

CASOS CLÍNICOS

***Staphylococcus aureus* comunitario resistente a cloxacilina: Comunicación de los primeros cinco casos descritos en Chile**

Luis Miguel Noriega^{1,3}, Patricia González^{2,3}, Juan Carlos Hormazábal⁴, Consuelo Pinto^{3a}, Magdalena Canals^{3a}, José Manuel Munita^{1,3,5}, Luis Thompson^{1,3}, Alejandra Marcotti^{1,3}, Jorge Pérez^{1,3,5}, Daniel Ibáñez⁴, Pamela Araya⁴, Claudio Canals^{1,3}, Pablo Vial^{1,2,3}.

Community acquired infections with methicillin resistant strains of Staphylococcus aureus. Report of five cases

Community acquired infections with methicillin resistant strains of Staphylococcus aureus (MRSA) infections have a more aggressive clinical course and involve mostly skin and lungs. These infections appear as outbreaks among prisoners, sportsmen, men having sex with men and military personnel. The higher aggressiveness of these strains is due to the production of several toxins, mainly Panton-Valentine leukocidine. The detection of the gene that codes for this toxin is a distinctive feature of these strains. We report five patients with community acquired MRSA infections. The clinical presentation was a skin infection in all. One patient had a pleuropneumonia in addition. Apart for resistance to beta-lactam antimicrobials, the strains were resistant to erythromycin and ciprofloxacin. Patients were treated with vancomycin, clotrimoxazole or intravenous clindamycin with a good evolution. An epidemiological surveillance for community acquired MRSA strain infections should be started and measures to adequately treat infected patients and avoid dissemination should be implemented (Rev Méd Chile 2008; 136: 885-91).

(Key words: *Leukocidins; Methicillin; Staphylococcus aureus*)

Recibido el 7 de septiembre, 2007. Aceptado el 22 de octubre, 2007.

¹Unidad de Infectología y Departamento de Medicina, Clínica Alemana, Santiago de Chile;

²Laboratorio Clínico, Clínica Alemana; ³Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo; ⁴Subdepartamento de Microbiología Clínica, Instituto de Salud Pública, Chile; ⁵Servicio Medicina, Hospital Padre Hurtado, Santiago de Chile.

^aEstudiantes de Medicina, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo

Correspondencia a: Dr. Luis Miguel Noriega Ricalde. Clínica Alemana. Vitacura 5951. Fax 56-2-2124380. E mail: lnoriega@alemana.cl

La resistencia a meticilina de *Staphylococcus aureus* (SA) ha sido por décadas una característica de cepas hospitalarias (H-SAMR), asociada tanto a factores propios de los pacientes (enfermedades crónicas y hospitalizaciones frecuentes), como a factores de la atención de salud, entre ellos procedimientos invasivos y el uso de antibióticos de amplio espectro¹. Estas cepas, resistentes a los antibióticos B-lactámicos, se caracterizan por la presencia de genes, específicamente el *mec A*, que modifican la capacidad de esta clase de antibióticos para fijarse a las PBP (*penicilin binding protein*). Su distribución hospitalaria es universal, aunque con prevalencia variable y rara vez han sido aislados en infecciones adquiridas en la comunidad. En los últimos años, como un evento biológico nuevo, se han descrito en Australia, Estados Unidos de Norteamérica, Europa y algunos países latinoamericanos cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina de adquisición comunitaria (C-SAMR)²⁻⁶. En comparación con los H-SAMR, los C-SAMR tienen un patrón de sensibilidad antibiótica diferente, no se asocian a los factores de riesgo clásicos descritos para H-SAMR, su base genética y factores de virulencia son distintos. Uno de los elementos preocupantes de estas nuevas cepas es la presentación clínica generalmente más agresiva y asociada a síndromes infrecuentemente causados por infecciones por SA comunitarios, como son las fasciitis y neumonías necrotizantes⁷.

En nuestra clínica se han diagnosticado 5 casos de infecciones por C-SAMR, implicando que estas cepas ya están presentes en nuestro medio. Hemos juzgado importante notificar estos casos y difundirlos a la comunidad médica, por sus implicancias clínicas y terapéuticas, así como en los protocolos microbiológicos que deberán adaptarse a esta nueva realidad.

CASOS CLÍNICOS

Entre enero de 2006 y junio de 2007 consultaron en Clínica Alemana, Santiago de Chile, 5 pacientes en los que se identificó C-SAMR como causa de infecciones de piel o pulmón, de los cuales 4 correspondían a infecciones probablemente adquiridas en el extranjero y 1 adquirida en Chile. Las características de los casos se resumen en la Tabla 1 y se describen a continuación.

Caso 1. Paciente varón de 44 años, con infección por virus de inmunodeficiencia humano (VIH) diagnosticada en marzo de 2005, sin terapia antirretroviral (linfocitos T CD₄₍₊₎ 286/mm³, carga viral 89.000 copias/ml). Semanas previas a la consulta realizó viaje a Uruguay y mantuvo contactos sexuales con más de una pareja. Una semana antes del ingreso comenzó con aumento de volumen labial diagnosticándose infección por virus *Herpes simplex*, indicándose aciclovir 400 mg/12 h vo. Al día siguiente, se agregó ciprofloxacino 500 mg c/12 h por progresión de lesión. Evolucionó con fiebre 38°C, tos y dolor torácico. Radiografía de tórax reveló neumonía intersticial bilateral indicándose hospitalización, la que el paciente rechazó. Se indicó levofloxacino 500 mg/día vo. A las 48 h consultó en Clínica Alemana por agravamiento de su cuadro clínico y fue hospitalizado. Ingresó febril 38°C, presión arterial 120/70 y taquicardia de 110x'. Al examen facial presentaba aumento de volumen flegmonoso del labio superior y en examen pulmonar crépitos basales bilaterales. Hemograma con hematocrito 40%, leucocitos 14.300/mm³, baciliformes 4%, VHS 69 y PCR 24,7 mg/dL. Radiografía y tomografía axial computarizada (TAC) de tórax mostraron pleuroneumonía bilateral (Figura 1). Punción pleural dio líquido con pH 7,4, glucosa 5 mg/dL, 26.800 células, 61,5% neutrófilos. En cultivos de secreción de labio superior y líquido pleural se aisló *Staphylococcus aureus* resistente a B-lactámicos, ciprofloxacino, eritromicina y resistencia inducible a clindamicina. Se trató con vancomicina 1 g cada 12 h iv y rifampicina 600 mg vo y se realizó drenaje y decorticación pleural por videotoracoscopia. Evolucionó lentamente a la recuperación de su cuadro respiratorio y cutáneo.

Caso 2. Paciente varón de 23 años, estando en Ecuador sufrió picadura de insecto en tobillo derecho. En las horas siguientes, desarrolló aumento de volumen, dolor y eritema en la zona, asociado a fiebre. Evaluado por médico, se le indicó cefadroxilo 500 cada 12 h vo. A las 24 h presentó drenaje espontáneo de abundante pus de la herida. Cuatro días más tarde consultó en Clínica Alemana por persistencia de lesión inflamatoria del tobillo, hospitalizándose para manejo antibiótico endovenoso. Al examen de ingreso se constató paciente afebril, presión arterial 134/70 mmHg, FC 64x'. En tobillo derecho había aumen-

Tabla 1. Resumen de casos

	Antecedente epidemiológico	Factor de riesgo	Cuadro clínico	Resistencia antibiótica	Terapia	Patrón genético
Hombre 44 años	Viaje Uruguay	VIH (+) Herpes labial	Infección cutánea y pleuroneumonía	Cloxacilina Eritromicina Clindamicina* Ciprofloxacino	Vancomicina Clindamicina	L-PV SCC Mec A IV PFGE USA 300
Hombre 23 años	Viaje Ecuador y Perú	Viaje en camping	Infección cutánea	Cloxacilina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Clindamicina	L-PV SCC Mec A IV PFGE USA 300
Hombre 39 años	Viaje Argentina y República Dominicana	Motocross	Infección cutánea	Cloxacilina Eritromicina Ciprofloxacino	Vancomicina Clindamicina	No se dispone de la cepa
Mujer 37 años	Viaje Argentina y República Dominicana	Contacto caso 3	Infección cutánea	Cloxacilina Eritromicina Ciprofloxacino crema	Manejo local Mupirocina	L-PV SCC Mec A IV PFGE USA 300
Hombre 16 años	(-)	Micosis pies	Infección cutánea	Cloxacilina Eritromicina	Clindamicina Cotrimoxazol	L-PV SCC Mec A IV PFGE USA 300

*Resistencia inducible.

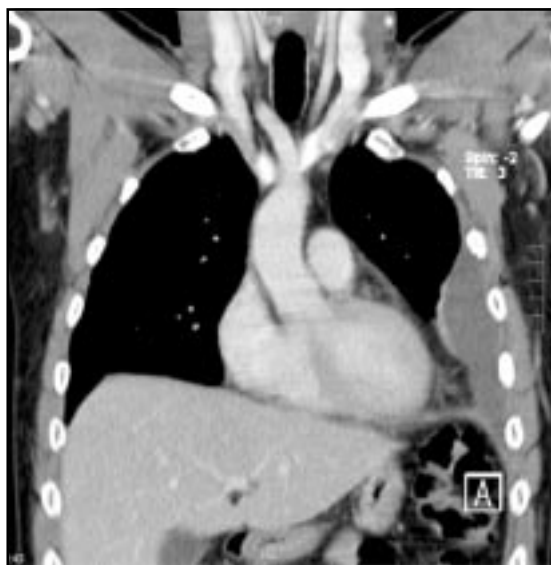


Figura 1. Scanner de tórax paciente 1, que muestra colección pleural.

to de volumen eritematoso con úlcera central. El hemograma mostró hematocrito 36,8%, leucocitos $6.680 \times \text{mm}^3$, baciliformes 3%, VHS 60 y PCR 6,3 mg/ dL. Se tomó cultivo e inició terapia con cefazolina y clindamicina intravenosa, evolucionando con regresión del edema, signos inflamatorios y disminución de la secreción purulenta (Figura 2). A los 3 días se cambió a clindamicina oral. El cultivo fue positivo para *Staphylococcus aureus* resistente a B-lactámicos, sulfametoxazol-trimetopim y ciprofloxacino; no presentó resistencia constitucional ni inducible a clindamicina.

Casos 3 y 4. Paciente varón de 39 años, motociclista. Tres meses previo al ingreso y posterior a un viaje a República Dominicana y Argentina, comenzó con furúnculos en tórax, cuello y extremidades inferiores las que se trataron con diversos antimicrobianos (cefadroxilo, clindamicina) vía oral, con respuesta parcial y aparición de nuevas lesiones. El estudio microbiológico de una lesión del muslo

realizado una semana antes del ingreso, identificó *Staphylococcus aureus* resistente a cloxacilina y sensible a clindamicina, la que recibió vía oral, sin respuesta. Por progresión de lesión en muslo izquierdo con celulitis extensa, se decidió hospitalizar para manejo antibiótico intravenoso.

Al examen físico destacaba lesión pustulosa de 4 cm de diámetro en muslo izquierdo, rodeada de una zona eritematosa extensa que comprometía el tercio inferior del muslo (Figura 3). El hemograma mostró hematocrito 40%, leucocitos $6.600 \times \text{mm}^3$, baciliformes 2%, VHS 32 y PCR 6 mg/dl. Se indicó clindamicina y vancomicina intravenosa con remisión significativa de la lesión en 72 h.

La esposa de este paciente presentaba dos pequeñas lesiones de carácter pustular en región glútea, que se cultivó aislándose *Staphylococcus aureus* resistente a cloxacilina y sensible a clindamicina. Se manejó con curaciones y mupirocina en crema, con buena respuesta.

Caso 5. Paciente varón, 16 años, procedente de Chillán. Diez días previo al ingreso, inició dolor y aumento de volumen en pie izquierdo, sin antecedentes de trauma o herida y se inició cefradina oral. Persistió con dolor, aumento de volumen y apareció fiebre. Se realizó drenaje, el que dio salida a abundante pus, siendo derivado a la Clínica. Al ingreso estaba en buenas condiciones generales y afebril. El pie mostraba aumento de volumen y eritema en relación a primera articulación metatarsiana y planta pie con zona fluctuante central, con eritema y descamación de zona interortejos y plantar, sugerente de epidermomicosis. El hemograma tenía hematocrito 43%, leucocitos 6.500 mm^3 , baciliformes 3, VHS 43 y PCR 6 mg/dl. Se realizó drenaje y aseo de la zona junto a inicio de cefazolina y clindamicina intravenosa y cotrimazol crema local. Evolucionó con regresión de signos inflamatorios y al tercer día se dio alta con sulfametoxazol-trimetropin oral. El cultivo tomado en Chillán fue positivo a *Staphylococcus aureus* resistente a cloxacilina, eritromicina, clindamicina y sensible a sulfametoxazol-trimetropin, ciprofloxacino y rifampicina.



Figura 2. Imagen de la pierna del paciente número dos, después de 2 días de tratamiento endovenoso.



Figura 3. Imagen de la pierna del paciente 3, a las 24 horas de tratamiento endovenoso. La marca refleja la extensión de la celulitis al ingreso.

El antibiograma de las cinco cepas aisladas se muestra en la Tabla 1. De las cinco, cuatro (casos 1, 2, 4 y 5) fueron enviadas al Laboratorio de Microbiología Molecular del Instituto de Salud Pública para estudio molecular de presencia del gen de leucocidina de Pantón-Valentine, determinación de tipo de SCC mec y tipificación genética por secuenciamiento de multilocus (MLST). En los cuatro casos se detectó la presencia del gen de L-PV, SCC mec tipo IVa y mostraron idéntico tipo genético por MLST (Figura 4).

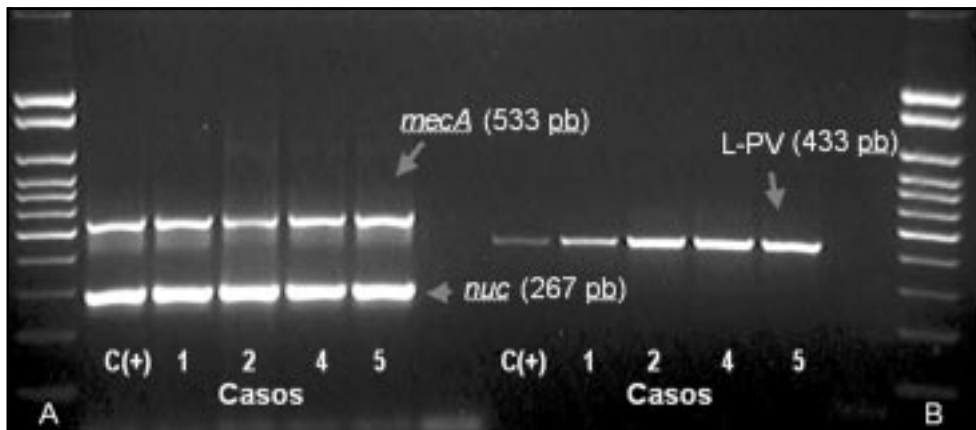


Figura 4. Detección de SAMR-C por reacción de la polimerasa en cadena. Amplificación genes *nuc* (para identificación *S aureus*), *mecA* (resistencia) y gen L-PV. A y B: 100 pb DNA Ladder C (+): Control positivo.

DISCUSIÓN

Las infecciones por C-SAMR, fueron descritas por primera vez en la década de 1980-89 en Australia⁵, y desde entonces su identificación ha aumentado significativamente, transformándose en un creciente problema de salud pública en varios países^{2-4,6,8,9}. En esta publicación se informan 5 casos diagnosticados en pacientes chilenos. Si bien cuatro de los casos fueron presumiblemente adquiridos en el extranjero, su consulta y tratamiento en centros asistenciales chilenos, y la presencia de un caso adquirido en Chile, indican que C-SAMR ha comenzado a circular en Chile.

La definición de infección por C-SAMR implica que su origen sea en la comunidad, que no existan antecedentes de hospitalización o de procedimientos invasivos en el último año, ni historia de contacto o infección por H-SAMR⁴. Se han descrito brotes de C-SAMR en diversos entornos: individuos encarcelados, sujetos con picaduras de insecto, individuos que practican deportes de contacto, personal militar y hombres que tienen sexo con hombres¹⁰⁻¹⁶. Hasta ahora, los pacientes afectados por C-SAMR suelen ser más jóvenes y sanos que los que se infectan con H-SAMR. Algunas de las características epidemiológicas descritas pueden desaparecer progresivamente en la medida que C-SAMR comience a circular en el ámbito hospitalario, producto de diseminación a partir de los enfermos que requieren hospitalización¹⁰.

En los casos notificados aquí, tanto los principales factores de riesgo (contacto deportivo, sexual, picaduras de insecto) como la presentación clínica son coincidentes con lo informado previamente. Las principales formas clínicas descritas para los C-SAMR son infecciones de piel y partes blandas, incluyendo fasciitis necrotizante¹⁷⁻¹⁹, neumonía necrotizante²⁰ y sepsis²¹. Los 5 pacientes aquí reportados presentan compromiso cutáneo que no responde a terapia habitual y uno de ellos una pleuroneumonía asociada, obteniéndose en ellos cultivos positivos durante el curso de terapia antimicrobiana. Es interesante notar la aparente paradoja entre la evolución subaguda inicial (evolución de 7 a 90 días) y la progresión y severidad observada posteriormente en estos pacientes; el aseo y drenaje inicial de las lesiones puede explicar parcialmente este fenómeno^{15,22,23}. La refractariedad a los antibióticos habituales ha sido descrita en otras publicaciones^{22,24} y debe hacer sospechar la presencia de C-SAMR.

Las cepas de C-SAMR tienen un curso más agresivo que los H-SAMR, lo que sugiere la expresión de factores de virulencia diferentes⁸. Esta virulencia se ha relacionado principalmente a la presencia de la leucocidina de Pantón-Valentine (L-PV)^{19,20,25}. Esta es una citotoxina que actúa sobre los leucocitos e induce necrosis tisular. La L-PV es codificada por dos genes que se co-transcriben, *lukF-PV* y *lukS-PV*, y se encuentran en un profago incluido en el cromosoma bacteria-

no^{25,26}. La alta frecuencia con que se ha descrito la producción de L-PV, hace que la detección del gen que la codifica se considere un hecho distintivo de estas cepas²⁷. Los cuatro casos estudiados fueron positivos para el gen que codifica L-PV.

El patrón genético observado en las cepas identificadas en este estudio es homogéneo y corresponde al ST8 por MLST, cassette cromosómico estafilocócico *mec* (SCC*mec*) tipo IVa y detección positiva del gen L-PV. Estas características son compatibles con el clon USA300. Inicialmente identificado en California, Estados Unidos de Norteamérica^{11,16,19}, actualmente tiene amplia distribución en Norteamérica y otras regiones del mundo^{28,29}. Globalmente, los principales genes responsables de la resistencia a meticilina en *S aureus* están presentes en elementos genéticos móviles denominados SCC*mec*, cuya diseminación ocurre a través de transposomas. Estos SCC*mec* contienen el gen *mecA* que codifica una proteína ligadora de penicilina (PBP) con una capacidad disminuida de acetilación por B-lactámicos, confiriendo resistencia a esta familia de antimicrobianos. Se han descrito 5 tipos de SCC*mec*, siendo los tipos I y II los más frecuentes en H-SAMR, los que por su gran tamaño se asocian a resistencia múltiple que incluye otras familias de antimicrobianos. En C-SAMR la resistencia a B-lactámicos está incorporado en SCC*mec* tipo IV, el que es más pequeño que los tipos antes descritos y no presentan el patrón típico de multiresistencia de los H-SAMR²⁴, sino a un rango más restringido de antibióticos, siendo sensibles a vancomicina y generalmente también a clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina y rifampicina. La sensibilidad a quinolonas es variable^{4,26,27}. De los 5 casos presentados aquí, 4 fueron resistentes a ciprofloxacina, 4 a eritromicina, 1 a trimetoprim-sulfametoxazol y dos fueron resistentes a clinda-

micina, uno de ellos con resistencia inducible (Tabla 1). Mención especial merece la clindamicina, la que en general es activa contra C-SAMR²⁷. La gran utilidad clínica de este antibiótico nos obliga a un estudio *in vitro* acucioso para descartar la presencia de resistencia a clindamicina, a través de una inducción con eritromicina, mediante la prueba de difusión en zona D²⁴.

La identificación de C-SAMR en Chile indica que estas cepas deben considerarse, desde ahora, en la estrategia general de manejo de las infecciones de la comunidad en que se sospecha *Staphylococcus aureus*, especialmente infecciones de piel y neumonías. Resulta indispensable volver al principio clínico básico de cultivar las lesiones de piel para establecer una adecuada estrategia terapéutica y mantener una vigilancia epidemiológica que permita determinar la progresión de estas cepas en la comunidad. El Ministerio de Salud y el Instituto de Salud Pública de Chile, como centro de referencia, tienen un rol protagónico en el establecimiento de un sistema de notificación de casos de C-SAMR y de estudios de confirmación microbiológica y genética, además de protocolos de tratamiento basados en información de sensibilidad actualizada. Con relación a los primeros casos diagnosticados en el país, el Ministerio de Salud emitió un alerta, en el que determina notificar casos nuevos para estudio. (Ver: <http://epi.minsal.cl>, en alertas epidemiológicas).

Esta realidad emergente también debe reforzar el cumplimiento de las precauciones estándares en los hospitales y en los escenarios en que se han descrito estos cuadros, como los grupos de deportistas, prisiones y militares.

La gran cantidad de información epidemiológica que se ha ido acumulando en la literatura internacional, junto con la descripción de estos primeros casos de C-SAMR en Chile, nos obliga a actuar con celeridad.

REFERENCIAS

1. HUANG H, FLYNN N, KING J, MONCHAUD C, MORITA M, COHEN SH. Comparisons of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Hospital-Associated MSRA Infections in Sacramento, California. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2423-7.
2. First Nations and Inuit Health Committee, Canadian Pediatric Society (CPS). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in First Nations communities in Canada. *Paediatr Child Health* 2005; 10: 557-9.
3. XUE MAA, GALIANA A, PEDREIRA W, MOWSZOWICZ M, CHRISTOPHERSEN I, MACHIAVELLO S ET AL. Community-Acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 973-6.

4. FRIDKIN S, HAGEMAN J, MORRISN M, THOMSON SANZA L, COMO-SABETTI K, JERINGAN J ET AL. Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* Disease in Three Communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1436-45.
5. ARAMBURU C, HARBARTH S, LIASSINE N, GIRARD M, GERVAIX A, SCHERENZEL J ET AL. Community-Acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland: First Surveillance Report. *Euro Surveill* 2006; 11: 42-3.
6. SALMENINNA S, LYYTIKÄINEN O, VUOPIO-VARKILA J. Community- Acquired Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus*, Finland. *Emerg Infect Dis* 2002; 6: 602-7.
7. GARNIER F, TRISTAN A, FRANÇOIS B, ETIENNE J, DELAGE-CORRE M, MARTIN C ET AL. Pneumonia and new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 498-500.
8. CHAMBERS HF. Community-Associated MRSA Resistance and virulence converge. *N Engl J Med* 2005; 352: 1485-7.
9. MOELLERING RC. The Growing Menace of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 2006; 144: 368-70.
10. SAIMAN L, O'KEEFE M, GRAHAM L, WU F, SAÏD-SALIM, KREISWIRTH B ET AL. Hospital Transmission of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* among Postpartum Woman. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1313-19.
11. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Correctional Facilities- Georgia, California, and Texas, 2001-2003. *MMWR* 2003; 52: 992-6.
12. KAZAKOVA S, HAGEMAN J, MATAVA M, SRINIVASAN A, PHELAN L, GARFINKEL B ET AL. A Clone of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* among Professional Football Players. *N Engl J Med* 2005; 352: 468-75.
13. BEGIER E, FRENETTE K, BARRETT N, MSHAR P, PETIT S, BOXRUD D ET AL. A High-Morbidity Outbreak of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* among Players on a college Football team, Facilitated by Cosmetic body Shaving and Turf Burns. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1446-53.
14. NGUYEN D, MASCOLA L, BANCROFT E. Recurring Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infections in a Football Team. *Emerg Infect Dis* 2005; 27: 54-9.
15. ZINDERMAN C, CONNER B, MALAKOOTI M, LAMAR J, ARMSTRONG A, BOHNER B. Community acquired Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* among Military Recruits. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 941-4.
16. Public Health Dispatch: Outbreaks of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin Infections. Infections. Los Angeles County, California, 2002-2003. *JAMA* 2003; 289: 1377.
17. KING M, HUMPHREY B, WANG YF, KOURBATOVA E V, RAY SM, BLUMBERG H. Emergence of Community Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 Clone as the Predominant Cause of Skin and Soft-Tissue Infections. *Ann Intern Med* 2006; 144: 309-17.
18. WEBER JT. Community-Associated Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 269-72.
19. MILLER L, PERDREAU-REMINGTON F, RIEG G, MEHDI S, PERLROTH J, BAYER A ET AL. Necrotizing Fasciitis Caused by Community-Associated Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005; 352: 1445-53.
20. HONARPOUR N, MAO J. A Case of Fatal Community-Acquired Necrotizing Pneumonia Caused by Pantone-Valentine Leukocidin Positive Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2007; 3: 49-51.
21. GONZÁLEZ B, MARTINEZ-AGUILAR G, HULTEN K, HAMMERMAN W, COSS-BU J, AVALOS-MISHAAN ET AL. Severe Staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005; 115: 642-8.
22. MORÁN G, KRISHNADASAN A, GORWITZ R, FOSHEIM G, MCDUGAL L, CAREY R ET AL. Methicillin-Resistant *S aureus* Infections among patients in the Emergency department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-74.
23. LEE MC, RÍOS A, FONSECA ATEN M, MEJÍAS A, CAVUOTI D, MCCracken GH ET AL. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 123-7.
24. SIBERRY G, TEKLE T, CARROLL K, DICK J. Failure of Clindamycin Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Expressing Inducible Clindamycin Resistance *in Vitro*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1257-60.
25. LINA G, PIÉMON Y, GODAIL-GAMOT F, BES M, PETER MO, GAODUCHON V ET AL. Involvement of Pantone-Valentine Leukocidin-Producing *Staphylococcus aureus* in primary Skin Infections and Pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1128-32.
26. EADY EA, COVE JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* – an emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 103-24.
27. SAÏD-SALIM B, MATHEMA B, BRAUGHTON K, DAVIS S, SINSIMER D, EISNER W ET AL. Differential Distribution and Expression of Pantone-Valentine Leukocidin among Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3373-9.
28. TENOVER FC, MCDUGAL LK, GOERING RV, KILLGORE G, PROJAN SJ, PATEL JB ET AL. Characterization of a Strain of Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Widely Disseminated in the United States. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 108-18.
29. MORÁN GJ, AMÍ RN, ABRAHAMIAN FM, TALAN DA. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired skin infections. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 928-30.