es 38.59% y 10.52% respectivamente. La colonización por SA fue más alta en padres, hermanos y trabajadores. La colonización por SARM fue más alta en padres, hermanos, sexo femenino y en personas mayores de 50 años. La proporción de SARM adquirido en comunidad es de 3.51%. **Conclusiones:** Una alta proporción de contactos de pacientes pediátricos con enfermedad diseminada por SA están colonizados con SA y SARM. [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]

Palabras clave: Resistencia a la Meticilina, *Staphylococcus aureus*, Portador, Proteínas ligadoras de penicilina.

Summary

Background: *Staphylococcus aureus* (SA) is an important cause of disease in pediatrics population. Methicilin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections have spread worldwide both health care and community setting. Asymptomatic colonization with MRSA has been described as a risk factor for subsequent MRSA infection. We determined the rate of SA and MRSA colonization in contacts of pediatrics patients whit MRSA disseminated disease. **Method:** Nasal sample for SA culture, sociodemographic and risk factor date were obtained from 57 contacts of four pediatrics patients. SA isolated was tested for oxacilin and antimicrobial susceptibility and penicillin binding protein 2 α (PBP2 α). **Results:** SA and MRSA rate colonization is 38.59% and 10.52% respectively. SA colonization was higher in parents, brother and worker. MRSA colonization was higher in parents and brother, female, and people older 50 years. Community Acquired MRSA colonization is 3.51%. **Conclusions:** Many contacts of pediatrics patient whit SA disseminated disease are colonized whit SA and MRSA. [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]

Key words: Methicillin resistance, *Staphylococcus aureus*, Carrier state, Penicillin-binding proteins.

* Profesor Auxiliar, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
** Profesor Auxiliar, Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Sosa, Hospital Universitario de Santander, Departamento de Pediatría, Servicio de Infectología Pediátrica, Bucaramanga, Colombia.
E-mail: lumiso@latinmail.com

Artículo recibido: 12 de marzo de 2007; aceptado, 12 de junio de 2007.

Introducción

Staphylococcus aureus (SA) es un frecuente causante de infecciones en el ámbito hospitalario y en el ámbito comunitario.^{1,2} La lesión anatómica es un exudado piógeno ó un absceso.² Es responsable de un espectro amplio de enfermedades en la población pediátrica que van desde las infecciones superficiales de piel, infecciones de tejidos blandos, infecciones quirúrgicas, infecciones profundas locales (osteomielitis, neumonía, endocarditis) hasta infecciones generalizadas.¹⁻⁵

La aparición de resistencia en el SA ha estado relacionada con el uso de antibióticos.⁶ Un año después de la introducción de la penicilina (1941) aparecieron los primeros casos de resistencia a Penicilina, mediado por la producción de penicilinas, inicialmente en el ámbito hospitalario y luego en el comunitario.^{7, 8} De manera recurrente, un año de después de la introducción de la meticilina (1961) se reportaron los primeros casos en el ámbito hospitalario y hace algunos años en el ámbito comunitario.^{8,9} La resistencia a la meticilina (oxacilina) se debe a la producción de una proteína ligadora de penicilina (*penicillin-binding protein*) o PBB modificada con baja afinidad por la meticilina,¹⁰ denominada PBP 2 α , que es codificada por el gen *mec A*.¹¹ Frecuentemente, las cepas de adquisición nosocomial portan el gen *mec A* tipo I, II y III, y las cepas de origen comunitario portan el *mec A* tipo IV y V.^{6,12}

La mayoría de las infecciones ocurren en personas que han sido colonizadas con el microorganismo.¹³⁻¹⁹ El portador nasal de SA es un factor de riesgo mayor para la adquisición de infecciones nosocomiales y las de origen comunitario.¹³⁻¹⁸ SA es un comensal humano, portado en las fosas nasales en el 30% de los adultos sanos.^{19,20} Diversos estudios realizados en el siglo anterior identificaron las fosas nasales como la localización más consistente de colonización SA.²² Se han realizado reportes de vigilancia demostrando altas prevalencias de colonización en fosas nasales en personas mayores de 1 año.²³

El objetivo del estudio es determinar la proporción de colonización por SA resistente a meticilina (SARM) entre contactos de niños con infecciones diseminadas por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina y establecer su perfil sociodemográfico.

Materiales y métodos

Población de estudios y recolección de información. La población de estudio se conformó con 57 personas contactos (convivientes, vecinos, compañeros de clase) de cuatro pacientes pediátricos que estuvieron internados en el Hospital Universitario de Santander entre julio y octubre de

2005. Los pacientes tenían enfermedad diseminada con lesiones en piel, infección osteoarticular y infección pulmonar causado por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina que se consideraron de adquisición comunitaria, porque no tenían factores de riesgo asociados al ámbito nosocomial.

Se seleccionaron como contactos los convivientes que se encontraron en el momento de hacer la visita al domicilio para la toma de la muestra; y los vecinos y compañeros de clases que vivían en las casas aledañas. Todos los contactos aceptaron la toma de la muestra. El número de contactos estudiados se muestran a continuación.

Caso 1. Procedencia: El Playón (Santander). Se estudiaron 15 contactos

Caso 2. Procedencia: El Playón (Santander). Se estudiaron 15 contactos

Caso 3. Procedencia: Lebrija (Santander). Se estudiaron 15 contactos

Caso 4. Procedencia: Rionegro (Santander). Se estudiaron 12 contactos

A cada contacto se le aplicó un formulario que permitió recoger los datos de variables sociodemográficas (edad, sexo, lugar de residencia, parentesco, ocupación); de variables clínicas (presencia actual o pasada de lesiones en piel o enfermedades de posible origen estafilocócico). También se evaluaron los factores de riesgo asociados a colonización: higiene personal, higiene de la vivienda, hacinamiento (tres o más personas por habitación). Se considera factores de riesgo relacionados con el medio hospitalario cuando en los últimos seis meses se ha estado en contacto con el personal del medio hospitalario o ha sido objeto de prestación de servicios de cualquier tipo como consulta, vacunas, administración de medicamentos, internación, cirugía.

A cada individuo contacto, se le tomó muestra para estudio mediante hisopado nasal. El primer hisopo se llevó al medio de transporte Stuart modificado según Ringertz (Merck®) y se transportó al laboratorio en menos de cuatro horas para su procesamiento. Con el segundo hisopo se procede a montar la lámina de Gram para observación del frotis directo. La muestra contenida en el medio de transporte se sembró en agar sangre al 3.5%, se incubó por 24 horas a 35 \pm 2 °C y en aerobiosis. Cuando se observaron colonias pequeñas amarillentas con una zona de hemólisis beta (completa) rodeándolas, se realizaron pruebas confirmatorias para SA.

A las cepas de SA se les realizó antibiograma mediante sensidisco de acuerdo a los métodos del *National Committee Clinical Laboratory Standards* 2000 (NCCLS),²⁴ que incluyeron oxacilina, rifampicina, clindamicina, tetraciclina, sulfato de gentamicina, trimetoprim sulfametoxazol y eritromicina, así como prueba de aglutinación de látex (*Slidex*®, *SARM detection de bioMérieux*®) con el fin de determinar la presencia de PBP

2 α . Las cepas con prueba de látex positiva se almacenan en viales *Cryobank*[®] (*Copan Innovation*) a 4° ± 2 °C. La persona encargada de hacer el procesamiento microbiológico no conocía los contactos ni los datos recogidos en el formulario.

Se realizó la siguiente definición de casos:

- Colonización por SA: Contacto con cultivo positivo para SA en muestra de fosa nasal.
- Colonización por SARM: Cultivo positivo para SA en muestra de fosa nasal con prueba de látex positiva para PBP2 α .
- Colonización por SARM asociado a comunidad (SARM-AC): Cultivo positivo para SA en muestra de fosa nasal con prueba de látex positiva sin factores de riesgo relacionados con el medio hospitalario.
- Caso de colonización por SARM asociado a medio hospitalario (SARM-AH): Cultivo positivo para SA en muestra de fosa nasal con prueba de látex positiva con factores de riesgo relacionados con el medio hospitalario.

Se construyó una base de datos provenientes del formulario y de los resultados de laboratorio los cuales fueron procesados en Epi Info 3.3.2 (CDC y OMS, 2003). En el análisis univariado, las variables se expresaron en proporciones, promedios y desviaciones estándar (DE), según lo ameritaban. Se asumió un valor de $p < 0.05$ para diferencias estadísticamente significativa. Para el análisis bivariado se calculó la razón de prevalencia (RP), los intervalos con un nivel de confianza de 95% y la significancia estadística por la similitud con un estudio trasversal.

Resultados

Características de la población. Los 57 contactos estudiados se relacionaban con los pacientes por convivencia (familiares por consanguinidad o afinidad) o por contacto social (compañeros de clases o vecinos), según se aprecia en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución por tipo de contacto en la población de estudio.

Tipo de contacto	n	%
Consanguinidad primer grado (padres, hermanos)	12	21.0
Otros familiares (abuelos, tíos, primos, padrastros)	34	59.7
Sociales (amigos, vecinos)	11	19.3
Total	57	100.0

Los sujetos presentan una edad mínima de 1 año y máxima de 89 años, con promedio de 23.8 años (DE 20.8 años); mediana de 20 años. La relación masculino:femenino es de 0.83. El 21.2% (12 contactos) son trabajadores (no del área

de la salud), 42.0% (24 personas) permanecen en el hogar y 36.8% (21 personas) son estudiantes.

El 78.9% (45 personas) de los contactos no presentan lesiones en piel al momento de aplicar la encuesta; 15.8% (9 personas) presentan impétigo, 1.8% (1 persona) forunculosis, y 3.5% (2 personas) abscesos en piel y tejidos blandos. En el 82.5% (47 personas) no habían signos de laceramiento o maceración de la piel. Durante la última semana, 56 contactos (98.2%) no presentaron enfermedad grave localizada o diseminada y un contacto (1.8%) presentó abscesos en alguna parte de su cuerpo.

Portadores nasales de *Staphylococcus aureus*. El 38.6% (22 contactos) son portadores de *Staphylococcus aureus* (figura 1). La proporción de colonización por SA de cada caso se aprecia en la tabla 2. La proporción de hombres colonizados es de 38.7% (12/26), mientras que la de mujeres colonizadas es de 38.5% (10/31), sin que exista diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.985$). De los contactos colonizados, el 54.5% son mujeres.

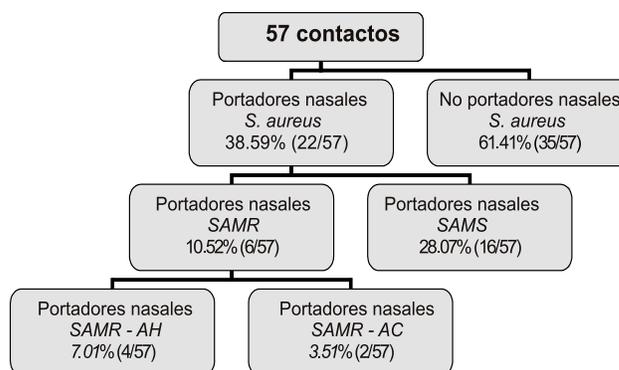


Figura 1. Distribución de los contactos según la colonización por SA.

Tabla 2. Proporción de colonización por SA y SAMR por cada caso

Caso	Colonización SA		Colonización SAMR	
	n	%	N	%
1	2	13.3%	-	-
2	4	26.7%	1	6.7
3	7	46.7%	3	20.0
4	9	75.0%	2	16.7
Total	22	38.6%	6	10.5

Entre los portadores nasales de SA, la edad mínima es de un año y la máxima 69 años, con un promedio de 24.5 años (DE 18,7 años). La distribución por edad de los contactos portadores de SA y la proporción de colonizados se presenta en la tabla 3. No existen diferencias estadísticamente significativa entre la proporción de colonización por edades ($p = 0.627$).

Tabla 3. Distribución por grupos de edad en la población portadora de *SA*

Grupos de edad	n	%	Proporción de colonización
0 a 10 años	7	31.8	33.3%
11 a 20 años	3	13.7	33.3%
21 a 30 años	10	45.4	50.0%
Mayor de 50 años	2	9.1	28.6%
Total	22	100.0	

El 50.0% de los familiares en primer grado se encuentran colonizados, el 41.2% de los otros familiares y el 18.0% de los contactos sociales, sin que existan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.261$). El 50.0% de los trabajadores están colonizados, el 33.0% de las personas que permanecen en el hogar y el 38.1% de los estudiantes, sin que existan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.625$).

Los factores relacionados a la colonización nasal de *SA* se encuentran en la tabla 4. El no consumo de agua potable (uso de otras fuentes de agua diferentes al acueducto) para las labores de higiene personal y doméstica está relacionado con la colonización por *SA* en forma estadísticamente significativa. Otros factores relacionados son la ausencia del hábito de lavado de manos y compartir ropa, aunque esta relación no es estadísticamente significativa.

Tabla 4. Factores relacionados con la colonización nasal por *SA*

Factor	Colonizados		No colonizados		p
	(%)	(%)	RP	IC 95%	
No uso de agua potable	22.7%	7.41%	3.06	2.07 – 4.52	0.003
No baño diario	4.5%	0.0%	Indeterminado		0.207
No lavado de manos	13.6%	10.78%	1.27	0.22 – 7.42	0.800
Compartir ropas	40.9%	27.26%	1.50	0.79 – 2.85	0.230
Compartir objetos personales	18.2%	21.8%	0.83	0.35 – 2.00	0.673
Deficiente higiene en casa	22.7%	38.5%	0.59	0.26 – 1.35	0.178
Hacinamiento	50.0%	59.6%	0.84	0.44 – 1.61	0.598

Portadores nasales de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes. De la población de estudio, el 10.5% presentan colonización nasal por SARM (figura 1). La proporción de colonizados por SARM por cada caso se aprecia en la tabla 2. La proporción de mujeres colonizadas por SARM es de 12.9% (4/31) y la proporción de hombres es de 7.7% (2/26), sin que exista diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.837$).

Los contactos colonizados por SARM están entre 8 y 69 años. La proporción de niños colonizados por SARM es de 9.5%, la de adolescentes es 11.1% (1/9), la de personas entre 21 y 50 años es de 5.0% y la de mayores de 50 años es 28.6% (2/7). No se encontraron diferencias estadísticamente significativa al comparar las proporciones entre niños y personas mayores de 50 años ($p = 0.533$); entre niños y

adultos de 21 a 49 años ($p = 0.965$); ni entre adolescentes y mayores de 50 años ($p = 0.809$). El 25.0% de los familiares en primer grado se encuentran colonizados, así como el 8.8% de los otros familiares, sin que existan diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.351$).

Todas las muestras microbiológicas con SARM, en el antibiograma, mostraron resistencia a oxacilina y sensibilidad hacia rifampicina, clindamicina, tetraciclina, sulfato de gentamicina, trimetoprin sulfametoxazol y eritromicina.

De la población de estudio, el 3.51% (2/57) no tenían factores de riesgo asociados al medio hospitalario y por ende se consideran portadores nasales de SARM-AC (figura 1).

Discusión

El presente estudio muestra que la prevalencia de portadores nasales de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en contactos de pacientes pediátricos con enfermedad diseminada adquirida en comunidad es del 38.6%. El estudio tiene dos limitaciones importantes: un pequeño tamaño de la muestra y el no haber realizado estudios moleculares que permitieran identificar los aislados según el tipo de *mec* que portan o para conocer si las cepas de los contactos eran las mismas de los pacientes. Con todo, estas no son lo suficientemente fuertes como para invalidar esta primera aproximación a la caracterización a tal problemática en Colombia, la cual no se había informado anteriormente.

La historia natural de las infecciones por *SA* inicia con la colonización en forma intermitente por *SA*, preferentemente en fosas nasales y ocasionalmente en piel y vestimenta.⁶ De allí que el portador nasal de *Staphylococcus aureus* es el mayor factor de riesgo para infecciones tanto de origen nosocomial como de origen comunitario.¹³⁻¹⁸ *SA* hace parte de la microbiota transitoria normal del ser humano y las fosas nasales son el principal reservorio.^{20,21}

La proporción de colonización con *SA* de nuestro estudio es ligeramente más alta a la observada en un estudio de prevalencia de colonización nasal por *SA* en Estados Unidos entre 2001 y 2002 (33.2%),²³ y a un estudio realizado entre soldados de Estados Unidos (31.0%).²⁵ Este proporción es similar a la observada en estudios de prevalencia de colonización en pacientes ingresados al medio hospitalario en unidades de cuidados intensivos pediátricos (40.5%),²⁶ y mayor a la observada en estudios de vigilancia en pacientes que ingresan a hospitales.^{27, 28} También esta prevalencia es similar a la observada en un estudio en Taiwán, en el que estudiaron los contactos de un adolescente con enfermedad invasiva por SARM.³⁰

En estudios de prevalencia, la colonización es mayor en hombres, y ligeramente mayor en niños y adolescentes;²³ en nuestro estudio la proporción es similar en ambos sexos y la proporción es mayor en adultos de 20-50 años.

Se han descrito tres patrones de portadores así: 20% de las personas sanas son portadores persistentes, 60% son portadores intermitentes y el restante no son portadores. Los portadores persistentes son más frecuentes entre niños que entre adultos y el tipo de portador cambia con mayor frecuencia entre los 10 y 20 años.^{20,21,29} Se ha establecido la realización de dos cultivos positivos para *SA* de muestras obtenidas por hisopado nasal predice el estado de portador persistente en un 93.6%.²⁹

Los factores de riesgo asociados a colonización descritos en la literatura, son: enfermedades recurrentes de piel, condiciones de maceramiento o laceración continua de la piel, uso reciente de antibióticos, hacinamiento, deficiente higiene personal, y uso compartido de ropas y objetos de uso personal.^{3,13-22} En nuestro estudio el no uso de agua potable fue encontrado relacionado con la colonización por *SA*. El no lavado de manos, y el uso compartido de ropas no estaban relacionados con la colonización por *SA*, tal vez por el pequeño tamaño de la muestra.

La proporción de personas que están colonizadas por SARM en nuestro estudio es mayor que la observada en otros estudios de prevalencia poblacional en Estados Unidos (0.8%),²³ similar a la observada en estudios poblacionales de Taiwán,³⁰ y en pacientes de unidades de cuidados intensivos.²⁶

La proporción de SARM de posible origen comunitario en nuestro estudio fue de 3.5%, similar a la observada en un estudio realizado en una comunidad cerrada de Estados Unidos.²⁵ Se han identificado grupos de alto riesgo de colonización e infección por SARM de origen comunitario, así: personal militar, deportistas y niños institucionalizados.^{31,32} En nuestro estudio se encontraron más colonizados los mayores de 50 años.

Para confirmar que una cepa de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente es productora de PBP2 α , se puede hacer la determinación del gen *mec* o de su producto de expresión. Nuestro estudio utilizó una prueba fenotípica para la detección de PBP2 α de aglutinación de partículas de látex con una sensibilidad superior al 97.0% y una especificidad cercana al 100%, teniendo como estándar de oro la detección del gen *mec A*.³³ Por esto se considera que es una prueba válida para fines de detección de cepas meticilina resistente con el fenotipo productor de PBP2 α pero no para distinguir cepas SARM de origen comunitario de las de origen hospitalario que requieren la detección del gen *mec* y su tipificación.^{6,12}

Los estudios moleculares permiten detectar la presencia del gen *mec* y clasificarlos según el tipo I-IV, también permiten

determinar el gen de la Leucocidina de Pantón Valentine o los patrones cromosómicos por electroforesis de campo pulsado.^{10-12,33} Estos últimos de muy alto costo y poco disponibles en nuestro medio.

La presencia de Leucocidina de Pantón Valentine en el 95% de las cepas de SARM con *mec IV* está relacionada con la gravedad de las lesiones, la presencia de necrosis de predominio en piel y pulmón, la rápida diseminación y alta mortalidad.^{10-12,33}

Se ha establecido como uno de los rasgos distintivos del SARM de origen comunitario la ausencia de factores de riesgo en que haya relación directa o indirecta con el medio hospitalario.^{34,35} En nuestro estudio 4 de 6 contactos portadores de SARM presentaban factores que los relacionan con el medio hospitalario. Sin embargo, por el perfil de susceptibilidad sugiere que todas las cepas de SAMR aisladas corresponderían a cepas de origen comunitario. El antibiograma de las cepas de SARM de origen comunitario se caracteriza por susceptibilidad a antibióticos como clindamicina, eritromicina, tetraciclina, trimetoprim sulfá o rifampicina. Este fenotipo se relaciona con la presencia del gen *mec* Tipo IV.^{6,12} Las cepas SARM se pudieron originar por adquisición del *mec A* de otras cepas por parte de *SA* meticilino sensible circulantes.^{34,35}

Los hallazgos presentados tienen importantes implicaciones diagnósticas, terapéuticas y en salud pública. Es necesario realizar diagnóstico microbiológico de las infecciones sospechosas y caracterización molecular de las cepas aisladas. De igual manera es necesario realizar investigaciones que determinen la proporción de cepas de SARM en la comunidad debido a que si estas lleguen a constituir más del 15% de las cepas de *SA*, debe cambiarse el esquema antibiótico empírico.⁵ Desde la perspectiva de salud pública, es necesario realizar estudios poblacionales que permitan determinar la prevalencia de colonización, su relación con el medio hospitalario y la población de riesgo.

Referencias

1. Melish ME. Staphylococcal infections. In: Feigin R, Cherry J (eds). Pediatric infectious diseases. Philadelphia: Saunders, 3 ed, 1992:1240-67.
2. Waldvogel F. *Staphylococcus aureus* (incluido el que causa el shock tóxico estafilocócico). En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (ed). Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas. Madrid: Panamericana, 5 ed, 2002:2513-37.
3. Lowy F. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998; 339:520-32.
4. Bratcher D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:1167-8.
5. Kaplan S. Implications of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community-acquired pathogen in pediatric patients. Infect Dis Clin North Am 2005; 19:747-57.

6. Deresinski S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: An evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis* 2005; 40:562-73.
7. Rammelkamp M. Resistances of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942; 51:386-9.
8. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 7:178-82.
9. Jevons MP. Celbenin-resistant staphylococci. *Br Med J* 1961; 1:124-5.
10. Hartman A, Tomasz B. Altered penicillin-binding proteins in methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19:726-35.
11. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1549-55.
12. De Lencastre H, de Jonge BL, Matthews PR, Tomasz A. Molecular aspects of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:7-24.
13. Corbella X, Domínguez MA, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Pallares R, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:351-7.
14. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, Vandenbroucke-Grauls CM, Maat AW, Wagenvoort JH, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. *J Infect Dis* 1995; 171:216-9.
15. Luzar MA, Coles GA, Faller B, Slingeyer A, Dah GD, Briat C, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Engl J Med* 1990; 322:505-9.
16. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001; 344:11-6.
17. Miles AA, Williams REO, Clayton-Cooper B. The carriage of *S. aureus* in man and its relation to wound infection. *J Pathol Bacteriol* 1944; 56:513-24.
18. Archer GL, Climo MW. *Staphylococcus aureus* bacteremia consider the source. *N Engl J Med* 2001; 344:55-6.
19. Huang S. Risk of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infection after previous infection or colonization. *Clin Infect Dis* 2003; 36:281-5.
20. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrug H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanism, and associated risk. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:505-20.
21. Williams REO. Skin and nose carriage of bacteriophage types of *Staph. aureus*. *J Pathol Bacteriol* 1946; 58:259-68.
22. Gillespie EH, Devenish EA, Cowan ST. Pathogenic staphylococci: their incidence in the nose and on the skin. *Lancet* 1939; 2:870-3.
23. Kuehnert M, Kruszon-Moran D, Hill H, McQuillan G, McAllister S, Fosheim G, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis* 2006; 193:172-9.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk diffusion susceptibility tests. Approved standard. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 7 ed, 2000.
25. Ellis M, Hospenthal D, Dooley D, Gray P, Murray K. Natural history of Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004; 39:971-9.
26. Nijssen S, Bonten M, Weinstein R. Are active microbiological surveillance and subsequent isolation need to prevent the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Clin Infect Dis* 2005; 40:405-9.
27. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, Mc Dougal LK, Tenover FC, et al. Risk factor for colonization with Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: Emergence of community associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis* 2005; 41:159-66.
28. Huloetsky A, Lebel P, Picard FJ, Bernier M, Gagnon M, Boucher N, et al. Identification of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carriage in less than 1 hour during a Hospital surveillance program. *Clin Infect Dis* 2005; 40:976-81.
29. Nouwen JL, Ott A, Kluytmans-Vandenberg MF, Boelens HA, Hofman A, Van Belkum A, et al. Predicting the *Staphylococcus aureus* nasal carrier state: derivation and validation of a "Culture Rule". *Clin Infect Dis* 2004; 39:806-11.
30. Huang YC, Su LH, Lin TY. Nasal carriage of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in contact of an adolescent with community acquired disseminated disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:919-22.
31. Todd W. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 41:269-72.
32. Salgado C, Farr BM, Cafee DP. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a metaanalysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36:131-9.
33. Soloaga R, Corso A, Galletti P, Faccone D, Galas M, Grupo Colaboradores MRSA, et al. Detección de meticilino resistencia en *Staphylococcus aureus*: Comparación de métodos convencionales y aglutinación con MRSA Screen latex. *Rev Argent Microbiol* 2004; 36:36-40.
34. Charlebois E, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B, Bangsberg DR, Ciccarone D, Diep BA, et al. Origins of community strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 39:47-54.
35. Chih-Chien W, Lo WT, Chu ML, Siu LK. Epidemiological typing of community acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2004; 39:481-7.