

PRESENTACIÓN DE CASO

Neumonía necrosante por *Staphylococcus aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina: reporte de dos casos en Colombia

Carlos Hernando Gómez¹, Ana María Perilla¹, Camilo González¹,
Sandra Liliana Valderrama¹, Natasha Vanegas², Bibiana Chavarro², Luis Carlos Triana¹,
José Roberto Támara¹, Carlos Arturo Álvarez¹

¹ Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

² Instituto de Genética Molecular Bacteriana, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

En los últimos años se ha informado la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina como causa de infecciones extrahospitalarias graves. En Colombia, en el 2006, se publicó el primer reporte de *S. aureus* como causa de infección de piel y tejidos blandos; en esta ocasión, presentamos el primer reporte de neumonía necrosante con etiología por *S. aureus*, en dos pacientes adultos que se caracterizaron por presentar progresión clínica rápida, estancia prolongada en cuidados intensivos y complicación de la neumonía con aparición de empiema. Ambos desarrollaron falla renal aguda, por lo que fueron manejados con linezolid, con adecuada respuesta clínica. Con la caracterización molecular de los aislamientos se confirmó la presencia del gen *mecA* que porta el casete SCC*mec* tipo IV y la producción de la toxina leucocidina Pantón-Valentine.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, resistencia a la meticilina, infecciones comunitarias adquiridas, neumonía estafilocócica, leucocidinas, farmacorresistencia bacteriana, insuficiencia renal aguda, Colombia.

Necrotizing pneumonia by community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Colombia

The emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) as a cause of severe infections has been described in the recent years. In 2006, the first report of skin and soft tissue infection by CA-MRSA was published in Colombia. Herein, two additional cases of CA-MRSA are reported with a clinical course characterized by rapid progression, prolonged stay in the intensive care unit and complication of pneumonia with the onset of empyema. Both adult patients developed acute renal failure, and were treated with linezolid; the subsequent clinical response showed adequate treatment response. Molecular characterization of the isolates indicated the presence of the *mecA* gene carrying the cassette SCC*mec* type IV and the production of the toxin panton-valentine leukocidin.

Key words: *Staphylococcus aureus*, methicillin resistance, community-acquired infections; pneumonia, staphylococcal; leukocidins; drug resistance, bacterial; renal insufficiency, acute; Colombia.

Correspondencia:

Carlos Hernando Gómez, Oficina de Infectología,
Hospital Universitario San Ignacio, Carrera 7 N° 40-62,
piso 2, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (0157) (300) 202 2769; fax: (0157) 323 2667
chgomez@husi.org.co

Recibido: 26/11/08; aceptado: 01/07/09

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) continúa siendo el mayor causante de infecciones adquiridas en los hospitales; actualmente causa más de 60% de las infecciones por *S. aureus* en los hospitales y en unidades de cuidados intensivos. Desde finales de los años 90, han emergido nuevas cepas de SARM, causando infecciones extrahospitalarias

graves, como fascitis necrosante, piomiositis, tromboflebitis séptica, síndrome de Waterhouse-Friderichsen, neumonía rápidamente progresiva e infecciones oculares.

Los primeros aislamientos de SARM extrahospitalario se caracterizaban por causar infecciones en personas sin los factores de riesgo clásicos para su adquisición e, incluso, estaban asociados a nuevos factores epidemiológicos pero, actualmente, ya se describe también como causante de infecciones asociadas a la atención en salud (1).

La importancia epidemiológica del SARM extrahospitalario se basa en que posee características moleculares propias, como la presencia de genes que codifican para factores de virulencia, como el elemento móvil catabólico de arginina tipo I, péptidos como las modulinas solubles en fenol tipo α , α -hemolisina y, finalmente, la leucocidina Pantón-Valentine (PVL), toxina de importancia controversial en la actualidad distribuida en los clones descritos como SARM extrahospitalario en el mundo (2-4).

La neumonía necrosante ocurre principalmente en niños y adultos jóvenes, es fatal en el 56% de los casos y está asociada con una supervivencia de 10 días (5). En este trabajo, reportamos dos casos de neumonía necrosante en un hombre y una mujer infectados por SARM extrahospitalario, PVL positivo; son los primeros casos descritos en pacientes adultos en nuestra región.

Caso 1

El primer caso es un hombre de 54 años de edad, con historia de consumo de licor cada fin de semana hasta la embriaguez, cuatro días de tos con expectoración purulenta, disnea de moderados esfuerzos, fiebre de 38,5°C, dolor tipo pleurítico en el hemitórax derecho y automedicación con una dosis de dexametasona de 4 mg intramuscular dos días antes de la admisión.

Ingresó febril, taquicárdico, taquipneico, hipoxémico y en la radiografía de tórax presentaba signos de derrame pleural y consolidación en la base derecha (figura 1). La evaluación de laboratorio muestra leucocitosis de 14.500 por

mm³, neutrofilia de 96%, hiperglucemia de 638 mg/dl, hiperazoemia (nitrógeno ureico en sangre de 27,45 mg/dl). El paciente fue hospitalizado con diagnóstico de neumonía grave extrahospitalaria IIIA, según las guías nacionales de manejo de esta enfermedad (6).

El paciente progresó rápidamente a falla respiratoria hipoxémica, con choque séptico y, posteriormente, disfunción orgánica múltiple. Se trasladó a la unidad de cuidados intensivos, donde se inició manejo antibiótico con ceftriaxona, 2 g endovenosos al día, y claritromicina, 500 mg endovenosos cada 12 horas. Se realizó una tomografía computadorizada de tórax que mostró consolidación multilobar en los lóbulos inferiores con derrame pleural bilateral, no libre en la base derecha (figura 2).

El estudio del líquido pleural indicó empiema con presencia en la tinción de cocos Gram positivos. Requirió toracostomía de drenaje cerrado y se indicó posteriormente toracotomía más decorticación. Durante las primeras 72 horas de su postoperatorio, persistieron los signos de respuesta inflamatoria sistémica. Ante el deterioro de la función renal, requirió soporte dialítico y se cambió el antibiótico a linezolid. Posterior al cambio de antimicrobiano su evolución fue adecuada, lo que permitió retirarlo del respirador sin necesidad de soporte



Figura 1. Radiografía antero-posterior de tórax.

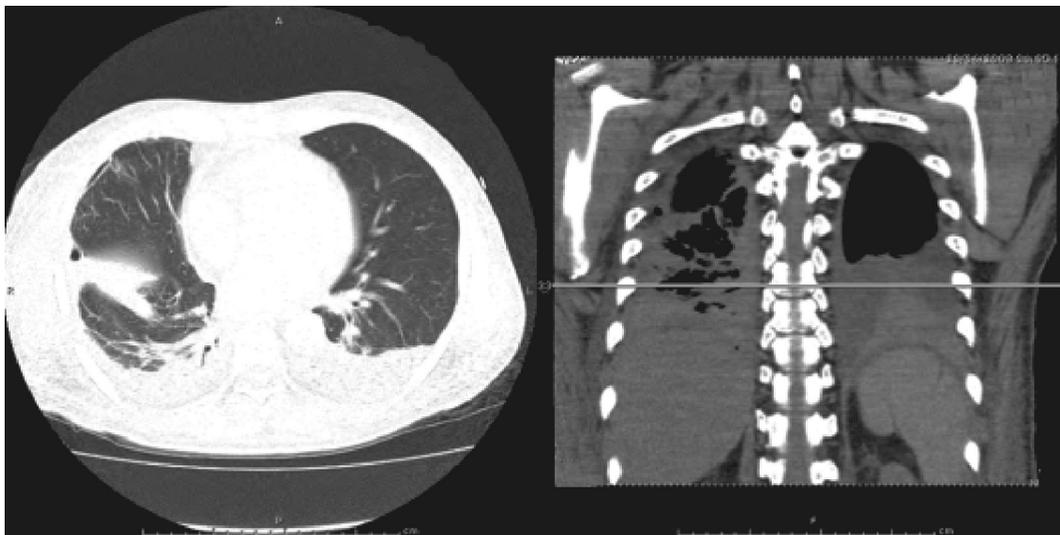


Figura 2. Tomografía axial computadorizada, multicorte de tórax.

vasopresor. Se completaron 21 días de tratamiento con respuesta satisfactoria y sin necesidad de terapia antimicrobiana ambulatoria adicional.

Caso 2

El segundo caso fue el de una mujer de 25 años de edad con antecedentes de lupus eritematoso sistémico, nefropatía lúpica y trasplante renal de donante vivo 22 meses atrás; recibía manejo inmunosupresor con tacrolimus y ácido micofenólico.

Antes de su hospitalización presentaba tos, inicialmente seca y, luego, con expectoración purulenta, de una semana de evolución con pintas hemoptoicas, fiebre no cuantificada, astenia y adinamia.

En el examen de admisión, no hubo hallazgos anormales a la auscultación cardiopulmonar ni signos de dificultad respiratoria y la radiografía de tórax inicial fue normal. El diagnóstico inicial fue bronquitis bacteriana aguda y se decidió manejar ambulatoriamente con amoxicilina por 7 días.

La paciente consultó nuevamente a las 72 horas por persistir con fiebre y disnea. En el examen físico de ingreso se encontró taquicárdica, taquipneica, febril, con ausencia de murmullo vesicular en base pulmonar derecha; una nueva radiografía de tórax demostró una opacidad de

los dos tercios inferiores del hemitórax derecho asociada a consolidación pulmonar (figura 3).

Se realizó una ecografía de tórax que mostró derrame pleural con múltiples tabiques en su interior. Fue llevada a toracotomía y se encontró abundante derrame pleural derecho con pus y fibrina en su interior, y necrosis segmentaria sobre la cara diafragmática, con ‘hepatización’ (sic.) (*hepatization*) del lóbulo inferior derecho. Se practicó biopsia de pleura y drenaje del derrame pleural más decorticación. El reporte de anatomopatología refirió cuña pulmonar con neumonía necrosante aguda y múltiples colonias bacterianas de cocos.

Continuó su evolución postoperatoria en la unidad de cuidados intensivos, con necesidad de soporte vasopresor y respiratorio, y cursó con choque séptico secundario y falla renal aguda, tras lo cual se inició cubrimiento antibiótico con linezolid, 600 mg cada 12 horas.

La paciente evolucionó adecuadamente, con disminución de su respuesta inflamatoria sistémica, y se retiraron los soportes respiratorios e inotrópicos. Sin embargo, presentó nuevamente fiebre, con aumento de la leucocitosis y neutrofilia, y con un nuevo hallazgo de soplo sistólico en el foco pulmonar; se hizo un ecocardiograma transesofágico que mostró una imagen de



Figura 3. Radiografías antero-posterior y lateral de tórax.

vegetación sobre la válvula pulmonar derecha, considerándose la endocarditis infecciosa.

Dada la recuperación de su función renal, se decidió cambiar el tratamiento antibiótico a vancomicina, 1 g intravenoso cada 12 horas, con seguimiento de los niveles séricos para disminuir el riesgo de nefrotoxicidad. La evolución clínica fue adecuada, por lo cual se dio salida, para completar seis semanas más con vancomicina en el servicio de hospitalización domiciliaria y con nuevo control ecocardiográfico.

Las muestras de líquido pleural de los dos pacientes fueron procesadas en el laboratorio clínico, con la identificación microbiológica de género y especie por método automatizado (MicroScan WalkAway® plus System, Dade Behring, California), y se aisló *S. aureus* resistente a la meticilina. La confirmación genotípica se realizó en el laboratorio de referencia (Instituto de Genética Molecular Bacteriana, Universidad El Bosque).

La identificación de especie y presencia del gen *mecA* se confirmaron por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (7). Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) se determinaron mediante la prueba de dilución en agar, bajo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (8).

Ambos microorganismos fueron sensibles a vancomicina, cloramfenicol, linezolid, ciprofloxacina, gentamicina, eritromicina, clindamicina, tetraciclina, tigeciclina y rifampicina, y resistentes únicamente a oxacilina (CIM=64 µg/ml). Se empleó como control la cepa *S. aureus* 29213.

Las infecciones causadas por SARM extrahospitalario se encuentran asociadas a la presencia de PVL (genes *lukF-PV* y *lukS-PV*) y al casete estafilocócico cromosómico *mec* (*SCCmec*) tipo IV, por lo que se determinó la presencia de ambos genes por PCR (9,10). Los dos aislamientos fueron positivos para los genes *lukF-PV* y *lukS-PV* y *SCCmec* tipo IVc, la toxina exfoliativa (*eta*), el operón *ica*, factor *clumping* (*clfA/B*), proteína de unión a fibronectina (*fnbA/B*), proteína de unión a fibrinógeno (*fib*) y enterotoxinas Q y K (*seK* y *seQ*), evaluados por PCR (10,11). Ningún aislamiento portaba el elemento genético móvil que codifica para el catabolismo de la arginina (ACME) (12). Se empleó como control la cepa USA300-0114.

La electroforesis en campo pulsado fue realizada con digestión con la enzima de restricción *Sma*I en el ADN genómico de los aislamientos SARM de líquido pleural, en ambos casos. Los patrones electroforéticos se clasificaron según los criterios descritos por Tenover y colaboradores (13), y analizados con el programa Fingerprinting II

(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA), con un coeficiente de similitud de Dice (S_D). El análisis de perfiles por macrorrestricción con *Sma*I mostró dos aislamientos de SARM posiblemente relacionados con el clon USA300, con una similitud de 86,67% para el caso 1 y de 78,13% para el caso 2 (figura 4).

Discusión

La epidemiología molecular de SARM en Colombia ha cambiado a partir del surgimiento de aislamientos de SARM extrahospitalario en pacientes sin evidentes factores de riesgo, reportados por primera vez en el año 2006 por Álvarez y colaboradores (14), quienes describieron los dos primeros casos en infecciones de piel y tejidos blandos, uno de ellos grave (fasciitis necrosante) con características fenotípicas similares a las encontrados en este trabajo, que mostraron sensibilidad a varios antibióticos y presencia de *SCCmec* tipo IV y PVL.

Sin embargo, en Latinoamérica el primer caso lo describieron Ribeiro y colaboradores en el 2005 (15) y, más recientemente, Reyes y colaboradores documentaron hasta 30% de frecuencia de aislamientos con patrón de SARM extrahospitalario en un seguimiento de 1.570 aislamientos de SARM de varios hospitales de Venezuela, Ecuador, Perú y Colombia (Reyes J, Rincón S, Díaz L, Panesso D, Contreras G, Guzmán M, *et al.* Molecular epidemiology of MRSA in Latin American hospitals: A prospective study, 2006-2007. Abstracts of 48th Annual ICAAC/IDSA 46 th Annual Meeting. Washington, D.C.:2008).

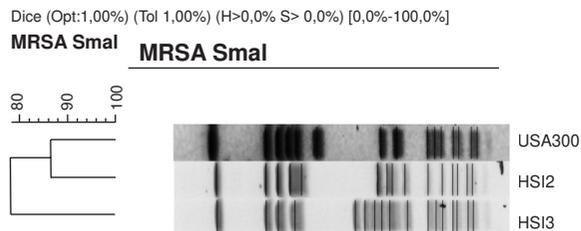


Figura 4. Patrón electroforético de aislamientos causantes de neumonía necrosante: carril 1, cepa de referencia clon USA300-0114, carril 2, caso 1 HSI2 y carril 3, caso 2 HSI3.

La frecuencia de las infecciones causadas por SARM extrahospitalario es cada vez mayor. Arias y colaboradores reportaron recientemente aislamientos de SARM extrahospitalario en Colombia, semejantes al clon USA300 en instituciones de tercer y cuarto nivel de atención en salud de Colombia (16,17), lo que hace evidente la presencia de estas cepas y su diseminación, que podría llevar al desplazamiento de las cepas clásicas en la comunidad y en los hospitales (18). Sin embargo, es la primera vez que se reportan casos graves de neumonía necrosante por SARM extrahospitalario en adultos de la región andina. La presencia de SARM extrahospitalario se ha asociado a cuadros que presentan una rápida evolución, muy graves y con un desenlace fatal en muchos de los casos; algunas de estas características clínicas fueron evidentes en nuestros pacientes, lo que incrementó la complejidad en su manejo.

En los últimos años se ha estudiado la posible relación entre la presencia de PVL en aislamientos de SARM extrahospitalario y su importancia como un factor de virulencia determinante en el desarrollo de neumonía o infección de piel y tejidos blandos necrosante. En modelos animales, el estudio epidemiológico demostró que existe relación, pero sin significancia estadística, cuando se miden necrosis en el tejido y lisis de neutrófilos.

Por otro lado, se han descrito otros factores que parecen tener mayor relación con la capacidad infecciosa (19). El elemento móvil catabólico de arginina tipo I (*type I arginine catabolic mobile element, ACME*) es un factor de virulencia descrito recientemente en la secuencia genómica de SARM extrahospitalario del clon USA300 (ST8), posiblemente adquirido de *S. epidermidis*. Este factor promueve la colonización, el crecimiento y la supervivencia de USA300 en la piel humana (12).

Otro factor de virulencia de importancia común para todos los aislamientos de *S. aureus*, pero con mayor expresión en los aislamientos de la comunidad, son péptidos como las modulinas solubles en fenol tipo α (*α -type phenol-soluble modulins, PSM*) con capacidad de producir

activación, proliferación y lisis de los neutrófilos, principal línea de defensa contra *S. aureus*. Este péptido se propone como uno de los factores clave de virulencia que puede determinar las diferencias en la capacidad infecciosa de los aislamientos de la comunidad y del hospital, favoreciendo la aparición de bacteriemia y abscesos.

Por último, un factor de virulencia importante en el desarrollo de neumonía necrosante parece ser la α -hemolisina, que se comporta como una toxina que favorece la actividad proinflamatoria y la formación de poros (4). La investigación en este campo es fundamental para proyectar el diagnóstico y el desarrollo de vacunas y nuevos medicamentos para estas infecciones.

En nuestro país las características moleculares de SARM extrahospitalario son particulares, muestra predominio de ST8SCC*meclVc* (94%) y presencia de PVL (88%) (datos sin publicarse). Este comportamiento epidemiológico no se ha informado en Latinoamérica, donde están apareciendo aislamientos pertenecientes al clon pediátrico (USA800 ST5SCC*meclV*) no multiresistente, en los hospitales de Brasil y Argentina; estos últimos se consideran como SARM extrahospitalarios portadores de PVL (20-22).

Existe un aumento progresivo de los casos descritos de infecciones por SARM extrahospitalario, en los Estados Unidos. En algunas áreas geográficas, como Texas, es la causa de 59% de las infecciones de piel y tejidos blandos en niños. Hageman y colaboradores (23) describieron 17 casos de neumonía por *S. aureus* que ocurrieron en la temporada de influenza del 2002 al 2004: 15 fueron causados por SARM, todos con SCC*meclVa* y 11 (85%) con PVL, pertenecientes al clon USA300.

Se han descrito cinco clones pandémicos diferentes de SARM extrahospitalario: ST1 en Australia, ST30 en Grecia, Australia, México y Estados Unidos, ST80 conocido como clon Europeo, ST59 conocido como clon del Pacífico que afecta regiones de Estados Unidos, Vietnam y Taiwán, y ST8 mejor conocido como USA300, caracterizado por ser causa de las pandemias

en Estados Unidos, Canadá, algunos países Europeos y en nuestro país (24).

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARM extrahospitalario son heterogéneas, pero pueden delimitarse claramente dos condiciones clínicas específicas: la infección de tejidos blandos, que puede tener todo el espectro de manifestaciones clínicas de gravedad, y con menor frecuencia, la neumonía necrosante. Esta última, presentada en los dos pacientes descritos, se relaciona con la expresión de PVL, entre otros factores de virulencia, y produce un cuadro clínico rápidamente progresivo, caracterizado por fiebre alta, hemoptisis, leucopenia, valores extremadamente altos de PCR (>400 mg/L), choque e infiltrados de tipo alveolar que muestran cavitación, que evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria del adulto (25).

La hemorragia alveolar es otra de las formas de presentación en estos casos con alta positividad de los cultivos. Característicamente, se describe en los pacientes con pródromos de enfermedad viral similares a los de la influenza. Hasta 82% debe hospitalizarse en la unidad de cuidados intensivos, 62% requiere asistencia respiratoria y 46% necesita tubo de toracostomía. La mortalidad atribuible fue de 39% (25).

En los casos sospechosos de infección por SARM extrahospitalario, se deben complementar los estudios con muestras para estudio microbiológico; es el método disponible más fácil y confirma el diagnóstico. Por tanto, es importante recordar siempre la toma de muestras (pus, tejido, esputo) para estudio. Otras opciones diagnósticas son detección de PVL por PCR o la genotipificación para la detección del gen SCC*meclV* y la electroforesis de campo pulsado para la confirmación del pulstipo. Además, la detección de genes que codifican para varias toxinas y proteínas formadoras de biopelículas, como *eta*, *sek*, *seq*, *operon ica*, y *fnbA/B*, entre otros, los cuales, en combinación de con PVL, podrían servir para explicar la virulencia de estos aislamientos.

En relación con el tratamiento, es importante la instauración de terapia apropiada y precoz,

con el fin de limitar la morbilidad asociada. Durante mucho tiempo el medicamento disponible para este tipo de infecciones ha sido la vancomicina, a pesar de su pobre desempeño y limitaciones en los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos en las infecciones pulmonares; en estas últimas, la mortalidad puede variar de 47% a 50%.

El uso de linezolid en la neumonía necrosante por SARM extrahospitalario puede tener un valor agregado que consiste en suprimir la expresión de la toxina PVL, α -hemolisina y TSST-1 (*toxic shock syndrome toxin 1*) (26). Esto último parece sugerir que, en todo caso, el uso de vancomicina como monoterapia puede no ser suficiente y habrá que considerar, inclusive, la asociación con otros medicamentos, como linezolid o clindamicina, además de garantizar un adecuado drenaje del foco. Sin embargo, no se cuenta con pruebas contundentes a favor de esta hipótesis y es necesario esperar la elaboración de nuevos experimentos clínicos que respondan este interrogante.

La estrategia de cambiar a un antibiótico de muy buena potencia pero de menor espectro debe ser siempre tenida en cuenta, una vez que se pueda orientar la terapia con los resultados del antibiograma. No existen estudios que evalúen específicamente la duración de la terapia en neumonía por SARM extrahospitalario; se sugiere un mínimo de 14 días y, hasta de 6 semanas, si cursare con bacteriemia complicada.

Conclusiones

En Colombia se han descrito infecciones serias de tejidos blandos por SARM extrahospitalario; no obstante, éstos son los primeros casos de neumonía necrosante por dicho germen en adultos.

En pacientes que ingresan al servicio de urgencias con neumonía grave, debe considerarse la infección por SARM extrahospitalario dentro del diagnóstico diferencial y estudiar esta posible etiología microbiana. Hay que iniciar un manejo antimicrobiano adecuado, para evitar la mortalidad asociada a esta infección bacteriana.

Actualmente, la diferenciación entre aislamientos hospitalarios y extrahospitalarios (de la comunidad) es difícil. Se recomienda apoyarse en las características fenotípicas (microbiológica y perfiles de resistencia) y, en lo posible, las genotípicas, para establecer su clasificación y brindar un tratamiento adecuado al paciente.

Agradecimientos

Al Departamento de Medicina Interna y Radiología, profesores y residentes del Hospital Universitario San Ignacio. Al Laboratorio Clínico del Hospital Universitario San Ignacio. A la División de Investigaciones de la Universidad El Bosque.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses por los autores.

Referencias

1. Saiman L, O'Keefe M, Graham III PL, Wu F, Said-Salim B, Kreiswirth B, et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. Clin Infect Dis. 2003;37:1313-9.
2. Labandiera-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al. *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. Science. 2007;315:1130-3.
3. Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, Bach TH, Queck SY, Li M, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. Nat Med. 2007;13:1510-4.
4. Diep BA, Stone GG, Basuino L, Graber CJ, Miller A, des Etages SA, et al. The arginine catabolic mobile element and staphylococcal chromosomal cassette *mec* linkage: convergence of virulence and resistance in the USA300 clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis. 2008;197:1523-30.
5. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Floret D, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Pantón-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis. 2007;45:315-21.
6. Caballero AS, Martínez E, Giraldo H, Álvarez CA, Torres CA, Saavedra C, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. Infectio. 2004;8:8-44.

7. **Martineau F, Picard FJ, Lansac N, Ménard C, Roy PH, Ouellete M, et al.** Correlation between the resistance genotype determined by multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:231-8.
8. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard. Seventh Edition and Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement M7-A7 25. Philadelphia: CLSI; 2008.
9. **Milheiriço C, Oliveira DC, de Lencastre H.** Multiplex PCR strategy for subtyping the staphylococcal cassette chromosome *mec* type IV in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 'SCC*mec* IV multiplex'. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:42-8.
10. **Jarraud S, Mougél C, Thioulouse J, Lina G, Meugnier H, Forey F, et al.** Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, *agr* groups (alleles), and human disease. *Infect Immun.* 2002;70:631-41.
11. **Tristan A, Ying L, Bes M, Etienne J, Vandenesch F, Lina G.** Use of multiplex PCR to identify *Staphylococcus aureus* adhesins involved in human hematogenous infections. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4465-7.
12. **Diep BA, Gill SR, Chang RF, Phan TH, Chen JH, Davidson MG, et al.** Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2006;4:367:731-9.
13. **Tenover FC, Abeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al.** Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol.* 1995;33:2233-9.
14. **Álvarez CA, Barrientes OJ, Leal AL, Contreras GA, Barrero L, Rincón S, et al.** Community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:2000-1.
15. **Ribeiro A, Dias C, Silva-Carvalho M, Berquo L, Ferreira F, Santos RN, et al.** First report of infection with community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in South America. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1985-8.
16. **Arias C, Rincón S, Chowdhury S, Martínez E, Coronell W, Reyes J, et al.** MRSA USA 300 clone and VREF -a U.S.- Colombian connection? *N Engl J Med.* 2008;359:2177-9.
17. **Yomayusa N, Leal L, Álvarez C, Escobar J, Suárez IC, Ibáñez M, et al.** Caracterización epidemiológica y molecular de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina adquirido en comunidad (SARM-AC) en 7 hospitales de Colombia. *Infectio.* 2008;12:73.
18. **Cortés JA, Gómez CA, Cuervo SI, Leal AL.** Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Bogotá, Colombia: public health implications. *Rev Salud Pública.* 2007;9:448-54.
19. **Bubeck-Wardenburg J, Palazzolo-Ballance AM, Otto M, Schneewind O, DeLeo FR.** Pantone-Valentine leukocidin is not a virulence determinant in murine models of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease. *J Infect Dis.* 2008;198:1166-70.
20. **de Miranda OP, Silva-Carvalho MC, Ribeiro A, Portela F, Cordeiro RP, Caetano N, et al.** Emergence in Brazil of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates carrying SCC*mec*IV that are related genetically to the USA800 clone. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:1165-72.
21. **Sola C, Saka HA, Vindel A, Bocco JL, Córdoba S. aureus Collaborative Study Group.** High frequency of Pantone-Valentine leukocidin genes in invasive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains and the relationship with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Córdoba, Argentina. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:281-6.
22. **Gardella N, von Specht M, Cuirolo A, Rosato A, Gutkind G, Mollerach M.** Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, eastern Argentina. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62:343-7.
23. **Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB, et al.** Severe community acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-2004, influenza season. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:894-9.
24. **Diep BA, Otto M.** The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis. *Trends Microbiol.* 2008;16:361-9.
25. **Nguyen ET, Kanne JP, Hoang LM, Reynolds S, Dhingra V, Bryce E, et al.** Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: radiographic and computed tomography findings. *J Thorac Imaging.* 2008;23:13-9.
26. **Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE.** Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* 2007;195:202-11.