

Factores de riesgo asociados a infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina

María del Carmen Bangher^(*), Eduardo F. Farías^(**)

Hacia 1961 comenzaron a registrarse en numerosos hospitales de Europa infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SAMR). A fines de los años setenta los hospitales americanos informaron sobre su aparición en forma de brotes epidémicos.⁽¹⁻⁴⁾

Las características observadas en las infecciones producidas por dichas cepas fueron: 1) rápida diseminación hacia áreas críticas del hospital: Unidad de Cuidados Intensivos (UTI); salas de quemados, neonatología, centros quirúrgicos, etc.^(2,5,6,7,8,9) y 2) compromiso de pacientes internados durante tiempo prolongado, debilitados, inmunocomprometidos, sometidos a procedimientos invasivos o a terapias con múltiples esquemas de antibióticos.^(1,5,7,8,9,10)

En uno de los hospitales de la zona el caso índice se registró en enero de 1990; a partir de ese momento hubo un sostenido aumento en el número de infecciones por SAMR, aislándose en 1992 en 17,2 % de los de hemocultivos intrahospitalarios. El seguimiento de los casos permitió observar en los pacientes la coexistencia de muchos de los antecedentes mencionados como factores de riesgo. La necesidad de lograr la identificación ponderada de las variables clínicas asociadas a esta infección, eliminando las que actuaran como variables de confusión, motivó el diseño de un estudio de casos y controles.

Material y Métodos

Durante el período comprendido entre enero de 1991 y diciembre de 1992 se registraron los pacientes internados a fin de seleccionar casos y controles de acuerdo a los criterios que siguen:

(*) Cátedra de Parasitología. Carrera de Enfermería. Facultad de Medicina. UNNE.

(**) Cátedra de Bioestadísticas. Carrera de Enfermería. Facultad de Medicina. UNNE.

Casos:

Se consideraron casos a los pacientes con diagnóstico de infección por SAMR de acuerdo a los siguientes criterios: Evidencias clínicas de infección localizada, generalizada o sepsis, cuando los anteriores se asociaron a dos o más criterios de respuesta inflamatoria; más el aislamiento de cepas de SAMR en muestras microbiológicas confiables.

Selección de Controles:

Los siguientes criterios fueron utilizados para la selección de los controles con el fin de realizar el emparejamiento (matching). 1) Internación en el mismo servicio de origen del caso. 2) Edad: en rango de ± 5 años respecto del caso. 3) Fecha de ingreso: En un rango de ± 7 días con respecto al día índice del caso (ver más adelante). 4) Sexo: igual al del caso. Se seleccionaron un mínimo de dos controles por caso.

Criterios de Exclusión:

En ambos grupos fueron excluidos pacientes en quienes no pudiera realizarse un seguimiento adecuado y aquellos colonizados (aislamiento de SAMR sin evidencias clínicas de infección).

Recolección de Datos y Definiciones:

Tanto para los casos como para los controles se realizó un cuestionario estructurado, llenado por médicos del servicio de infectología, donde se recogieron los siguientes datos: 1) Número de historia clínica. 2) Edad. 3) Sexo. 4) Fecha de internación y tiempo de internación: desde el ingreso hasta el alta o fallecimiento; se consideró internación prolongada si el período referido fue superior a diez días. Día índice: fue para los casos el día de obtención de las muestras biológicas en las que luego resultara hallado SAMR, en pacientes clínicamente infectados. Para los controles al día de selección de los pacientes para su emparejamiento con los casos. 5) Diagnóstico de Ingreso. 6) Enfermedad de base: se confeccionaron seis grupos basados en las patologías más frecuentes existentes previas a la aparición de la infección. Los grupos fueron: a) ausencia de patología previa, b) enfermedades

invalidantes (hemiplejía facioobraquiocrural, paraplejía, cuadriplejía, coma), c) inmunodeficiencias (congénitas, insuficiencia renal, diabetes, collagenopatías, tratamiento con inmunosupresores), d) enfermedades hematológicas malignas, e) neoplasias no hematológicas, f) otros: alcoholismo, desnutrición. 7) Maniobras quirúrgicas: se registraron los procedimientos realizados antes de la aparición de la infección, incluyendo procedimientos quirúrgicos mayores, accesos venosos, colocación de prótesis vasculares u ortopédicas, sondaje vesical, etc. 8) Antibioticoterapia previa: se clasificó a los pacientes según hubieran recibido un curso corto de tratamiento con antibióticos antes de la infección (entre 3 y 7 días antes de la aparición de la infección) o un curso prolongado (más de 7 días antes de la infección). 9) Localización de la infección: se consignaron las localizaciones infecciosas y el probable sitio de origen de la infección. 10) Evolución: 1) Favorable: cuando se logró la curación o mejoría luego del tratamiento correspondiente. 2) Desfavorable: Persistencia de la infección localizada, desarrollo de localizaciones metastásicas o muerte atribuida esta última a SAMR en los casos, o a la descompensación de la patología que motivó la internación en los controles. No se consideró como evolución desfavorable a la persistencia de SAMR en material biológico o inerte en ausencia de clínica de infección.

Microbiología:

Todas las muestras obtenidas fueron identificadas como SAMR por métodos de detección standard para estafilococos, incluyendo tinción de Gram, morfología de colonias y test de catalasa y coagulasa; la sensibilidad de las cepas fue testeada de acuerdo a las normas de NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) para test de difusión en disco.

Análisis Estadístico:

El análisis estadístico consistió en el cálculo de los Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza 95 % en dos etapas, primero se calcularon los OR "crudos" para cada una de las variables analizadas. Luego en base a las más importantes se construyó un modelo logístico múltiple para el cálculo de los OR "ajustados". todos estos se expresan con su probabilidad de error calculada por el método del jhi cuadrado.

Resultados

Casos:

En el período de estudio se produjeron 55 aislamientos de SAMR; de ese total, sólo 43 pacientes fueron incluidos ya que 8 casos fueron considerados colonizados y en 4 no logró realizarse seguimiento adecuado. La edad promedio fue de 45,6 años (rango: 14 a 77 años) 22 fueron hombres y 21 mujeres (51,2% vs 48,8%).

El promedio de días de internación fue de 36,33 y el día índice correspondió a los 16,90 días; 29 pacientes tuvieron una internación prolongada.

Diagnóstico de Ingreso: 14 pacientes ingresaron por evidencias de infección; de éstos, 3 provenían de UTI, 3 de Cirugía General, 1 de traumatología, 1 de ginecología y los 6 restantes habían ingresados con infecciones de diferente etiología. Todos se sobreinfectaron con SAMR mientras cursaban el tratamiento correspondiente a la infección inicial. El resto de los pacientes ingresaron por causas que se detallan en la Tabla N° 1, donde también se describen las enfermedades de base con los subgrupos correspondientes.

Maniobras Quirúrgicas Previas: 38 pacientes (88,4%) fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos detallados en la Tabla N° 2. Antibioticoterapia previa: 26 pacientes habían recibido algún antibiótico antes del aislamiento de MARSa; los esquemas más utilizados incluyeron penicilinas semisintéticas, cefalosporinas y fluoroquinolonas; 24 (55,8%) pacientes recibieron antibióticos por más de 7 días.

Localización de la infección: En la Tabla N° 3 se mencionan las localizaciones infecciosas de los casos, los episodios de bacteriemias, sepsis y endocarditis infecciosa. 19 de los pacientes con bacteriemia tenían antecedentes de maniobras quirúrgicas. Se diagnosticó endocarditis en 4 pacientes; en 2 fue de localización tricuspídea, uno mitral y en otro aórtica.

Evolución: 27 pacientes evolucionaron favorablemente, (cura bacteriológica en 10 pacientes y en el resto curación clínica) 16 evolucionaron en forma desfavorable.

Controles:

Los resultados correspondientes a distribución por edad y sexo se detallan en la Tabla N° 1. El tiempo de internación promedio fue de 16,2 días y en diecinueve pacientes hubo internación prolongada.

Los diagnósticos de ingreso más frecuentes fueron: Infecciones (no relacionadas con SAMR 39,8%) y enfermedades cardiovasculares (26,1%). Las enfermedades de base se muestran en la Tabla N° 1.

Maniobras quirúrgicas: 19 pacientes fueron sometidos a estos procedimientos como se detalla en la Tabla N° 2.

Antibioticoterapia previa: se registró este antecedente en 25 pacientes. Localización de la infección: 52 pacientes presentaron alguna infección durante la internación, las que son mostradas en la Tabla N°4, en 19 de ellos la infección fue causada por estafilococo oxacilina sensible; 14 pacientes presentaron bacteriemias, de las cuales 12 fueron por estafilococos aureus oxacilina sensible. Evolución: Solo 4 pacientes del grupo control fallecieron, todos con diagnóstico final de sepsis.

Comparando los resultados obtenidos se observa que: No se aprecian diferencias en la distribución por edad y

sexo (Tabla N° 1), en la localizaciones infecciosas, sepsis y endocarditis infecciosa (Tablas N° 3 y N° 4).

Tiempo de internación: los casos permanecieron internados el doble de tiempo que sus controles (36,3 días contra 16,2 días). Considerado el tiempo de internación prolongado, el riesgo de adquirir la infección fue de 4,44 (I.C. 95 % 1,89–10,55, $p = 0,0001$) y el día índice correspondió a los 16,9 días de internación, tiempo idéntico al de permanencia en el hospital de los controles.

Diagnóstico de ingreso: en ambos grupos ocuparon el primer lugar las infecciones no atribuidas a SAMR (14 pacientes en el grupo casos y 35 en el de controles), distribuyéndose en el segundo lugar, los pacientes con neoplasias no hematológicas en uno y las enfermedades cardiovasculares en el otro.

Tabla N° 1. Características de la población en estudio.

VARIABLE	CASOS	CONTROLES
Número de pacientes	43	88
Edad	45,6 (18,6)	44,7 (18,2)
Sexo Masculino	22 (51,2 %)	46 (52,3 %)
Sexo Femenino	21 (48,8 %)	42 (51,2 %)
Días de internación	36,3 (\pm 22,7)	16,2 (\pm 12,6)
Internación prolongada	29(67,4 %)	19(21,5 %)
Diagnóstico de ingreso:		
Infección no relacionada a SAMR	14 (32,5)	35 (39,8 %)
Choque hipovolémico o IRC	2 (4,7 %)	4 (4,5 %)
Diabetes	7 (16,3 %)	11 (12,5 %)
Colagenopatías o inmunosupresores	3 (7 %)	2 (2,3 %)
Enfermedades cardiovasculares	6 (14 %)	23 (26,1 %)
Neoplasias. no hematol. enf. GI y endocrinas	8 (18,6 %)	3 (3,4 %)
Enfermedades hematológicas malignas	3 (7 %)	4 (4,5 %)
Alcoholismo y desnutrición	0	6(6,8 %)
Enfermedad de base:		
Sin enfermedad	4 (9,3 %)	11 (12,5 %)
Enfermedades invalidantes	9 (20,9 %)	3 (3,4 %)
Inmunodeficiencias	16(37,2 %)	47.(53,4 %)
Enfermedades hematológicas malignas	3 (7 %)	2 (2,3 %)
Neoplasias no hematológicas	5 (11,6 %)	4 (4,5 %)
Otras	6 (14 %)	21 (23,9 %)
Maniobras quirúrgicas	38 (88,4 %)	19 (21,6 %)
Antibióticos previos	26(60,5 %)	25 (28,4)
Antibioticoterapia prolongada	24(55,8 %)	22(25 %)
Bacteriemias	22 (51,2 %)	14 (15,9 %)
EVOLUCIÓN:		
Desfavorable	16 (37,2 %)	4 (4,5 %)
Favorable	27 (62,8 %)	84 (95,5 %)

Enfermedad de base: los pacientes que presentaron alguna inmunodeficiencia fueron los de mayor número en ambos grupos (16 y 47 respectivamente). Sin embargo, el riesgo de adquirir infección por SAMR fue de 1,39 según el análisis univariado (I.C. 95% 0,37–5,65, $p = 0,77$) lo que significó un bajo riesgo de infección para los pacientes con patología previa a la internación. Analizadas en particular las enfermedades de base más frecuentes los O.R. fueron respectivamente 2,18 para IRC, 1,36 para diabetes, 1,3 para colagenopatías, 0,1 para insuficiencia cardíaca y 1,22 para pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores (ver Tabla N° 2). Salvo los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, en quienes el valor de p fue significativo ($p = 0,00001$), no significaron riesgo ninguna de las otras variables analizadas dentro de enfermedad de base.

Antibioticoterapia previa: el 60,5 % de los casos había recibido algún esquema de antibióticos antes de infectarse con SAMR, mientras que sólo el 28 % de los controles había recibido antibióticos antes de ingresar al estudio. Esto significó un riesgo de infección por SAMR de 3,85 (I.C. 1,66–9,02, $p = 0,00083$). Considerando la antibioticoterapia prolongada el riesgo de desarrollar infección fue 3,73 ($p = 0,006$).

El análisis multivariado identificó como predictor independiente a las maniobras quirúrgicas previas (O.R. 27,25, $p = 0,000001$) y a la internación prolongada (O.R. 3,432, $p = 0,000001$) perdiendo valor la administración previa de antibióticos, la administración de antibióticos en tiempo prolongado y la existencia de enfermedad de base en general o en particular. Tampoco demostraron ser factores de riesgo la edad y el sexo. Ver Tabla N° 5.

Discusión

La aparición de cepas de estafilococos aureus resistentes a la meticilina y su rápida diseminación entre pacientes críticos motivó el registro de los infectados con el fin de identificar posibles factores de riesgo implicados en la adquisición de la infección.

Los trabajos realizados en los hospitales afectados por brotes epidémicos consistieron en series de casos donde la comparación se realizaba entre pacientes infectados con SAMR y pacientes infectados con *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina. Los resultados sugerían como marcadores de riesgo la presencia de enfermedad de base previa, drogadicción endovenosa, cirugía previa y/o por tiempo prolongado de estancia en quirófano, internación prolongada más allá de 10 días y uso de múltiples esquemas de antibióticos. ^(8,13,14,15)

El análisis de los resultados anteriores muestra que: la edad y el sexo no significaron variables de riesgo, ya que hubo una distribución uniforme en ambos grupos. Fue mayoritario el grupo de pacientes que, habiendo ingresado por una causa infecciosa, se sobreinfectaba con SAMR durante su estancia hospitalaria (14 casos), pero también fue la infección el diagnóstico más frecuente en el grupo de control. Podrían mencionarse como principales factores coadyuvantes en la infección por SAMR, la administración prolongada de antibióticos, la necesidad de realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos y la enfermedad de base previa del paciente. Cabría plantearse si el estado inmunológico previo a la infección de los casos era diferente con respecto de los controles.

No se registraron casos en pacientes ingresados por enfermedades cardiovasculares (segunda causa más frecuente de ingreso en el grupo de control) u otras enfermedades que no hubieran implicado maniobras invasivas. Ya ha sido mencionado en la literatura que la sobreinfección o la infección hospitalaria en un paciente infectado proveniente de la comunidad debe relacionarse más al estado inmunológico del paciente o a la gravedad de su enfermedad de base que a la exposición a antibióticos o a maniobras invasivas (8,9,22,24,25). Apoya esta hipótesis el hecho

que el segundo lugar en causas de internación es ocupado en el grupo casos por las enfermedades neoplásicas.

El tiempo de internación de los casos fue el doble que el de los controles, correspondiendo el día índice al día 16,9 de internación; esto significa que, hasta el día de aparición de la infección los tiempos de internación son prácticamente idénticos, 16,9 días para los casos y 16,2 para los controles. Enfocado de esta manera se asume la prolongación de la internación en los casos como secundaria a la necesidad de internación para recibir tratamiento por la infección por SAMR por vía parenteral; pero si se toma como punto de corte de internación prolongada 10 días o más el riesgo de infección es entre 3 y 4 veces mayor para los pacientes internados por más de 10 días (ver Tablas N° 4 y N° 5). Cabría preguntarse entonces si la estancia hospitalaria prolongada fue el factor contribuyente a la infección por sí sola, exponiendo a los pacientes a un mayor tiempo de contacto con colonizados e

Tabla N° 2. Marcadores de riesgo para el desarrollo de infección por *Estafilococo meticilina resistente* (análisis univariado).

VARIABLE	O.R.	IC 95 %	P=
Enfermedad de Base	1,39	0,37–5,65	0,77
Insuficiencia renal crónica	2,18	0,5–9,5	0,29
Diabetes	1,36	0,4–4,3	0,74
Colagenopatías	1,38	0,1–10,8	0,66
Insuficiencia Cardíaca	0,1	0,05–0,66	0,00001
Antibióticos previos	3,85	1,66–9,02	0,00083
Inmunocompromiso	1,22	0,51–2,89	0,77
Antibiótico–terapia prolongada	3,73		0,006
Internación prolongada	4,44	1,89–10,55	0,0001
Maniobras quirúrgicas	27,6	8,67–94,3	0,000001

Tabla N° 3. Marcadores de riesgo para el desarrollo de infección por *Estafilococo meticilina resistente* (análisis multivariado).

VARIABLE	O.R.	IC 95 %	COEFICIENTE	P
Edad	1,020	0,987–1,054	0,0195	0,241
Sexo	2,28	0,71–7,26	0,8267	0,1611
Enfermedad de base	0,50	0,090–2,83	–0,6811	0,4381
Insuficiencia renal crónica	2,103	0,305–14,49	0,7434	0,4504
Diabetes	0,728	0,166–3,188	–0,3171	0,6738
Colagenopatías	3,672	0,309–43,58	1,300	0,3028
Insuficiencia cardíaca	0,157	0,012–2,108	–1,8494	0,1625
Antibioticoterapia	0,827	0,185–3,692	–0,1898	0,8036
Antibioticoterapia prolongada	1,386	0,338–5,676	0,3261	0,6504
Internación prolongada	3,432	1,094–10,764	1,2332	0,000001
Maniobras quirúrgicas	27,253	6,979–106.418	3,3050	0,000001

infectados o si también contribuyó la patología de base más severa de los casos respecto de sus controles (ACV, paraplejía, infecciones graves). La respuesta a esta pregunta es compleja, y sólo el análisis individual de cada caso puede colaborar en la definición. Sin embargo la evidencia que sólo el 21,5 % de los controles permanecieron internados más de 10 días favorece esta última consideración.

No se registraron diferencias cuando fueron analizados los pacientes de acuerdo a enfermedad de base previa, en forma general y en forma particular. En el grupo de diabéticos existió la misma distribución de diabéticos tipo I y II, y de descompensaciones por cetoacidosis entre los casos y los controles; el número de insuficientes renales fue el mismo pero aquellos infectados con SAMR habían sido sometidos a maniobras quirúrgicas u otros procedimientos invasivos con mayor frecuencia. Esto coincide con los trabajos que señalan que además de las alteraciones inherentes a la

patología de base, influyen de manera significativa los procedimientos invasivos^(8,9,15,18,19). En los casos predominaron las enfermedades invalidantes, todos con antecedentes de procedimientos cruentos, exposición a antibióticos e internación prolongada.

Analizado el antecedente de administración previa de antibióticos, resultó un hecho muy común en ambos grupos (ver Tabla N° 1) por lo que al controlarlo por análisis multivariado perdió peso como factor de riesgo y se transformó en un factor de confusión (ver Tablas N° 4 y N° 5). Ampliamente reconocido es el antecedente de tratamiento con antibióticos como factor de riesgo para infecciones, especialmente nosocomiales (22,23). El efecto de la antibioticoterapia expresado como presión de selección de flora en el ámbito hospitalario, explicaría la emergencia de cepas multirresistentes, en este caso SAMR; es controvertida, sin embargo, la razón por la que se asocia la utilización de antibióticos a la infección por bacterias multirresistentes. Algunos autores mencionan que la mayor frecuencia de utilización de antibióticos se relaciona a pacientes con patologías de base más severas, o estado deficitario de sus defensas; también se postula que el mayor uso de antibióticos se relaciona a un “indebidamente

anticipado uso ante la probable aparición de infección en un huésped inmunocomprometido”, o al empleo de profilaxis preoperatorias prolongadas en el tiempo^(22,23); no pudo demostrarse que los antibióticos fueran un verdadero factor de riesgo, en el análisis multivariado sino una variable asociada a las maniobras quirúrgicas.

En cuanto a las maniobras quirúrgicas, desde todo punto de vista significaron el predictor más poderoso de infección por SAMR, sea que se tratara de procedimientos menores, o bien de cirugías mayores con tiempo prolongado de permanencia en el quirófano. Se ha comentado en la literatura todos los factores relacionados a infección de heridas quirúrgicas o a procedimientos invasivos construyéndose en los últimos años programas de vigilancia de infecciones de heridas e índices de riesgos^(20,21,22). La alta asociación de infección por SAMR en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos debe atribuirse a varios factores, entre los que cabe mencionarse la alta transmisibilidad de SAMR por las manos del personal sanitario, el sometimiento a maniobras invasivas para diagnóstico o tratamiento, el antecedente de cirugías previas o de provenir de servicios como UTI, cirugía o traumatología y la existencia de enfermedad de base. La importancia del antecedente quirúrgico queda también reflejado en la asociación a bacteriemias (44 % de los casos), sepsis (69 %) y endocarditis (75 %).

Conclusión

Evaluados los factores de riesgo asociados a infecciones por SAMR, surgen los procedimientos quirúrgicos como los de mayor valor, evidenciado por el elevado número de infectados con antecedentes de maniobras quirúrgicas, la alta asociación de bacteriemias a éstas y la procedencia de un buen número de pacientes de servicios netamente quirúrgicos.

Factores tradicionalmente asociados a infecciones por bacterias multirresistentes como antibioticoterapia previa e internación prolongada perdieron peso frente a las maniobras invasivas quizás por la alta frecuencia de utilización de antibióticos en los pacientes enrolados en ambos grupos y por la existencia de patologías previas que favorecieron que favorecieron la colonización con SAMR.

Tabla N° 4. Localización de la infección por *Estafilococo metilicina resistente* en los casos. (n = 43) y controles (n = 88)

LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN	CASOS	CONTROLES
No infección	2 (4,7 %)	36 (40,1 %)
heridas quirúrgicas	16 (37,2 %)	2 (2,2 %)
Infección urinaria	3 (7 %)	9 (10,2 %)
Escaras u osteomielitis	4 (9,3 %)	1 (1,1 %)
Celulitis o abscesos	10 (23,3 %)	13 (14,8 %)
Neumonía	5 (11,6 %)	13 (14,8 %)
Pericarditis	1 (2,3 %)	0
Otitis o faringitis	1 (2,3 %)	0
SNC	1 (2,3 %)	3 (3,5 %)
Sepsis	13 (30,2 %)	12 (13,6 %)
Endocarditis infecciosa	4 (9,3 %)	7 (7,9 %)
Bacteriemia	22 (62,8 %)	14 (15,9 %)

Tabla N° 5. Maniobras quirúrgicas previas en los casos y controles.

TIPO DE CIRUGÍA	CASOS	%	CONTROLES	%
Cirugías mayores	13	34,2	4	21,05
Cirugías menores	3	7,8	1	5,26
Sondajes vesicales	0	0	2	10,5
Vías venosas centrales	17	44,7	12	31,5
Cánulas para hemodiálisis	5	13,1	0	0
Total	38	100	19	100

Bibliografía

1. Klimek Jj, Marsik Fj, Bartlett Rc, Weir B,Shea P, Quintiliani R.: Clinical, epidemiologic and bacteriologic observations of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a large community hospital. *Am J Med* 1976;61:340-345.
2. Haley R W et al: The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in United States hospitals. *Ann Intern Med* 1982;97:297-308.
3. Brumfitt Wyhamilton-Miller J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med* 1989;320:1188-1195-
4. Jessen O,Rosendal K,Bulow P,Faber V Y Eriksen K R: Changing staphylococci and staphylococcal infections,a ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. *N Engl J Med*,1969,281(12)627-636.
5. Musher D M y Olbricht Mckenzie S: Infections due to *Staphylococcus aureus*. *Medicine* 1977; 56(5) 383-403.
6. Thompson R L,Cabezudo I Y Wenzel R P: Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97:309-317.
7. Locksley R M et al: Multiply antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*:introduction, transmission and evolution of nosocomial infection. *Ann Intern Med* 1982;97:317-324.
8. Crossley K, Loesch D, Landesman B, Mead K, Chern M Y Strte R. An outbreak of infectionms caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical studies. *J Infec Dis* 1979;139:273-279.
9. Crossley K,Landesman B Y Zaske D. An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. II. Epidemiologic studies. *J Infec Dis* 1979;139:280-287.
10. Peacock J E, Marsik F J Y Wenzel R P: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*:introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 1980;93:526-532.
11. Teresa,E et al. Endocarditis en válvula nativa en pacientes no heroinómanos. *Rev Esp de Card.* 1990;43: 392-401.
12. Mulligan Me,Murray-Leisure Ka,Ribner Bs et al: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993;94:313-328.
13. Linnemann Cc Jr; Moore P;Staneck JI; Pfaller Ma. Reemergence ofepidemicmethicillin-resistant*Staphylococcus aureus*in a general hospital associated with changing staphylococcal strains. *Am J Med* 1991;91(3B):238 S-244S.
14. Cohen Sh;Morita Mm;Bradford M.A seven year experience with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1991;91 (3B):233-237.
15. Parras F, Rodrioguez M, Bouza E, Muñoz P, Cercenado E, Guerrero C, Zancada G: Brote epidemico de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina(SARM)en un hospital general.Informe preliminar. *Enf. Infec. y Microbiol. Clin.*1991;9(4) 200-207.
16. Haley R W. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: do we just have to live with it ? *Ann Intern Med* 1991;114:162-164.
17. Boyce J M. Methicillin-resistant*Staphylococcus aureus*. Detection, epidemiology and control measures. *Infectious Disease Clinics of North America*. Vol 3 N° 4 1989;901-913.
18. Yu V L et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. *N Eng J Med* 1986;315:91-96.
19. Muder R R, Brennen C, Wagener M et al. Methicillin-resistant *Staphylococcal* colonization and infection in a long-term care facility. *Ann Intern Med* 1991;114:107-112.
20. Wenzel Rp; Nettleman Md; Jones Rn; Pfaller Ma. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: implications for the 1990s and effective control measures. *Am J Med* 1991;91 (3B):221-227.
21. Nettleman Md; Trilla A; Frederikson M; Pfaller M. Assigning responsibility: using feedback to achieve sustained control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1991;91(3B): 228-232.
22. Haley R W et al. Nosocomial infections in U.S. Hospitals,1975-1976..1981;*Am J Med* 70:947-959.
23. Mcgowan J E. Antimicrobial resistance in hospital organism and its relation to antibiotic use. *Rev Infec Dis* 1983;5(6):1033-1045.
24. Pahissa A et al. Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en un hospital universitario. *Enf Infec y Microbiol Clin.*1988;6:32-41.
25. Saravpolatz L D,Pohlod D J Y Arking L M: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections:a new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med* 1982;97: 325-329.
26. Sheagren J N: *Staphylococcus aureus*, the pesistent pathogen. *N Eng J Med* 1984;310:1368-1373 y 310:1437-1442.
27. Libman K Y Arbeit Rd: Complications associated with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1984;144:541-545.
28. Trilla A,Wenzel Rp: nfecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina. Un reto para el control de las infecciones. *Enf. Infec. y Microbiol.Clin.*1991;9 (4)193-195.
29. Goetz MB, Mulligan ME, Kwok R, O'Brien H, Caballes C, Garcia JP: Management and epidemiologic analyses of an outbreak due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1992;92: 607-614.