

***Staphylococcus aureus* meticilino resistente en niños escolares de Cartagena**

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children attending school in Cartagena, Colombia

Raimundo Castro-Orozco, Lucy M. Villafañe-Ferrer, Eduviges Álvarez-Rivera,
Melina Martínez De Arco, Carmen L. Rambaut-Donado y Gina V. Vitola-Heins

Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia.
raimundo_castro_orozco@hotmail.com, lmvfmaster@hotmail.com, edalriv@yahoo.es,
anilem721@hotmail.com, shabrina_1405@yahoo.com, shoutito@hotmail.com

Recibido 13 Julio 2009/Enviado para Modificación 30 Marzo 2010/Aceptado 2 Mayo 2010

RESUMEN

Objetivo Determinar portadores nasales de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y factores de riesgo asociados a esta colonización, en una población escolar de Cartagena de Indias.

Métodos Se realizó un estudio analítico transversal en 100 niños escolares sanos, para la búsqueda de portadores nasales de cepas SARM y su asociación con factores de riesgo. Para la identificación bacteriana se utilizaron métodos convencionales. A todos los aislamientos se les determinó la sensibilidad a antibióticos por el método de Kirby-Bauer.

Resultados De la población escolar, se identificaron 36 cepas de *S. aureus*; 25 %, oxacilino-resistentes; 66,7 %, oxacilino-sensibles y 8,3 %, con sensibilidad intermedia. El 67 % de cepas SARM aisladas fueron sensibles a todos los antibióticos probados. Una cepa (SARM-Ant4) presentó resistencia a tres antibióticos con mecanismos de acción diferentes.

Conclusiones Este es el primer estudio realizado en Cartagena, que determinó las frecuencias de portadores nasales de *S. aureus* y cepas SARM en una población escolar, registrándose un 33 % y 9 %, respectivamente. Todas las cepas de *S. aureus* oxacilino-resistente, fueron también cefoxitino-resistente, lo que hace sospechar la presencia del gen *mecA*. El uso de antibióticos betalactámicos en los últimos tres meses, incrementa aproximadamente cinco veces más el riesgo de ser portador nasal de cepas SARM (aOR=4,72 [IC95 %=0,96-23,98] p<0,05). Los antibiótipos (Ant) encontrados hacen sospechar la presencia de cepas SARM adquiridas en la comunidad (SARM-AC, multisensible) y adquiridas en hospitales (SARM-AH, multiresistente).

Palabras Clave: *Staphylococcus aureus*, resistencia a la meticilina, portador sano, farmacoresistencia microbiana (fuente: DeCS, BIREME).

ABSTRACT

Objective Determining nasal carriers of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and associated risk factors for nasal colonisation in a school-aged population in the seaside city of Cartagena, Colombia.

Methods A cross-sectional, analytical study was carried out on 100 healthy schoolchildren to determine MRSA nasal carriage and its association with risk factors. Bacteria were identified using conventional methods. Antibiotic sensitivity was determined by the Kirby Bauer method.

Results A total of 36 isolates of *S. aureus* were identified in the school children. 25 % of the strains were oxacillin-resistant, 66.7 % oxacillin-sensitive and 8.3 % had intermediate susceptibility. 67 % of the MRSA strains isolated were sensitive to all antibiotics tested. One strain (MRSA-Ant4) showed resistance to antibiotics having different mechanisms of action.

Conclusions This is the first study in Cartagena which determined the frequency of *S. aureus* and MRSA strains nasal carriers in a school population (33 % and 9 %, respectively). All *S. aureus* oxacillin-resistant strains were cephoxitin-resistant, thereby leading to the presence of the *mecA* gene being suspected. Having used beta-lactam antibiotics during the last three months increased the likelihood of being an MRSA nasal carrier by around five times (OR=4.72; 0.96-23.98 95 %CL; $p < 0.05$). The antibiotypes (Ant) found suggested the presence of community-acquired (multisensitive CA-MRSA,) and hospital-acquired-MRSA (multidrug resistant HA-MRSA,).

Key Words: *Staphylococcus aureus*, methicillin resistance, carrier state, antimicrobial drug resistance, community-acquired infection (source: MeSH, NLM).

El uso inadecuado de los antibióticos ha aumentado dramáticamente la resistencia a los mismos en la mayor parte del mundo, originando la aparición de microorganismos con mecanismos de resistencia más complejos, lo cual constituye un problema de salud pública de creciente importancia (1).

En la actualidad es de gran interés el aumento de la resistencia a la meticilina en esta especie bacteriana, conociéndose a estas cepas como *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina (SARM); esta bacteria ha llegado a convertirse en un gran problema epidemiológico comunitario y nosocomial (2-4). Más aun cuando se tiene evidencia de que algunos aislamientos SARM pueden ser resistentes a otros antibióticos como son las tetraciclinas, cloranfenicol, lincosamidas, macrólidos, aminoglucósidos e incluso las quinolonas (5,6).

Por otro lado, la importancia del *Staphylococcus aureus*, en especial de las cepas SARM, radica en la capacidad de producir colonizaciones intermitentes (niños, 10-40 % y adultos, 30 %); siendo el sitio más común, la cavidad nasal (1), las cuales pueden progresar a infecciones con distintos grados de severidad (2,7).

Anteriormente, las infecciones por SARM eran adquiridas principalmente en hospitales (SARM-AH), por pacientes que presentaban algunos de los

factores de riesgo descritos en la literatura (8). Pero se ha demostrado que en lugares extrahospitalarios existe la posibilidad de encontrar individuos que actúan como reservorios de la cepa con patrón comunitario o asociado a la comunidad (SARM-AC) (3,4,8,9).

En Colombia, ninguno de los estudios publicados que han reportado la presencia de cepas SARM, con perfil comunitario (SARM-AC) y/o perfil hospitalario (SARM-AH), ha sido realizado en población escolar (10-16).

Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio fue determinar portadores nasales de *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina (SARM) y los factores de riesgo asociados a esta colonización, en una población escolar de la ciudad de Cartagena de Indias, la cual presenta factores de riesgo biológicos, ambientales y socioculturales que facilitan la diseminación de SARM-AC (17,18).

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio con enfoque cuantitativo y diseño epidemiológico transversal analítico, en una muestra de 100 niños obtenida por muestreo aleatorio estratificado, durante los meses de agosto a diciembre del 2008. Los datos relacionados con los factores de riesgo fueron obtenidos de cada uno de los padres o representantes legales de estos niños, mediante el diligenciamiento de un formato de encuesta y firma de cláusula de consentimiento informado.

Toma de muestra y pruebas microbiológicas

Se recolectó una muestra de la mucosa de ambas fosas nasales con hisopos de madera y algodón, humedecidos con solución salina al 0,9 %, estéril. La siembra se realizó por agotamiento en agar sangre, luego se incubó durante 18-24 horas a 35°C. Para la confirmación bacteriana se realizaron pruebas de catalasa, oxidasa, coagulasa, presencia de DNasa (BBL-DNase Test Agar) y fermentación del manitol (Agar Salado de Manitol-Merck).

Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

El estudio de sensibilidad se realizó mediante el método de difusión de disco en agar basado en la técnica de Kirby-Bauer siguiendo las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute 2007 CLSI (19). Los sensibilizadores de antibióticos utilizados, con sus siglas de acuerdo a WHONET, fueron: Oxacilina (OX, 1 µg), Eritromicina (ERI, 15 µg), Clindamicina (CLI, 2 µg), Tobramicina (TOB, 10 µg), Tetraciclina (TCY, 30 µg), Ciprofloxacina (CIP, 5 µg) y Vancomicina (VAN, 30 µg).

A todas las cepas identificadas como *S. aureus* que presentaron resistencia a oxacilina (OX, 1 µg), se le realizó el método de difusión del disco con cefoxitina (FOX, 30 µg), acorde a los criterios del CLSI/NCCLS 2007 (19). Toda cepa de *S. aureus* oxacilina-resistente y cefoxitina-resistente, fue considerada como *S. aureus* resistente a meticilina (cepa SARM). Todos estos ensayos fueron realizados por triplicado, utilizando una cepa control de *S. aureus* ATCC 29213.

Análisis de datos

Para establecer la relación entre las variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia mediante la prueba X^2 y sólo cuando fue necesario se utilizó el test exacto de Fisher. Cuando se encontró relación entre las variables, se realizó una regresión logística para estimar la fuerza de asociación.

RESULTADOS

Descripción general de la población

Este estudio fue realizado en una población escolar constituida por 100 niños con una edad promedio de $9,3 \pm 3,0$ años (rango: 3-16 años) y con ligero predominio del género femenino (56 %). Se incluyó un grupo constituido por personal administrativo, docente, de servicios varios y familiares.

En cuanto a los factores de riesgo estudiados, sólo se pudo determinar el uso de terapia antimicrobiana en 24 niños, en todos los casos se utilizó como terapia amoxicilina, ampicilina o dicloxacilina. No existió reporte de hospitalización, diálisis o cirugía en el último año, ni tampoco conviviente que trabaje en hospital.

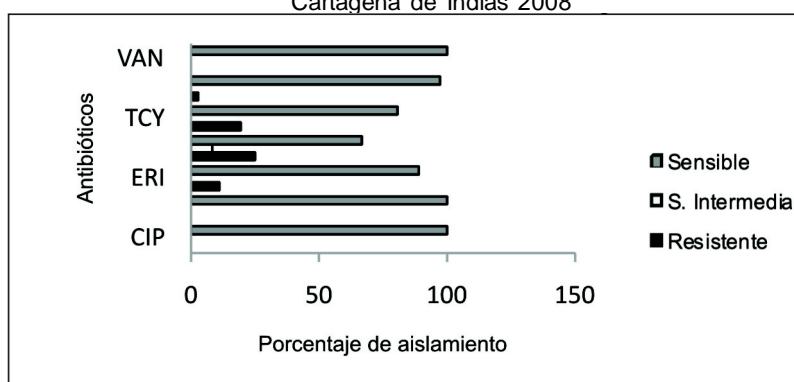
Aislamientos bacterianos y patrones de sensibilidad

De la población escolar objeto de estudio se obtuvieron 33 muestras de fosas nasales con presencia confirmada de *Staphylococcus aureus*. Con la utilización de agar Mueller-Hinton (Merck) con 2 % de NaCl, se lograron obtener 9 (25 %) aislamientos resistentes a oxacilina (SARM), 3 (8,3 %) con sensibilidad intermedia (SAIM) y 24 (66,7 %) sensibles (SASM). La presencia de microcolonias dentro del halo de inhibición de oxacilina permitió identificar a tres escolares portadores de SASM y SARM. En la Figura 1 se muestran los otros patrones de sensibilidad obtenidos.

Los patrones de susceptibilidad antimicrobiana encontrados permitieron caracterizar las 36 cepas de *S. aureus* en 10 antibiogramas (Ant1-Ant10), donde el 70 % de estos aislamientos pertenecieron a dos antibiogramas: SASM-Ant7 (52,8 %, 19/36, SASM multisensible) y al SARM-Ant1 (16,7 %, 6/36, SARM multisensible)

(Tabla 1). El término multisensible es aplicado aquellos aislamientos de *S. aureus*, que independientemente de su patrón de sensibilidad frente a la oxacilina-cefoxitina, presenten sensibilidad a todos antibióticos probados en este estudio (9).

Figura 1. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de las 36 cepas de *S. aureus* aisladas de los frotis nasales de los escolares. Cartagena de Indias 2008



CIP: Ciprofloxacina; CLI: Clindamicina; ERI: Eritromicina; OX: Oxacilina; TCY: Tetraciclina; TOB: Tobramicina; VAN: Vancomicina.

Tabla 1. Antibiotipos bacterianos presentes en la población de estudio

Antibiotipos	Susceptibilidad a OX-1	Resistente a	Sensible a	No. (%)
Ant1	SARM	—	CIP, CLI, ERI, OX, TCY, TOB, VAN	6 (16,7)
Ant2	SARM	ERI	CIP, CLI, OX, TCY, TOB, VAN	1 (2,8)
Ant3	SARM	TCY	CIP, CLI, ERI, OX, TOB, VAN	1 (2,8)
Ant4	SARM	ERI, TCY	CIP, CLI, OX, TOB, VAN	1 (2,8)
Ant5	SAIM	—	CIP, CLI, ERI, OX, TCY, TOB, VAN	2 (5,6)
Ant6	SAIM	TOB, TCY	CIP, CLI, ERI, OX, VAN	1 (2,8)
Ant7	SASM	—	CIP, CLI, ERI, OX, TCY, TOB, VAN	19 (52,8)
Ant8	SASM	ERI	CIP, CLI, OX, TCY, TOB, VAN	1 (2,8)
Ant9	SASM	TCY	CIP, CLI, ERI, OX, TOB, VAN	3 (8,3)
Ant10	SASM	ERI, TCY	CIP, CLI, OX, TOB, VAN	1 (2,8)
TOTAL				36 (100)

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SAIM: *S. aureus* con sensibilidad intermedia a meticilina; CIP: Ciprofloxacina; CLI: Clindamicina; ERI: Eritromicina; OX: Oxacilina; TCY: Tetraciclina; TOB: Tobramicina; VAN: Vancomicina.

Portadores Nasales de *S. aureus* y SARM

Las frecuencias de portación nasal de *S. aureus* y SARM en este estudio fueron de 33 % y 9 %, respectivamente. De los 33 escolares portadores de *S. aureus*, se obtuvieron 36 aislamientos de *S. aureus*, distribuidos, como se muestra en Tabla 2. En todos los grados de escolaridad se estableció la presencia de la cepa SASM-Ant7.

Tabla 2. Grado de escolaridad vs. Antibiotipos (Ant) encontrados

Grado de escolaridad (Nº de estudiantes)	Ant1	Ant2	Ant3	Ant4	Ant5	Ant6	Ant7	Ant8	Ant9	Ant10
Pre-escolar (17)	2						1			
Primero (21)	2	1	1				6	1	1	1
Segundo (6)							2		1	
Tercero (7)							1			
Cuarto (22)	1			1	2		2			
Quinto (27)	1					1	7		1	

Colonización nasal vs. factores de riesgo

El género de los estudiantes no presentó asociación estadísticamente significativa con el estado de portador nasal de *S. aureus* y/o de cepas SARM ($p>0,05$).

Tanto para los niños portadores nasales de *S. aureus* como para los niños portadores de cepas SARM, más del 60 % de éstos presentaron algún tipo de compromiso infeccioso de sus vías respiratorias en los tres meses previos a la toma del frotis nasal (20/33 y 6/9, respectivamente, $p>0,05$). Pero estos grupos de niños se diferencian entre sí en cuanto a la frecuencia de consumo de antibióticos betalactámicos en los tres meses previos a la toma de muestra, siendo ésta 24,2 % (8/33) para los portadores de *S. aureus* y 83 % (5/6) para los portadores de cepas SARM.

El uso de antibióticos betalactámicos en los últimos tres meses, incrementa aproximadamente cinco veces más el riesgo de ser portador nasal de cepas SARM (OR ajustado, aOR=4,72; IC95=0,96-23,98; $p<0,05$). Adicionalmente, los estudiantes de primer grado presentaron aproximadamente cuatro veces más riesgo (aOR=3,96; IC95=1,31-12,23; $p=0,01$) de ser portadores nasales de *S. aureus* que los estudiantes de los otros grados de escolaridad de esta escuela.

Por otra parte, se determinó que dos individuos pertenecientes al grupo de administrativos, docentes y servicios varios, eran portadores nasales de SARM-Ant7. No se encontró ningún portador nasal de *S. aureus* o SARM, en el grupo de familiares.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en Cartagena, que determinó las frecuencias de portadores nasales de *S. aureus* y cepas SARM en una población escolar de esta ciudad, registrándose 33% y 9%, respectivamente, similar a lo hallado por otros autores (2,3,7,20,21).

En tres niños se demostró la colonización simultáneamente, por las cepas SASM-Ant7 y SARM-Ant1, ambas multisensibles. Existen evidencias que indican la competición para colonizar las fosas nasales, entre cepas de *S. aureus* con perfiles de susceptibilidad antimicrobiana diferentes (22).

Las dos cepas SARM resistentes a eritromicina (SARM-Ant2 y SARM-Ant4) fueron sensibles a la clindamicina (prueba de difusión de doble disco, test D negativo), lo cual indica que la resistencia frente a este antibiótico macrólido de 14 carbonos, es de tipo no inducible (fenotipo M). Un mecanismo de resistencia tipo bomba de eflujo activo podría explicar el perfil eritromicina-clindamicina discordante de estas cepas (23).

En este estudio, las nueve cepas de *S. aureus* con patrón de resistencia a oxacilina, fueron también resistentes a cefoxitina (FOX, 30 µg), lo que hace sospechar que la meticilino-resistencia de estos aislamientos es dependiente de la presencia del gen *mecA* (6,24). Esta meticilino-resistencia, asociada al gen *mecA*, puede involucrar a otras familias de antibióticos como los macrólidos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas y, con menor frecuencia, rifamicinas y tetraciclinas (3,5,6). Lo anterior se encuentra relacionado con los hallazgos de este estudio, ya que se aislaron cepas meticilino-resistentes que también presentaron resistencia a macrólidos y/o tetraciclinas (SARM-Ant2, SARM-Ant3 y SARM-Ant4).

En cuanto a los 24 aislamientos de *S. aureus* sensibles a meticilina, se presentaron cuatro antibiotipos diferentes, siendo la mayoría (79,2 %, 19/24) susceptibles a todos los antibióticos probados (SASM-Ant7, multisensible), lo cual hace sospechar que esta colonización es adquirida en la comunidad.

Por otra parte, un hallazgo importante fue la detección de una cepa SARM, que, de acuerdo a los criterios publicados por otros autores (9,25), debe ser considerada multiresistente (SARM-Ant4), lo cual indicaría un posible origen hospitalario.

El comportamiento de la distribución del antibiotipo más frecuentemente encontrado, SASM-Ant7 (52,8 %, Tabla 1), permite analizar la posible participación de ciertos individuos de esta escuela en la diseminación de las cepas colonizadoras. Por ejemplo, el encargado de la cocina presentó colonización nasal con SASM-Ant7, lo cual se puede relacionar con la determinación de la presencia de este antibiotipo en todos los grados de escolaridad de esta escuela. Asimismo, la presencia de SASM-Ant7 en el

docente de primer grado y pre-escolar se podría asociar al riesgo incrementado de portación nasal de *S. aureus* que tienen los alumnos de primer grado de primaria (aOR=3,96 IC95=1,31-12,23 $p=0,01$) con relación al resto de la población.

A pesar de la ausencia de portadores nasales en el grupo de familiares, existe la posibilidad de su participación en la transmisión, ya que podrían ser portadores intermitentes u ocasionales, en cuyo caso, sería recomendable identificar estos estados de portación para iniciar medidas de control.

Por otra parte, la literatura señala que los aislamientos de *S. aureus* que sólo presenten resistencia a la oxacilina (OX, 1 µg) son sospechosos de ser compatibles con el perfil de SARM-AC (9,26). En esta población escolar, el 67 % (6/9) de los aislamientos tipo SARM fueron sensibles a todos los antibióticos probados (cepa SARM-Ant1, multisensible).

Por último, debido a la asociación encontrada entre portación nasal de cepa SARM y el uso de antibióticos betalactámicos en los últimos tres meses, es recomendable sensibilizar a esta población sobre el uso irracional de los agentes antimicrobianos y el impacto que tiene esta conducta en la salud humana ♦

Agradecimientos: Los autores expresan su agradecimiento a la Dra. Patricia de Moya Carazo por su apoyo incondicional a este trabajo. También agradecen al grupo de directivos de la escuela por facilitar el acceso a su comunidad académica y a los auxiliares de laboratorio del Centro Experimental de Investigación y Docencia por su asistencia en el desarrollo de esta investigación.

REFERENCIAS

1. Cabrera CE, Gómez RF, Zúñiga AE. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. Colombia Médica 2007; 38(2):149-158.
2. Dossi MT, Zepeda G, Lederman W. Portación nasal de *Staphylococcus aureus* en una cohorte de niños con cáncer. Revista Chilena de Infectología 2007; 24(3):194-198.
3. Hernández I, Toraño G, González GI. *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina: Detección de Portadores entre Niños Hospitalizados y Niños Sanos de la Comunidad. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" Revista Cubana de Medicina Tropical 2003; 55(3):153-161.
4. Toraño G, Quiñones D, Hernández I, Hernández T, Tamargo I, Borroto S, et al. Portadores nasales de *S. aureus* resistente a la metilina entre niños cubanos que asisten a círculos infantiles. Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19:367-70.
5. Hidalgo M, Reyes J, Cardenas AM, Diaz L, Rincón S, Vanegas N, y cols. Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de cocos Gram positivos provenientes de hospitales colombianos, 1994-2004. Biomédica 2008; 28(2): 284-294.

6. Londoño JF, Ortiz GM, Gaviria AM. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en personal de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Universitaria Bolivariana Medellín, 2004. *Infectio* 2006; 10(3): 160-166.
7. Herrera H, Ochoa U, Padilla L. Infecciones estafilocócicas: estafilococos positivos y negativos a coagulasa. En: González N, Torales N, Gómez D. *Infectología clínica pediátrica*. 7a ed. México. McGraw Hill; 2003. p. 423-452.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants: Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:793-795.
9. Cortes JA, Gómez CA, Cuervo SI, Leal AL. Implicaciones en salud pública de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad en Bogotá, Colombia. *Rev. Salud Pública (Bogotá)* 2007; 9(3):448-454.
10. Álvarez C, Barrientos O, Leal A, Contreras G, Barrero L, Rincón S, *et al.* Community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(12): 2000-2001.
11. Buitrago G, Cortés JA, Castillo JS, Leal AL, Sánchez R, Álvarez CA. Emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina con perfil comunitario en hospitales de Bogotá. *Infectio* 2008; 12: S1 64.
12. Cruz C, Moreno J, Renzoni A, Hidalgo M, Reyes J, Schrenzel J, *et al.* Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Colombian hospitals over 7 years (1996-2003): emergence of a new dominant clone. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(6): 457-462.
13. Escobar J, Moreno J, Díaz P, Castro B, Leal A, Vanegas N. Caracterización molecular de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) en Colombia. *Infectio* 2008; 12: S1 72.
14. Gomes A, Sanchez I, Aires de Sousa M, Castañeda E, de Lencastre H. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombian hospitals: dominance of a single unique multidrug-resistant clone. *Microb Drug Resist* 2001; 7(1): 23-32.
15. Jiménez JN y Correa M. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: bases moleculares de la resistencia, epidemiología y tipificación. *IATREIA* 2009; 22(2):147-158.
16. Jiménez JN, Correa M, Rúa A, Zapata M, Riaño R, Báez P, *et al.* Detección molecular de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) colonizando manos de individuos de la población general. *Infectio* 2008; 12: S1 73.
17. Servicios unidades económicas: servicios origen de los datos censo... herramienta interactiva Unidades Comuneras Cómo vamos. [Internet]. Disponible en: <http://www.cartagenacomovamos.org/ucg.swf> Consultado junio del 2009.
18. Organización Panamericana de la Salud. Editor. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente: informe. Ateneo general sobre *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, 2004 Jul, Montevideo, Uruguay. Montevideo: OPS; 2004. (OPS/DPC/CD/320/04)
19. CLSI (Clinical Laboratory Standardization Institute). Antimicrobial susceptibility testing. Seventeenth Informational Supplement. Document M100/S16 Vol: 27 N° 1. 2007; pp: 46-49; 110-115.
20. Yildirim M, Sahin I, Basak S, Oksuz S, Ozaydin C, Acar S, *et al.* The Investigation of Nasal MRSA Carriage and Colonization of Nasopharyngeal Pathogens at a Primary School in Düzce. *Turk J Med Sci* 2007; 37 (6): 359-365.
21. Zhang K, McClure JA, Elsayed S, Louie T, Conly JM. Novel multiplex PCR assay for simultaneous identification of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains USA300 and USA400 and detection of *mecA* and Panton-Valentine leukocidin genes, with discrimination of *Staphylococcus aureus* from coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(3):1118-22.
22. Dall AM, Coen PG, Wilks M, Whiley A, Millar M. Competition between methicillin-sensitive and-resistant *Staphylococcus aureus* in the anterior nares. *J Hosp Infect* 2005; 61(1):353-4.

23. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:482-492.
24. Castellano M, Perozo A, Vivas R. Detección fenotípica y molecular de resistencia a meticilina en *S. aureus*. *Kasmera* [online] 2008; 36(1): 28-38. [Internet]. Disponible en <http://www.scielo.org.ve/pdf/km/v36n1/art04.pdf>. Consultado Junio de 2009.
25. Mamani E, Lujan D, Pajuelo G. Perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus aureus*. Experiencia en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. *An Fac Med Lima* 2006; 67(2):120-124.
26. Bhattacharya D, Carleton H, Tsai CJ, Baron EJ, Perdreau-Remington F. Differences in clinical and molecular characteristics of skin and soft tissue methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates between two hospitals in Northern California. *J. Clin. Microbiol* 2007; 45:1798-1803.