

## SARM EN PACIENTES Y PERSONAL DE SALUD DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL “JULIO CRIOLLO RIVAS”. CIUDAD BOLIVAR. ESTADO BOLÍVAR. VENEZUELA

### SARM IN PATIENTS AND HEALTH PERSONNEL FROM THE DIALYSIS UNIT AT “JULIO CRIOLLO RIVAS” HOSPITAL FROM CIUDAD BOLIVAR, BOLÍVAR STATE, VENEZUELA

IXORA REQUENA C., VERÓNICA PORRAS, YUNA RAMÍREZ, RYMA ABUFAKREDIN, ROSA M. TEDESCO, HÉCTOR CASTILLO C.

*Grupo Bacteriológico Bolívar, Dpto. Parasitología y Microbiología, Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad de Oriente, Núcleo de Bolívar. e-mail: ixorarequena@gmail.com*

#### RESUMEN

Para determinar la prevalencia de individuos colonizados por cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se evaluaron 25 pacientes sometidos a diálisis y 11 miembros del personal de salud, que laboraban en la Unidad de Diálisis del Hospital “Julio Criollo Rivas”, Centro de Referencia Regional de Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela, entre Septiembre del 2004 a Febrero del 2005. Una muestra de exudado nasal fue tomada de cada individuo. El aislamiento e identificación bacteriana se realizó mediante la metodología convencional. La susceptibilidad antimicrobiana se realizó mediante la técnica de Bauer *et al.* Se confirmó la resistencia a la meticilina por el método de búsqueda en placa con agar de sal-oxacilina. Se determinó la producción de  $\beta$ -lactamasas y de la proteína de unión a la penicilina tipo 2a (PBP2a). Se identificó un 52% (13/25) y 54,54% (6/11) de portadores nasales de *S. aureus* en los pacientes sometidos a diálisis y el personal de salud respectivamente. Se aislaron un total de 32 cepas de *S. aureus*, 20 en los pacientes y 12 en el personal de enfermería. Los pacientes dializados estaban colonizados por cepas SARM en un 20% (4/20); sin diferencias estadísticamente significativas para la edad y el sexo, mientras que el personal de salud lo estuvo en un 16,67% (2/12), exclusivamente en el personal de enfermería. Ninguna refirió antecedentes personales, ni epidemiológicos de importancia. Un 20% y un 8,33% de cepas de *S. aureus* aisladas en los pacientes dializados y del personal de enfermería respectivamente, resultaron productoras de PBP2a. La resistencia a penicilina en ambos grupos fue cercana al 100%, 31 cepas fueron productoras de  $\beta$ -lactamasas. Se demostró un perfil de resistencia de tipo MLSB en dos cepas aisladas de pacientes sometidos a diálisis. La colonización por cepas SARM en los grupos evaluados fue similar a los identificados nacional e internamente.

**PALABRAS CLAVE:** SARM, pacientes dializados, colonización, resistencia, personal de salud.

#### ABSTRACT

To determine the prevalence of individuals colonized by strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 25 patients who attended to their dialysis routine and 11 individuals from health personnel, working in the Dialysis Unit at “Julio Criollo Rivas” Hospital, the Regional Reference Center of Ciudad Bolivar, Bolivar state, Venezuela, were evaluated. A sample of nasal exudates was taken from each individual, between the period of September 2004 to February 2005. The isolation and bacterial identification was made by conventional methods. The antimicrobial susceptibility was carried out by the disk-diffusion technique. The resistance to methicillin was confirmed by the Oxacillin Salt-Agar Screening-Plate method. The production of  $\beta$ -lactamases and of penicillin binding protein 2a (PBP2a) was determined. A 52% (13/25) and 54.54% (6/11) of nasal carriers of *S. aureus* were identified in patients who attended to the Dialysis Unit and its health personnel, respectively. A total of 32 strains of *S. aureus* were isolated, 20 among the patients and 12 among the personnel. 20% (4/20) of the patients were colonized by SARM strains; without statistically significant differences for age or sex, whereas 16,67 % (2/12) of the health personnel, exclusively among the nurseries. No personal or epidemiological antecedents of importance were referred. Four (20%) and one (8,33%) isolated strains of *S. aureus* from patients and nurseries, produced PBP2. The resistance to penicillin in both groups was near to 100%, 31 strains were  $\beta$ -lactamase producers. A profile of resistance MLSB type in two strains isolated from patients was demonstrated. The colonization by SARM strains on the evaluated groups was similar to those reported in Venezuela and internationally.

**KEY WORDS:** SARM, patient dialysed, colonization, resistance, health personnel.

## INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus* es una bacteria que puede encontrarse colonizando la piel y las mucosas del hombre; sin embargo es una de las especies más patógenas y virulentas para el humano (Bannerman 2003). Esto se debe a que *S. aureus* es un patógeno oportunista, que forma parte de la microflora humana, pudiendo colonizar entre un 30% al 50% de la población, siendo la localización más frecuente las fosas nasales (Céspedes *et al.*, 2002; Chiang y Climo 2002). Aunque el reservorio original a partir del cual el paciente adquiere la infección no ha sido establecido con claridad, se ha demostrado que algunos pacientes están colonizados por *S. aureus* al momento de su hospitalización, mientras que otros son probablemente colonizados durante su permanencia en el hospital (Céspedes *et al.*, 2002).

*S. aureus* adquiere resistencia a meticilina única y exclusivamente por la adquisición de un gen exógeno denominado *mecA*, el cual codifica una proteína de unión a los betalactámicos (PBP) adicional, llamada PBP2a o PBP2' (Hartman y Tomasz 1984). Este gen viene transportado por un elemento genético móvil llamado cassette cromosómico *mec* (SCC*mec*), insertado cerca del origen de replicación cromosómica (Ito *et al.*, 1999; Hiramatsu 2001). La secuencia de SCC*mec* está integrada en un sitio específico del cromosoma en *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), el cual está localizado en el terminal 3' de un ORF (cuadro abierto de lectura), *orfX* de función desconocida (Hiramatsu *et al.*, 1997). Probablemente la resistencia transportada por el gen *mecA* ejerce una fuerza selectiva de este tipo de cepas en el medio hospitalario (Katayama y Hiramatsuk 2000).

En el caso de *S. aureus* resistente a meticilina (SAMR), su origen más frecuente lo representa el portador nasal. Cuando un individuo entra en contacto con una cepa SAMR puede resultar colonizada, desarrollar la infección o convertirse en portador (Wenzel *et al.*, 1998).

El personal de salud colonizado constituye otro reservorio importante de estas cepas, tomando en cuenta que la bacteria se transmite de forma directa, de persona a persona, cabría suponer que el modo más probable de transmisión de la bacteria sea por medio de las manos del personal de salud (Yu *et al.*, 1986; Zimakoff *et al.*, 1996). Se ha demostrado que la transmisión de *S. aureus* al paciente hospitalizado se puede producir a través de las manos del personal de salud a una concentración de  $4 \times 10^4$  UFC, de la ropa del personal de salud, cobijas, materiales médicos, entre otros. *S. aureus* puede permanecer viable

en el ambiente por más de una semana en los Servicios de Unidad de Quemados y Unidades de Cuidados Intensivo (Ayliffe *et al.*, 1998).

Los portadores pueden diseminar *S. aureus* a los pacientes, especialmente aquellos con lesiones en piel y tejidos blandos y con catéteres. Actualmente este microorganismo es considerado como un patógeno importante causante de infección nosocomial. En el medio hospitalario, la frecuencia es superior sobre todo en pacientes sometidos a hemodiálisis, diabéticos tipo I, adictos a drogas por vía parenteral (Hiramatsu y Hanaki 1995; Casewell 1998).

Diferentes estudios describen que los portadores nasales de SAMR presentan un mayor riesgo de padecer una infección nosocomial por esta bacteria. Igualmente, los pacientes infectados por SAMR presentan una mayor morbi-mortalidad comparada con los pacientes infectados por cepas sensibles a meticilina (SASM) (Pujol *et al.*, 1994; Cosgrove *et al.*, 2003). La infección producida por cepas SAMR, en pacientes sometidos a diálisis representan la principal causa de morbilidad y la segunda causa más común de muerte (Peacock *et al.*, 2002). Este microorganismo es el agente patógeno más frecuentemente aislado durante episodios de bacteriemias en dichos pacientes y el riesgo de infección se relaciona con el tipo de acceso cutáneo-vascular y la condición de portador nasal de la bacteria (Lye *et al.*, 1994; Boelaert 1995; Wenzel y Perl 1995; Koziol-Montewka *et al.*, 2001; Peacock *et al.*, 2002; Núria *et al.*, 2005).

Considerando que las infecciones estafilocócicas ocupan uno de los primeros lugares en la casuística nacional, se realizó la presente investigación con fin de determinar la prevalencia de individuos colonizados por cepas SAMR, específicamente en pacientes sometidos a diálisis y en miembros del personal de salud, así como los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas, en la Unidad de Diálisis del Hospital "Julio Criollo Rivas" del estado Bolívar, Venezuela, Centro de Referencia Regional.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Entre Septiembre del 2004 a Febrero del 2005, se estudiaron 36 personas, discriminadas de la siguiente manera: un total de 11 trabajadores del personal de salud, un médico, siete enfermeras y tres camareras, que laboraban en la Unidad de Diálisis del Hospital "Julio Criollo Rivas" del estado Bolívar, Venezuela, Centro de

Referencia Regional. Además se estudiaron 25 pacientes sometidos a diálisis peritoneal y hemodiálisis, de la referida Unidad de Diálisis. No hubo selección a priori, sino que se incluyó el personal de salud y pacientes hospitalizados en la Unidad. A cada uno se le realizó una anamnesis orientada y un examen físico.

La muestra recolectada fue la del exudado nasal (dos por cada persona evaluada). Se procesaron un total de 52 muestras (22 exudados nasales del personal de salud y 50 de los pacientes). Las mismas fueron trasladadas en el medio de transporte Stuart's modificado (HiMedia M482D).

Las muestras clínicas fueron sembradas en medios enriquecidos como agar sangre (HiMedia M118) suplementados con sangre de carnero al 5%, agar manitol salado (HiMedia) y agar manitol salado con oxacilina (6 µg/ml). Las placas se incubaron a 35°C, en aerobiosis durante 24-48 horas. La identificación de *S. aureus* se realizó tomando como base las características macroscópicas de las colonias aisladas, la morfología celular, la producción de catalasa y coagulasa libre, fermentación del manitol y producción de desoxirribonucleasa (DNasa).

Una vez identificadas las cepas de *S. aureus*, se valoró fenotípicamente la susceptibilidad antimicrobiana mediante el método de Difusión en Disco en agar (CLSI. 2005). Los antibióticos probados fueron: penicilina G, oxacilina, eritromicina, vancomicina, clindamicina, trimetoprin-sulfametoxazol, gentamicina, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, tetraciclina, cloranfenicol y rifampicina. Los discos de antibióticos fueron de reconocida calidad (HiMedia). Adicionalmente, todas las cepas que mostraron susceptibilidad intermedia o resistente a oxacilina por el método anterior, se les realizó el screening confirmatorio, sembrando la cepa en agar Müller-Hinton Salado (6 µg de oxacilina + 4% de cloruro de sodio -p/v 0,68 mol/L-) (CLSI. 2005). Fue considerado resistente, cualquier crecimiento después del periodo de incubación.

A todas las cepas de *S. aureus* penicilina resistente, mediante el método de Difusión en Disco en agar, se le determinó la producción de betalactamasas, mediante el método cromógeno, usando nitrocefina (Becton Dickinson, Cockeysville, MD, USA BBL™, DrySlide™ de nitrocefina), siguiendo las instrucciones del fabricante. Es una técnica cualitativa, cuya reacción se fundamenta en la producción de un compuesto coloreado al poner el substrato, la nitrocefina, con una cepa productora de β-lactamasa (Montgomery *et al.*, 1979).

A todas las cepas con crecimiento irregular alrededor del disco de oxacilina (cepas heterorresistente) (Coyle 2005), en la prueba de difusión en disco en agar, se les realizó el test PBP 2a (Oxoid), de acuerdo a las indicaciones del fabricante (Chapin y Musgnug 2004).

Con los resultados obtenidos se construyó una base de datos utilizando el programa SPSS para Windows versión 11.0. Para la comparación de los resultados se aplicó la prueba de Ji-Cuadrado, con un margen de seguridad de 95%.

Este trabajo fue aprobado por la Comisión de Tesis de la Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente, que evalúa factibilidad, pertinencia, rigor científico y aspectos éticos de cada proyecto sometido a consideración. Todos los participantes del estudio dieron su consentimiento por escrito. Además, los individuos que resultaron portadores nasales fueron tratados tópicamente con bacitracina.

## RESULTADOS

Un 52% (13/25) de los pacientes sometidos a diálisis fueron portadores nasales de *S. aureus*; mientras que el personal de salud lo fue en un 54,54% (6/11) predominando las enfermeras (05/11; 45,45%).

Los pacientes dializados estaban colonizados por cepas SARM en un 16% (4/25); se observó en pacientes de edad promedio de 30 años, del sexo masculino, con antecedentes de infecciones estafilocócicas, diabéticos y con complicaciones derivadas de su enfermedad como microangiopatía diabética y portador del catéter de tipo Tenckhoff. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

El personal de salud estuvo colonizado por dicha cepa en un 18,18% (2/11), ambas observadas en el personal de enfermería, las cuales tenían 34 y 38 años de edad respectivamente. Ninguna refirió antecedentes personales, ni epidemiológicos de importancia, como infecciones y hospitalizaciones previas, uso de drogas, enfermedad de base, entre otras.

En total se aislaron 20 cepas de *S. aureus* en los pacientes dializados y 12 cepas en el personal de salud. En relación a la susceptibilidad y resistencia antimicrobiana de los aislamientos de *S. aureus*, puede observarse que para penicilina se obtuvo 100,00% y 91,67% de resistencia, en los pacientes hospitalizados y personal de salud respectivamente; seguido de oxacilina

Tabla 1. Portadores Nasales de *S. aureus* según susceptibilidad y resistencia antimicrobiana. Unidad de Diálisis. Hospital "Julio Criollo Rivas, estado Bolívar, Venezuela.

Antibiótico	Número de cepas <i>S. aureus</i>					
	Pacientes sometidos a Diálisis (n=20)			Personal de Salud (n=12)		
	S	I	R	S	I	R
PG	-	-	20(100%)	1 (8,33%)	-	11 (91,67%)
OX	16(80%)	-	4 (20%)	10 (83,33%)	-	2 (16,67%)
E	18 (90%)	-	2 (10%)	12 (100%)	-	-
CC	18 (90%)	-	2 (10%)	12 (100%)	-	-
GM	18 (90%)	1(5%)	1 (5%)	10 (83,33%)	1 (8,33%)	1(8,33%)
CIP	19 (95%)	-	1 (5%)	11 (91,67%)	1 (8,33%)	-

S: Sensible. I: Intermedio. R: Resistencia.

PG: penicilina G; OX: oxacilina; E: eritromicina; CC: Clindamicina; GM: gentamicina; CIP: ciprofloxacina.

con 20% y 16,67% respectivamente. En los pacientes sometidos a diálisis se aislaron dos cepas resistentes tanto para eritromicina y clindamicina, 2% para cada uno; seguido de un 5% para gentamicina y ciprofloxacina para cada uno. Se demostró una resistencia conjunta contra macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLS<sub>B</sub>) en dos cepas aisladas de pacientes sometidos a diálisis fenotipo inducible de resistencia para clindamicina, es decir, la resistencia a macrólidos indujo la resistencia a la clindamicina (dimetilación inducible o constitutiva de la metilasa que actúa sobre la subunidad ribosómica 23S). En las cepas de *S. aureus* no se encontró resistencia para el resto de los antimicrobianos probados en los pacientes dializados, ni en el personal de enfermería. (Tabla 1).

Al evaluar la producción de  $\beta$ -lactamasas en las cepas de *S. aureus* penicilina-resistentes, se observó que las 20 cepas aisladas de pacientes sometidos a diálisis y las 11 identificadas en el personal de salud resultaron positivas.

Un 20% (4/20) y un 8,33% (1/12) de cepas de *S. aureus* aisladas en los pacientes sometidos a diálisis y del personal de salud respectivamente, resultaron productoras de PBP2. Se demostró que existe asociación estadísticamente significativa entre la producción de PBP2 y la expresión de resistencia a oxacilina ( $p \leq 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

El estado de portador nasal de *Staphylococcus aureus* ha sido investigado en diversos grupos de riesgo, entre los que destacan los pacientes sometidos a diálisis (Berman

*et al.*, 1987, Yu *et al.*, 1996). También se ha valorado en el personal de salud (Kluytmans *et al.*, 1997).

Del total de pacientes dializados y personal de salud evaluados se demostró la presencia en un 52% y 54,54% respectivamente de portadores nasales de *S. aureus*. Las cifras observadas en los pacientes sometidos a diálisis son superiores a las descritas por otros autores (Roubicek *et al.*, 1995; Luzar *et al.*, 1990; Piraino 2000). Sin embargo, en los pacientes sometidos a diálisis se ha observado una mayor frecuencia de portadores nasales en relación con la población normal. Esto los vuelve más susceptible a padecer serias complicaciones, entre ellas infecciones de piel y partes blandas provocadas por *S. aureus* o infección invasiva (Saxena *et al.*, 2004). De hecho, las infecciones estafilocócicas son responsables de una considerable morbilidad y mortalidad en estos pacientes (Herwaldt 1998).

En el personal de salud se ha demostrado que la colonización por *S. aureus* oscila entre un 20% aproximadamente, sobre todo en el personal de enfermería (Kluytmans *et al.*, 1997; Wenzel 1994; Castellano *et al.*, 2005; Londoño *et al.*, 2006). Sin embargo, es relevante este hallazgo pues el estado de portador nasal juega un papel preponderante en la patogénesis de las infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Es conveniente acotar que otros estudios demuestran que el personal médico es con frecuencia colonizado por *S. aureus* (Sandoval 1982).

Es preciso destacar que aunque algunos pacientes colonizados o infectados por la bacteria, representan su principal reservorio y el personal de salud puede contribuir

en la diseminación del germen, especialmente las cepas resistentes a meticilina (SARM), (Chiang y Climo 2002). De hecho, la vía de transmisión más frecuente, para este germen dentro del hospital, son las manos del personal (Kluytmans *et al.*, 1997). Una vez que la bacteria coloniza áreas hospitalarias, es transmitida de un paciente a otro, a través de las manos del personal de salud, que puede colonizar de forma transitoria, posterior al contacto con un paciente infectado o portador del microorganismo, o después de manipular materiales contaminados (Wenzel y Perl 1995).

Los pacientes sometidos a diálisis, y en particular el hemodializado, tienen disminuida la actividad quimiotáctica de los polimorfonucleares (Waterlot *et al.*, 1985) y descenso de los niveles de inmunoglobulinas, el complemento y células T (Raska *et al.*, 1983). La presencia del catéter, también representa un sitio de colonización predilecto de cepas de *S. aureus*, por la producción de los denominados componentes de la superficie bacteriana que reconocen las moléculas de adhesión de la matriz celular (MSCRAMM), quienes le proporcionan la habilidad de colonizar tejidos del huésped y material protésico, como paso previo a la infección (Walsh *et al.*, 2004).

En este estudio, los dos pacientes afectados tenían catéteres, de tipo biluminal o Tenckhoff. Alves y Dantan (1996) y Ramos (1997) señalan que el catéter de Tenckhoff, a pesar de su fácil colocación, predispone al paciente a un mayor riesgo de infección. En esta investigación no se observó esta asociación.

Las cepas de *S. aureus* en ambos grupos presentaron elevados porcentajes de resistencia a penicilina cercanas al 100%. Resultados similares son referidos por Céspedes *et al.* (2002) y Castellano *et al.*, (2005), quienes informan cifras entre un 80 a 86% respectivamente. Otros autores como Onyemelukwe *et al.*, (1992) señalan cifras inferiores (51,94%). La resistencia a penicilina viene dada por la producción de  $\beta$ -lactamasas, las cuales son codificadas en plásmidos de resistencia (Lowy 2003). De hecho, casi todos los aislamientos que resultaron productores de  $\beta$ -lactamasas fueron penicilino-resistentes, lo cual evidencia que la producción de  $\beta$ -lactamasas es el principal mecanismo de resistencia usado por este microorganismo para ese antibiótico.

En los pacientes sometidos a diálisis y en el personal de salud se identificaron cepas de *S. aureus* resistentes a oxacilina en un 20% y 16,67% respectivamente. La frecuencia observada en el grupo de pacientes es similar al informado por Céspedes *et al.* (2002); mientras que la

descrita en el personal de salud es ligeramente inferior a la referida por Céspedes *et al.* (2002) y Castellano *et al.* (2005).

Cabe señalar, que del total de aislamientos oxacilina resistentes en los pacientes sometidos a diálisis y personal de salud (4 y 2 respectivamente), 5 cepas resultaron PBP2 positiva, encontrándose una sola cepa negativa, en el grupo del personal de salud, lo que es equivalente a lo descrito con otras modalidades de resistencia en las que no se demuestra la presencia del gen *mecA* ni de PBP2a, como son las denominadas cepas Borderline (BORSA) y las cepas con resistencia modificada (mod-SA) por alteraciones de la PBP 1, 3 y 4 (Camarena *et al.*, 1998). Estos aislamientos, denominados de “sensibilidad límite”, “BORSA”, o de resistencia de bajo nivel, se caracterizan por presentar CIM a OX de 1 a 8  $\mu$ g/ml.

Se observó una baja frecuencia de resistencia a gentamicina y ciprofloxacina, en los dos grupos evaluados. Estas cifras son similares a lo expresado por Ahmed *et al.* (1998) y Morales (2001) quienes señalan 100% de susceptibilidad a estos antimicrobianos. Al respecto, en el caso de la gentamicina, Céspedes *et al.* (2002) manifestaron un 11,4% y Castellano *et al.* (2005) (9,4%) de resistencia en el personal de enfermería. Quizás este bajo porcentaje de resistencia a gentamicina se deba al poco uso que se le da en la Unidad de Diálisis debido a su potencial efecto nefrotóxico. Con relación a la ciprofloxacina, Morales (2001), Céspedes *et al.* (2002) y Castellano *et al.* (2005) describieron cifras superiores a las informadas en este estudio.

Se observó una cepa SARM con fenotipo inducible de resistencia para clindamicina, es decir, la resistencia a macrólidos indujo la resistencia a la clindamicina (dimetilación inducible o constitutiva de la metilasa que actúa sobre la subunidad ribosómica 23S, iMLS<sub>B</sub> o cMLS<sub>B</sub>, respectivamente) (Lowy 2003).

Pittet (1997) recomienda que la vigilancia por medio de cultivos de los portadores entre los trabajadores de la salud, sobre todo cuando las investigaciones epidemiológicas sugieran que un miembro del personal es un portador permanente. Por esta razón, se recomienda identificar, entre los portadores de SARM, quién lo es de forma permanente, para implementar, además, medidas de control con el fin de evitar la diseminación de esas cepas. La eliminación de la colonización por cepas de SARM, como medida de control, podría disminuir la tasa de infecciones por éste. Una forma de eliminación sería por medio de la aplicación local de antibióticos. La



- HERWALDT L. 1998. Reduction of *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in dialysis patients. *J. Hosp. Infect. Suppl B*: S13-S23.
- HIRAMATSU K. 2001. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 9(10): 486-493.
- HIRAMATSU K., HANAKI H., ITO T., YABUTA K., OGURI T., TENOVER F. 1997. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 135-136.
- HIRAMATSU K., HANAKI H. 1995. *Staphylococcus aureus* *Clinical Rev. Amer.* 45(12):676-688.
- ITO T., KATAYAMA Y., HIRAMATSU K. 1999. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire *mec* DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:1449-1458.
- KATAYAMA Y., HIRAMATSU K. 2000. A new class of genetic element, *Staphylococcus* cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chem.* 44:1549-55.
- KOZIOL-MONTEWKA M., CHUDNICKA A., KSIAZEK A., MAJDAN M. 2001. Rate of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in immunocompromised patients receiving haemodialysis treatment. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 18:193-196.
- KLUYTMANS J., BELKUM A., VERBRUGH H. 1997. Nasal carriage of *S. aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin. Microbiol. Rev.* 10: 505-530.
- KREDIET T., MASCINI E., VAN ROOIJ E., VLOOSWIJK J., PAAUW A., GERARDS L., FLEER A. 2004. Molecular epidemiology of coagulase-negative *Staphylococci* causing sepsis in a neonatal intensive care unit over an 11-year period. *J. Clin. Microbiol.* 42(3): 992-995.
- LONDOÑO J., ORTIZ G., GAVIRIA A. 2006. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en personal de la unidad de terapia intensiva de la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín 2004. *Infection* 10: 160-166.
- LOWY F. 2003. Antimicrobial resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Invest.* 111: 1265-1273.
- LUZAR M., COLES G., FALLER B., SLINGENEYER A., DAH G., BRIAT C. 1990. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Engl. J. Med.* 322(8): 505-509.
- LYE W., LEONG S., VAN DER STRAATEN J., LEE E. 1994. *Staphylococcus aureus* CAPD-related infections are associated with nasal carriage. *Adv. Perit. Dial.* 10: 163-165.
- MONTGOMERY, K., RAYMUNDO, L., DREW, W. 1979. Chromogenic cephalosporin spot test to detect beta-lactamase in clinically significant bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 9: 205-207.
- MORALES L. 2001. Frecuencia de colonización nasal por *Staphylococcus aureus* en personal de enfermería de los servicios de Medicina Interna, Cirugía y Gineco-Obstetricia del Hospital Central Universitario "Dr. Antonio María Pineda" Barquisimeto-Edo. Lara. Lapso 1999-2001. Trabajo de Grado presentado para optar al título de Especialista en Medicina Interna. Universidad Centro-Occidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto-Venezuela.
- NÚRIA N., RAMIÓ N., BOLASELL C., CALLÍS M., HERMOSILLA P., COLLELL A. 2005. El SARM en una unidad de hemodiálisis. Implementación de medidas de prevención y control. *Rev. Soc. Esp. Enferm. Nefrol.* 8: 240-242.
- ONYEMELUKWE N., GUGNANI H., AKUJIEZE C. 1992. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in hospital staff and its antibiotic sensitivity in Enugu, Nigeria. *J. Commun. Dis.* 24: 46-48.
- PEACOCK S., MANDAL S., BOWLER I. 2002. Preventing *Staphylococcus aureus* infection in the renal unit. *Q. J. Med.* 95: 405-10.
- PIRAINO B. 2000. *Staphylococcus aureus* infections in dialysis patients: focus on prevention. *ASAIO J.* 46: S13-S17.
- PITTET D. 1997. To control or not to control colonization with MRSA... that's the question!. *Q. J. Med.* 90: 239-241.

- PUJOL M., PEÑA C., PALLARÉS R. 1994. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 13: 96-102.
- RAMOS, F. 1997. Revisão/Atualização em Diálise: Infecções relacionadas ao cateter. J. Bras. Nefrol. 19(4): 442-446.
- RASKA K. JR., RASKOVA J., SHEA S., FRANKEL R., WOOD R., LIFTER J. 1983. T cell subsets and cellular immunity in end-stage renal disease. Am. J. Med. 75: 734-740.
- ROUBICEK C., BRUNET P., MALLET M., DUSSOL B., GONZALES A., ANDRIEU D. 1995. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: prevalence in a hemodialysis center and effect on bacteremia. Nephrologie 16: 229-232.
- SANDOVAL M. 1982. Portadores de *Staphylococcus aureus* en personal del área quirúrgica, Hospital Universitario de Caracas. Enero 1981-Junio 1982. Dpto. de Medicina, Escuela de Medicina. Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar. (Trabajo de Ascenso). pp. 38.
- SAXENA A., PANHOTRA B., CHOPRA R. 2004. Advancing age and the risk of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients on long-term hospital-based hemodialysis. Ann Saudi Med. 24: 337-342.
- WALSH E., O'BRIEN L., LIANG X., HOOK M., FOSTER T. 2004. Clumping Factor B, a Fibrinogen-binding MSCRAMM (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) Adhesin of *Staphylococcus aureus*, Also Binds to the Tail Region of Type I Cytokeratin 10. J. Biol. Chem. 279: 691-699.
- WATERLOT Y., CANTINIEAUX B., HARIGA-MULLER C., DE MAERTELAERE-LAURENT E., VANHERWEGHEM J., FONDU P. 1985. Impaired phagocytic activity of neutrophils in patients receiving haemodialysis: the critical role of iron overload. Br. Med. J. 291: 501-504.
- WENZEL R. 1994. Healthcare workers and the incidence of nosocomial infection: can treatment of one influence the other?- A brief review. J. Chemother. 6: 33-40.
- WENZEL R., PERL T. 1995. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. J Hosp Infect. 31(1):13-24.
- WENZEL R., REAGAN D., BERTINO J., BARON E., ARIAS K. 1998. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: a consensus panel's definition and guidelines. Am. J. Infect. Control. 26: 102-110.
- YU V., GOETZ A., WAGNER M., SMITH P., RIHS J., HANCHETT J. 1986. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis: efficacy of antibiotic prophylaxis. N. Engl. J. Med. 315: 91-96.
- ZIMAKOFF J., PEDERSEN F., BERGEN L., BAAGO-NIELSEN J., DALPARPH B., ESPERSENS F. 1996. *Staphylococcus aureus* carriage and infections among patients in four haemo-and peritoneal-dialysis centers in Denmark. J. Hosp. Infect. 33: 289-300.