

CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE *Staphylococcus aureus* RESISTENTE A LA METICILINA. RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DE SU DISEMINACIÓN

María Ángeles Domínguez Luzón^a y Miquel Pujol Rojo^b

Servicios de Microbiología^a y Enfermedades Infecciosas^b, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat

La aparición de la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus* y la dispersión general de estas cepas por los hospitales de todo el mundo ha supuesto uno de los retos terapéuticos y de control de infección más importantes de los últimos años. Durante los últimos 20 años, los brotes de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) se han encontrado asociados a hospitales y han sido la consecuencia de la entrada y diseminación, por transmisión cruzada, de unos pocos clones bacterianos. En la década de los 80, las cepas de SARM se extendieron por hospitales de Europa, Australia y Estados Unidos. En Europa se experimentó un notable ascenso en la frecuencia de SARM, desde valores inferiores al 1% en 1980 hasta el 30% en 1991, con una distribución desigual, según los países; mientras Holanda o Dinamarca presentaron una baja prevalencia (6%), los países del sur de Europa, como Grecia, Francia o España, alcanzaron valores notablemente mayores, de hasta el 30%. En los Estados Unidos, según datos del *National Nosocomial Infections Surveillance*, durante los años ochenta, los brotes de SARM estaban limitados a hospitales universitarios de más de 1.000 camas, con prevalencias comprendidas entre el 5 y el 10%. En la siguiente década, la frecuencia en grandes hospitales ascendió hasta el 40% en los grandes hospitales, y llegó hasta un 20% en aquéllos de menos de 200 camas. A finales de 1998, la prevalencia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) norteamericanas se acercaba al 50%. La prevalencia de SARM en los hospitales españoles también ha seguido un curso ascendente. De los trabajos realizados por el Grupo Español para el Estudio de Estafilococos, se puede deducir la tendencia de este patógeno en los hospitales españoles durante la década 1986-1996. Así, la resistencia a la meticilina, que era del 1,5% en el año 1989, pasó a ser del 17,9% en 1996. Otro dato destacable de este estudio fue la extensión de la epidemia SARM a hospitales pequeños: en 1996, el 22% de estos microorganismos se aislaban en hospitales con menos de 500 camas.

Durante los últimos años la epidemiología de las infecciones por SARM parece haber experimentado cambios en cuanto a sus características clínicas y microbiológicas. El reservorio de SARM se ha desplazado hacia centros extrahospitalarios (instituciones sociales y sanitarias), hospitales de crónicos o de cuidados paliativos. Esto ha traído consigo modificaciones en la epidemiología hospitalaria y, como algunos autores adelantan, supone un riesgo de diseminación a la comunidad. Por fortuna, las cepas de SARM resistentes a múltiples grupos antibióticos (sensibles sólo a glucopéptidos y cotrimoxazol) se detectan cada vez con menos frecuencia, y parecen haber sido desplazadas por cepas sensibles a un número mayor de antibióticos. A continuación, se comentan los aspectos más relevantes de los cambios experimentados en la epidemiología y resistencia antibiótica de los clones contemporáneos de SARM. Además, se describen las recomendaciones para el control de la dispersión de estas cepas en el entorno hospitalario.

CAMBIOS EXPERIMENTADOS EN LA SENSIBILIDAD DE LOS SARM A LOS ANTIBIÓTICOS NO BETALACTÁMICOS

El gen *mecA* es el responsable de la resistencia a la meticilina en los estafilococos. Este gen, de aproximadamente 2 kb, se encuentra integrado en el DNA cromosómico

bacteriano, asociado a un número variable de otros determinantes genéticos, entre los que pueden encontrarse secuencias de origen plasmídico, transposones, secuencias de inserción y, por lo tanto, genes que contribuyen a expresar resistencia a los antibióticos no β -lactámicos. Esta zona genética que acompaña al gen *mecA*, en función de su composición, presenta un tamaño variable entre 20 y 40 kb. La transcripción del gen *mecA* genera una proteína, PBP2a ó PBP2', con actividad transpeptidasa y muy baja afinidad por los antibióticos β -lactámicos. En presencia de estos antibióticos, todas las PBP de *S. aureus* están inhibidas, a excepción de la PBP2a, la cual sería responsable de seguir adelante con la síntesis de la pared celular bacteriana. Por lo tanto, los estafilococos portadores del gen *mecA* y de su proteína PBP2a deben considerarse resistentes a todos los antibióticos β -lactámicos sin excepción, incluyendo carbapenemas y cefepime.

Las cepas causantes de brotes intrahospitalarios de SARM durante los años 1990-95 se caracterizaron por presentar resistencia a múltiples grupos antibióticos: macrólidos, tetraciclinas, aminoglucósidos, quinolonas o rifampicina. Esta situación fue similar en muchos otros países. Así, la estirpe conocida como *clon ibérico*, denominada así por haber sido descrita inicialmente en nuestro país, se había diseminado por otros países de Europa, como Portugal, Escocia, Italia, Bélgica o Alemania, y en los Estados Unidos. Dicho clon, además de presentar características genotípicas comunes (figura 1), era homogéneamente resistente a la metilina y presentaba resistencia a casi todos los antibióticos disponibles en la práctica clínica, a excepción de los glucopéptidos y el cotrimoxazol.

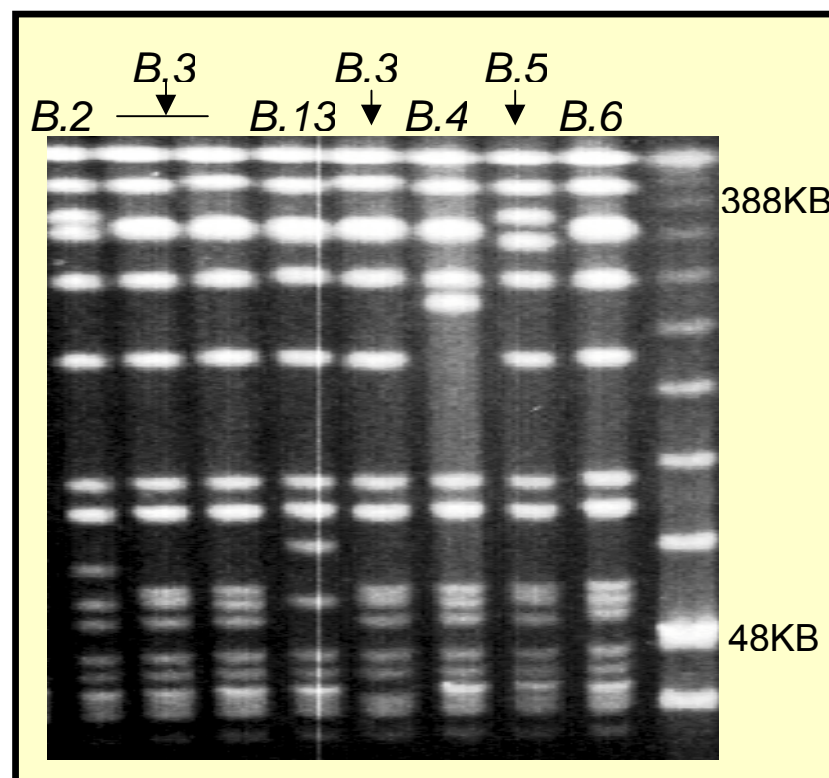


Figura 1 Análisis del DNA cromosómico de cepas de SARM en electroforesis de campo pulsado. Se observan diferentes subtipos (B.2, B.3) del genotipo correspondiente al clon ibérico (B)

Aparentemente, el predominio del *clon ibérico* o de otros grupos clonales multirresistentes, ha ido disminuyendo durante los años 1996-2001. En la actualidad, se aíslan con más frecuencia cepas con diferencias fenotípicas, sensibles a un mayor número de antibióticos. Estas cepas más sensibles constituyen una gran parte de los aislamientos

de SARM en muchos hospitales en Europa. En el Hospital Universitari de Bellvitge, se ha observado una tendencia similar a la descrita. Durante la primera mitad de los años noventa, la resistencia antibiótica de SARM a la eritromicina, rifampicina, tetraciclina, gentamicina, tobramicina y ciprofloxacino oscilaba entre el 80 y el 90% de los aislamientos. En la segunda mitad de esta década, el porcentaje de resistencia a la eritromicina entre las cepas SARM descendió al 77%, a la rifampicina al 45%, a la tetraciclina la 46%, y a la gentamicina al 51%. Sin embargo, la resistencia a la tobramicina fue del 95% y al ciprofloxacino del 98%, unas cifras similares a las detectadas en el período 1990-95. Ello es debido a que las cepas de SARM que circulan en la actualidad presentan, casi invariablemente, resistencia a estos dos últimos antibióticos, a excepción de las cepas aisladas de pacientes pediátricos que son sensibles a ciprofloxacino, mientras que la resistencia a otros antibióticos, como eritromicina, clindamicina y gentamicina es variable. Se desconoce, por el momento, si estas cepas provienen de la diseminación de un grupo clonal compuesto por cepas idénticas que alteran su mecanismo de resistencia a estos antibióticos fácilmente (v.g., ganancia/pérdida de plásmidos o expresión/represión de genes de resistencia antibiótica) o si, por el contrario, son la consecuencia de la entrada de clones diferentes en nuestro medio hospitalario.

La pérdida de la multiresistencia antibiótica en las cepas contemporáneas de SARM resulta llamativa. Entre las razones que podrían explicar esta tendencia, diferentes autores han expuesto las siguientes, no necesariamente excluyentes entre sí:

- a) Cambios en el uso de antibióticos. En algunos países, como Francia, se ha documentado una disminución en el uso intrahospitalario de la gentamicina, a la vez que un uso mantenido o aumentado de quinolonas.
- b) Mayor capacidad adaptativa y mejor *fitness* de las cepas de SARM sensibles a un mayor número de antibióticos. Laurent *et al.*, mostraron como, *in vitro*, las cepas SARM sensibles a la gentamicina mostraban un período de generación menor al de las cepas resistentes.
- c) Evolución genética “vertical”. Según apuntan Oliveira *et al.*, las poblaciones de SARM habrían experimentado una evolución clonal, por la que las cepas más sensibles procederían de las cepas multiresistentes hospitalarias mediante múltiples procesos de recombinación de distinta naturaleza.
- d) Transferencia genética “horizontal” y recombinación. Por último, algunos autores como Watson *et al.* sugieren que la aparición de nuevos clones de SARM puede ser la consecuencia de transferencias independientes del gen *mecA* a contextos genéticos más sensibles.

CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LOS SARM.

Situación inicial

Los primeros aislamientos generalizados de SARM en nuestro país fueron en forma de brotes epidémicos nosocomiales y se produjeron entre finales de la década de los ochenta y a principios de la siguiente. Las características de estos brotes fueron relativamente uniformes. De forma mayoritaria, estaban producidos por el *clon ibérico*, el cual demostró una auténtica capacidad explosiva. Tras la aparición del caso índice, que muchas veces coincidía con el traslado de un paciente crítico colonizado por SARM procedente de otro centro a la UCI, se producía en poco tiempo una auténtica epidemia de pacientes colonizados o infectados por SARM en dichas unidades. A partir de ahí, la diseminación por el resto del hospital, especialmente por las áreas quirúrgicas, era un problema de tiempo, debido al traslado a las distintas unidades de pacientes que habían sido colonizados por SARM en las UCI.

Esta primera etapa de infecciones por SARM en España, produjo inicialmente un cierto grado de confusión, ya que no existían experiencias previas similares para enfrentarse

a brotes epidémicos nosocomiales de semejante magnitud, que afectaban simultáneamente a decenas de pacientes. La solución partió en general de las Comisiones de Infección Hospitalaria, que constituyeron equipos multidisciplinarios de control de la infección, responsables de elaborar programas de control del SARM. Dichos equipos estaban constituidos por microbiólogos, clínicos o preventivistas y personal de enfermería de control de infección. Las razones principales que motivaron la elaboración de los Programas de Control del SARM fueron:

- **Carácter epidémico.** Las cepas SARM tienen la capacidad de afectar a muchos pacientes en poco tiempo. Es desconocido, y por lo tanto impredecible, el determinante de dicha capacidad de diseminación, que se ha observado que no es la misma para todos los clones
- **Virulencia.** Las cepas de SARM tienen una importante capacidad invasora a partir de la colonización cutánea. Son responsables de infecciones graves, como neumonías en pacientes sometidos a ventilación mecánica, quirúrgicas, bacteriemias de catéter, endocarditis, etc.
- **Dificultad en el tratamiento antibiótico.** El *clon ibérico* expresa, además de la resistencia a todos los β -lactámicos, una amplia resistencia a otros antiestafilocócicos, con escasos antibióticos alternativos a los glucopéptidos.
- **Aumento de la tasa total de infección por *S. aureus*.** El SARM no sustituye a las infecciones por *S. aureus* sensible a la meticilina, sino que produce un efecto aditivo en el número total de infecciones.
- **Transmisión a través del personal sanitario.** El mecanismo de transmisión implicado con mayor frecuencia es la transmisión cruzada a través de las manos.
- **Eficacia de los programas de control.** La puesta en marcha de tales programas demostró ser eficaz en países con experiencias similares.

Lamentablemente, no existió una política uniforme en la instauración de medidas de control y, en algunos centros, no se aplicaron hasta que el problema no estuvo ampliamente extendido. En otros, a pesar de la aplicación precoz, no se pudo evitar una amplia diseminación intrahospitalaria. Existen diversas publicaciones que hacen referencia a esta primera etapa de los brotes epidémicos de SARM en nuestro país. Estas descripciones tienen en común muchos aspectos microbiológicos, epidemiológicos y clínicos:

- Instauración epidémica, inicialmente en las UCI o en áreas quirúrgicas.
- Diseminación rápida por el resto del hospital.
- Mayor incidencia en la UCI, actuando como efecto multiplicador de casos.
- Pacientes críticos, con dispositivos invasores y con presión antibiótica significativa.
- Número importante de portadores nasales y cutáneos asintomáticos (alrededor del 20-30%).
- Reservorios en pacientes crónicos, con úlceras decúbito y manipulaciones.
- Bacteriemia primaria y neumonías como infecciones más frecuentes.
- El análisis del DNA plasmídico mostraba un perfil homogéneo: el 95% de las cepas correspondían al *clon ibérico*.
- Sensibilidad sólo a la vancomicina, ácido fusídico, fosfomicina y cotrimoxazol.
- A pesar de la instauración de medidas de control, la situación epidémica del SARM se convertía en una endemia más o menos intensa.

Esta situación epidemiológica inicial de los SARM en España durante la década de los noventa, se instauró progresivamente en la mayor parte de hospitales y fue muy similar a la que aconteció en el resto de los países del sur de Europa, como Portugal, Italia, Francia, Grecia, y también Inglaterra, como se ha comentado anteriormente. Fue ocasionada mayoritariamente por el mencionado clon, absolutamente dominante en toda esta área geográfica. Por el contrario, los países del norte de Europa, como Holanda y los Países

Nórdicos, aplicaron estrategias iniciales mucho más drásticas (*search and destroy*) con una búsqueda muy activa y eliminación de casos de SARM. En un contexto de mayor control y menor consumo hospitalario de antibióticos, el impacto de estas cepas fue mucho más limitado, consiguiendo dichos países un control ejemplar de la situación. El estudio de Cercenado *et al.*, dibujó un mapa sobre la prevalencia del SARM en España en 1996, con un 18% de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina, pero con amplias variaciones geográficas según las diferentes comunidades. Así, en Cataluña y en la Comunidad de Madrid, las tasas de prevalencia se situaban alrededor del 30%, mientras que en la Comunidad Valenciana, Galicia y Canarias la frecuencia era mucho menor.

Cambios detectados en la epidemiología del SARM

Como ya se ha comentado, a mediados de la década de los noventa, y en un intervalo de tiempo corto, se observaron unos cambios notables en la epidemiología clínica de los SARM con el reemplazo del clon ibérico por un número limitado de clones que también mostraron carácter dominante. La mayor sensibilidad antibiótica de éstos, permitía disponer de mejores opciones terapéuticas, como determinados aminoglucósidos, rifampicina, clindamicina, etc. Uno de los principales cambios que se observaron en el ámbito hospitalario, en primer lugar, fue que los brotes evolucionaban a una situación de endemia crónica de intensidad variable en función de la presión de las medidas de control y, en segundo, que las UCI dejaban de ser el epicentro de la endemia, para convertirse muchas veces en los servicios receptores de pacientes con SARM.

Desde la Unidades de Control de Infección también se empezaron a detectar, con progresiva frecuencia, pacientes que ingresaban en los hospitales presentando muestras clínicas positivas para SARM. Un análisis más detallado de estos casos mostraba que, en general, eran pacientes con ingresos hospitalarios frecuentes, que podían haber estado colonizados por SARM en anteriores ingresos, o bien eran pacientes que procedían de residencias geriátricas o centros socio-sanitarios asistidos. Es decir, el hospital dejaba de ser, en algunas circunstancias, el epicentro del SARM y formaba parte de una estructura formada por él mismo, los centros socio-sanitarios y los ambulatorios, por donde se movía una población flotante de pacientes colonizados por SARM. Los factores de riesgo relacionados con la infección aparentemente extrahospitalaria por SARM fueron bien establecidos:

- Pacientes con colonización previa por SARM.
- Ausencia de descontaminación nasal con mupirocina.
- Ingreso hospitalario previo reciente.
- Soluciones de contigüidad, como las úlceras de decúbito.
- Tratamientos antibióticos previos.
- Hemodiálisis.
- Estancia en centros geriátricos o socio-sanitarios.

En general, se ha demostrado que la colonización nasal por SARM y la concomitante cutánea puede persistir en un paciente durante periodos muy prolongados. Esta circunstancia es especialmente así si existen algunos de los factores reseñados anteriormente, especialmente la presencia de lesiones cutáneas. En dichas situaciones, la erradicación del SARM es muy difícil y la aplicación de mupirocina nasal es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de resistencia a este compuesto, sin lograr la erradicación del microorganismo.

Otros reservorios

Los centros socio-sanitarios de larga estancia, centros en los que los pacientes realizan convalecencias prolongadas después de ingresos hospitalarios complejos, y los

centros con poblaciones hospitalarias específicas, como los parapléjicos y los centros de hemodiálisis, pueden convertirse fácilmente en reservorios de SARM. Con frecuencia, estos pacientes son portadores de sonda urinaria y de otros dispositivos, como sondas de nutrición enteral o gastrostomías percutáneas, y pueden desarrollar infecciones por SARM en estas localizaciones, precisando muchas veces el traslado a centros de agudos.

Los pacientes en diálisis merecen un comentario especial. Son portadores nasales de *S. aureus* en un porcentaje mayor al del resto de la población y, por lo tanto, con mayor riesgo para colonizarse por SARM cuando entran en contacto con dicho microorganismo. Además, frecuentemente, son portadores de catéteres vasculares para la diálisis y el riesgo de desarrollar bacteriemia se multiplica en estas condiciones. En nuestra experiencia, esta población es la que presenta con mayor frecuencia infecciones graves por SARM en pacientes que no están hospitalizados.

Recientemente, se han descrito en diferentes países dos circunstancias nuevas relacionadas con la epidemiología clínica del SARM. La primera es la aparición de infecciones por cepas de este tipo en poblaciones pediátricas no relacionadas, esto es, sin que los niños hayan tenido, aparentemente, contacto con el ámbito sanitario; es decir, sin que presentaran ninguno de los factores de riesgo tradicionales para SARM. En este sentido, parecerían auténticas infecciones adquiridas en la comunidad. La segunda circunstancia llamativa ha sido la descripción de pequeños brotes de infecciones por SARM, en poblaciones de la comunidad relativamente cerradas, como equipos de atletas o instituciones para personas discapacitadas. Seguramente estos últimos casos guardarían una cierta relación con la mayor capacidad de transmisión que se ha observado en algunos clones de SARM, e indicaría una progresiva implantación de estas cepas en la comunidad. Ninguna de estas circunstancias se ha descrito en nuestro ámbito todavía.

RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DE LA DISEMINACIÓN DE LOS SARM

Los cambios producidos en la epidemiología clínica de los SARM durante estos últimos años han obligado a plantearse, de forma individualizada y dinámica, los programas de control. En primer lugar, sería interesante resaltar que, si bien se ha producido una substitución del clon ibérico por otros clones, éstos han demostrado una capacidad de penetración en los hospitales, como mínimo igual a la que poseía el anterior clon. En consecuencia, las medidas de control aplicables para éste tendrían que ser aplicadas también para los clones que le han reemplazado.

Los programas de control se han basado tradicionalmente en tres aspectos diferentes:

- a) **Sistemas de vigilancia.** Tienen como objetivo detectar a los pacientes infectados o colonizados por SARM y al personal sanitario colonizado. Por lo general, se realiza diariamente, mediante el seguimiento de las muestras positivas a través del laboratorio de Microbiología. El sistema de vigilancia incluye, además del control de las muestras clínicas positivas para SARM, la búsqueda prospectiva de pacientes en áreas de riesgo como las UCI, o la detección de portadores entre el personal sanitario cuando existen diversos casos relacionados en una misma unidad. También incluye la vigilancia de los reingresos de pacientes colonizados con anterioridad mediante la práctica de cultivos de control.
- b) **Medidas de aislamiento.** Tienen como meta evitar la transmisión cruzada de paciente a paciente a través del personal sanitario. Las medidas de aislamiento de contacto incluyen el uso de bata y guantes para el contacto directo, y el uso de mascarilla en el caso de traqueotomías o heridas infectadas.
- c) **Tratamiento de los portadores de SARM.** Pretende disminuir el reservorio bacteriano, descontaminar a los pacientes y evitar nuevas infecciones por SARM en

los pacientes colonizados. Es necesario enfatizar que el uso inadecuado de la pomada nasal de mupirocina ha ocasionado la aparición de resistencias en *S. aureus* y la pérdida de un arma muy eficaz para combatir los brotes epidémicos. La descontaminación debe iniciarse en pacientes que no tengan heridas ni dispositivos como sondas, catéteres, etc. La pauta habitual consiste en la aplicación de pomada tópica de mupirocina (formulación nasal) en ambas fosas nasales durante cinco días. Suele acompañarse de una higiene diaria de la piel y el cabello con un jabón con un antiséptico como la clorhexidina. Se han ensayado pautas alternativas a la mupirocina en casos de resistencia con pomada de ácido fusídico y cotrimoxazol oral, aplicadas durante el mismo periodo.

Las medidas de control dependen de la situación epidemiológica de cada hospital. En casos de epidemia elevada, con más de 0,6 casos/100 estancias, es necesario realizar un mayor esfuerzo e intentar mejorar las medidas higiénicas básicas y los recursos disponibles. Por ejemplo, es tan importante evitar la transmisión cruzada de SARM dentro de una UCI, como evitar su introducción en dicha unidad. Por dicho motivo, son en la actualidad cada vez más numerosas las UCI que realizan un frotis nasal al ingreso del paciente. Otras medidas de control que se han instaurando progresivamente son el control de los reingresos de pacientes colonizados y el de aquellos pacientes procedentes de otros centros o instituciones que pudieran estar colonizados de forma silente. En este sentido, los equipos de control de infección, que han de ser los conocedores con detalle de la situación del SARM en cada centro, son los responsables de la puesta en marcha o de la modificación de las medidas de control que se consideren oportunas.

Tasas de incidencia y medidas de control

No existen parámetros comparativos entre tasas de diferentes hospitales. Cuanto mayor es la complejidad de un centro, más probabilidades hay de tener problemas con los SARM y más sistemas de alerta se necesitan. Recientemente, Wenzel *et al.* publicaron una serie de recomendaciones de consenso, en referencia al control de los brotes epidémicos por estos microorganismos. El grupo de expertos consideró que un determinado hospital tenía una tasa elevada de SARM si concurría cualquiera de las siguientes circunstancias:

- a) Incremento de un 25% sobre la tasa basal.
- b) Tasas superiores a:
 - 0,25 casos/100 estancias en hospitales de menos de 100 camas.
 - 0,3 casos/100 estancias en hospitales de entre 200 y 500 camas.
 - 0,6 casos/100 estancias en hospitales de más de 500 camas.
- c) Un solo caso nuevo por mes en una UCI.
- d) Tres ó más casos nuevos por mes en una unidad de hospitalización convencional.

En el caso de detectar alguna de estas situaciones, sería necesario reconsiderar las medidas de control y determinar cuáles son los aspectos que es preciso cambiar.

BIBLIOGRAFÍA

- BORER A, GILAD J, YAGUPSKY P *et al.* Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in institutionalised adults with developmental disabilities. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:966-970.
- CERCENADO E, SANCHEZ-CARRILLO C, ALCALÁ L, BOUZA E. Situación actual de la resistencia de *Staphylococcus* en España. *Rev Clin Esp* 1997; 2:18-24.
- CHAMBERS HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001; 7:178-182.

- DOMÍNGUEZ MA, DE LENCASTRE H, LIÑARES J, TOMASZ A. Spread and maintenance of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone during an outbreak of MRSA disease in Spain. J Clin Microbiol 1994; 32:281-287.
- HUSSAIN FM, BOYLE-VAVRA S, DAUM RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:763-767.
- LAURENT F, LELIÈVRE H, CORNU M *et al.* Fitness and competitive growth advantage of new gentamicin-susceptible MRSA clones spreading in French hospitals. J Antimicrob Chemother 2001; 47:277-283.
- LEMAÎTRE N, SOUGAKOFF W, MASMOUDI A, FIEVET MH, BISMUTH R, JARLIER V. Characterization of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* involved in nosocomial spread. J Clin Microbiol 1998; 36:81-85.
- OLIVEIRA DC, TOMASZ A, DE LENCASTRE H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet Infect Dis 2002; 2:180-189.
- PARRAS F, RODRÍGUEZ M, BOUZA E *et al.* Brote epidémico por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en un hospital general. Enferm Infec Microbiol Clin 1991; 4:200-207.
- TRILLA A, MARCO F, MORENO A, PRAT A, SORIANO E, JIMENEZ DE ANTA MT. Epidemiología clínica de un brote de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y aminoglicósidos: Eficacia de las medidas de control. Comité de Control de Infecciones. Med Clin (Barc) 1993; 100:205-209.
- SOPENA N, GARCIA-NÚÑEZ M, PRATS R *et al.* Appearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sensitive to gentamicin in a hospital with a previous endemic distinct MRSA. Eur J Epidemiol 2002; 17:317-321.
- WATSON J, GIVNEY R, BEARD-PLEGER M *et al.* Comparative analysis of multidrug-resistant, non-multidrug-resistant, and archaic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Central Sydney, Australia. J Clin Microbiol 2003; 41:867-872.
- WENZEL RP, REAGAN DR, BERTINO JS, BARON EJ, ARIAS K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: A consensus panel's definition and management guidelines. Am J Infect Control 1998; 26:102-110.