

ARTÍCULO ORIGINAL

Uso nasal de la mupirocina para *Staphylococcus aureus*: efecto en portadores y en infecciones nosocomiales

Ana María García ¹, María Virginia Villa ², María Elena Escudero ², Patricia Gómez ⁴, Margarita M. Vélez ³, María Isabel Múnera ^{3,4}, Gloria Franco ⁵

¹ Laboratorio de Biología Molecular, Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia.

² Servicio de Cirugía, Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia.

³ Laboratorio Clínico, Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín Colombia.

⁴ Comité de vigilancia epidemiológica, Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia.

⁵ Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia.

Staphylococcus aureus es agente causal de infecciones intrahospitalarias y adquiridas en la comunidad. Entre 20% y 35% de la población adulta lo porta en el vestíbulo nasal y orofaringe de manera permanente y 50% de manera transitoria. La mupirocina de calcio tópica es un agente bactericida contra *S. aureus* que se recomienda para erradicar la colonización nasal y de manos en pacientes y personal hospitalario. Este trabajo se propuso determinar la prevalencia de *S. aureus* nasal en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular y observar el efecto de la mupirocina nasal en la prevalencia de portadores nasales y en las infecciones nosocomiales. Se realizó un estudio experimental prospectivo para comparar los pacientes tratados con mupirocina nasal (n=96) y los no tratados (n=95). En todos se buscó la presencia de *S. aureus* nasal y la aparición de infección nosocomial. Se encontró una prevalencia general de portadores de 34%, una disminución de la prevalencia de 86,6% en el grupo tratado y una disminución de 33,3% en el grupo control, lo que mostró la mupirocina como factor protector. La proporción de infección nosocomial total fue de 17,3%, que se distribuyó en forma homogénea entre los dos grupos, pero las infecciones por *S. aureus* se presentaron en su mayoría en los pacientes control (6 de 7). Se demostró la eficiencia de la mupirocina en la eliminación de portadores nasales de *S. aureus*. Adicionalmente, el trabajo sugiere que el uso de este antibiótico no disminuye el número total de infecciones nosocomiales.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, mupirocina, portadores nasales, infección nosocomial.

Use of nasal mupirocin for *Staphylococcus aureus*: effect on nasal carriers and nosocomial infections

Staphylococcus aureus is the agent of community-acquired and nosocomial infections. Twenty to 35% of the population permanently carries it in the nose and oropharynx, and additional 50%, carries it intermittently. Topical calcium mupirocin is an antibacterial agent against *Staphylococcus aureus* recommended to eradicate nasal and hand colonization in patients and health care workers. The prevalence of nasal *S. aureus* was determined in patients undergoing cardiovascular surgery. In addition, the effect of mupirocin on the number of carriers and rate of nosocomial infections was evaluated. An experimental prospective study was undertaken with two groups of patients: one treated with mupirocin (n=96), and the other without treatment (n=95). Tests for presence of nasal *S. aureus* and nosocomial infections were conducted in all patients. A 34% prevalence of *S. aureus* carriers was found. A decrease of the prevalence was found in both treated (87%) and untreated patients (33%), but in significantly different proportions ($p=0.0002$, RR= 0.22, 95%CI=0.09-0.054). This result demonstrated the effectiveness of a mupirocin treatment program to decrease numbers of nasal carriers. With regard to nosocomial infection, *S. aureus* prevalence was 3.6%, occurring mostly in control patients (6 of 7). Total nosocomial infection prevalence was 17.3%, evenly distributed in treated and untreated patients. This suggested that mupirocin use did not decrease the number of nosocomial infections.

Key words: *Staphylococcus aureus*, mupirocin, nasal carrier, nosocomial infection.

Staphylococcus aureus es una bacteria grampositiva, causante de infecciones intra-hospitalarias y adquiridas en la comunidad. Entre 20% y 35% de la población adulta porta la bacteria de manera permanente en el vestíbulo nasal y en la orofaringe y, aproximadamente, 50% de manera transitoria (1).

El género *Staphylococcus* es un habitante natural del medio ambiente, aunque se encuentra como flora normal en la piel, en sus glándulas y en las membranas mucosas de mamíferos y aves (1). Generalmente tiene una relación simbiótica con el hospedero; sin embargo, si la barrera natural cutánea se daña por trauma, inoculación con agujas o implantación directa en la intervención médica, los microorganismos colonizantes pueden causar infección (2).

S. aureus causa principalmente infección nosocomial de heridas quirúrgicas. En Estados Unidos, entre 1990 y 1996, *S. aureus* fue la causa más común de neumonía nosocomial y de infección de herida quirúrgica y la segunda causa más común de infección nosocomial del torrente circulatorio. De los egresos hospitalarios en la ciudad de Nueva York en 1995, 13.550 casos se debieron a infecciones nosocomiales por *S. aureus*, con unos costos médicos directos de US \$435'500.000, con un promedio de US \$32.100 por hospitalización, en promedio 20 días de estancia y una tasa de mortalidad de 10%, valores que duplican el costo, la estancia y la mortalidad de un paciente hospitalizado sin complicaciones (3).

La asociación entre ser portador nasal de *Staphylococcus* y la infección se ha documentado en diversas poblaciones de pacientes, incluidos aquéllos en hemodiálisis, diálisis peritoneal (4), unidad de cuidados intensivos (UCI) (5) y los sometidos a cirugía gastrointestinal, ortopédica o cardiovascular (6,7).

Durante los últimos tres años, en la Clínica Cardiovascular Santa María (CCSM), *S. aureus*

ha sido el microorganismo más frecuentemente aislado como agente etiológico de infección nosocomial. En el 2001 fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia, causando el 14% de las infecciones nosocomiales totales en ese año y convirtiéndose en la primera causa de infección en herida quirúrgica y torrente circulatorio.

Una posible estrategia para reducir el estado portador de *S. aureus* en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular es el tratamiento tópico con mupirocina de calcio, agente con actividad bactericida contra *S. aureus* que se recomienda para erradicar la colonización nasal y de manos en pacientes y personal que labora en unidades de cuidados intensivos. Es así como se considera una alternativa para tratar portadores, con efectos notorios en la disminución de infecciones por este germen (8); sin embargo, antes de utilizar una estrategia de este tipo es conveniente establecer la prevalencia del estado portador de *S. aureus* en las fosas nasales y la relación del uso de mupirocina.

Con el propósito de determinar la prevalencia de *S. aureus* nasal se realizó un estudio en un grupo de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en la CCSM, en el cual se determinó si el uso de la mupirocina nasal disminuía el porcentaje de portadores nasales y si esta disminución tenía algún efecto sobre las infecciones nosocomiales totales y por *S. aureus*.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Este fue un estudio experimental prospectivo, en el que se compararon dos grupos de pacientes, uno con tratamiento nasal con mupirocina (grupo tratado) y el otro sin tratamiento (grupo control). Para conformar los grupos tratamiento y control, los pacientes se seleccionaron en forma aleatoria.

Población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por pacientes sometidos a cirugía cardiovascular electiva en la CCSM, con historia clínica disponible y que accedieran a participar en el estudio firmando el consentimiento informado. Se excluyó del estudio a pacientes menores de 12 años,

Correspondencia:

Ana María García, Calle 72A No 78B-141, Medellín, Colombia.

Teléfono: 441 0855; fax: 441 1514
agarcia@cib.org.co

Recibido: 02/12/02; aceptado: 07/05/03

pacientes con clasificación de riesgo prequirúrgico alto (ASA IV) y pacientes con tratamiento antibiótico tópico en la región nasal previo a la toma de la muestra.

El estudio se diseñó para detectar una diferencia de, al menos, 72% en la disminución de *S. aureus* nasal en el grupo tratado versus el grupo control, con una prevalencia estimada de 25%, un poder de 90% ($1-\beta=0,9$) y una confianza de 95% ($\alpha=0,05$). En estas condiciones, el número mínimo de pacientes evaluados fue de 96 pacientes por grupo. En el estudio se incluyeron 200 pacientes, de los cuales 9 se excluyeron, pues fallecieron antes de obtener la segunda muestra nasal. En total se incluyeron 191 pacientes, 96 en el grupo de tratados y 95 en el grupo control.

Aislamientos de *S. aureus* y recolección de muestras

Se estudiaron los aislamientos de *S. aureus* obtenidos a partir del muestreo de fosas nasales de todos los pacientes incluidos en el estudio (grupo tratado y grupo control), antes de cirugía (primera muestra) y ocho días después de tomada la primera muestra (segunda muestra). Las muestras se obtuvieron por frotis en ambas fosas nasales con un aplicador estéril, el cual se inoculó en medio sólido Chapman (agar selectivo para *Staphylococcus* Número 110, según Chapman para microbiología, Merck®). Las colonias sospechosas de *S. aureus* de color amarillo intenso se confirmaron por las pruebas de catalasa y coagulasa. Los microorganismos identificados como *S. aureus* se almacenaron en congelación a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (23).

Tratamiento antibiótico

Tomadas las muestras iniciales, los pacientes del grupo tratado recibieron un centímetro de Bactroban® (mupirocina al 2%, ungüento), en cada fosa nasal dos veces al día durante cinco días. Los pacientes del grupo control no recibieron tratamiento con mupirocina (8,10,11).

Detección de infección nosocomial

Los dos grupos de pacientes se evaluaron según los criterios del CDC para la identificación de infección nosocomial durante 4 semanas y se

determinó la proporción y el tipo de infección nosocomial, así como los microorganismos responsables (12).

Variables y fuentes de información

Las historias clínicas suministraron los datos sobre la edad, el género y el diagnóstico de los pacientes (cuadro 1). La información sobre las infecciones nosocomiales se obtuvo de los registros del comité de infecciones y vigilancia epidemiológica de la institución.

Análisis estadístico

Se obtuvo la prevalencia de portadores iniciales (pacientes con aislamiento de *S. aureus* positivo en el muestreo inicial), de portadores finales (pacientes con aislamiento de *S. aureus* positivo en el muestreo final), de portadores persistentes (pacientes con aislamiento positivo en ambos muestreos) y de infección nosocomial, por tipo de infección y agente etiológico. Este análisis se realizó en el grupo tratado y en el grupo control. La presencia de hallazgos estadísticamente significativos se verificó por la prueba de χ^2 y de Fisher con un nivel de significancia de $\alpha=0,05$. Se obtuvo, adicionalmente, el riesgo relativo, el intervalo de confianza, el riesgo atribuible y la fracción prevenible.

Resultados

Las características generales de los pacientes se distribuyeron al azar y en forma homogénea en ambos grupos (cuadro 1), lo cual nos indicó que estos dos grupos son comparables. Con respecto a la edad, el promedio en la población total fue de $54\pm 15,6$ años, con valores mínimo y máximo de 13 a 83 años. En el grupo tratado, el promedio de edad en la población total fue de $55\pm 15,2$ años con un rango de 15 a 83 años y en el grupo control el promedio de edad en la población total fue de $52,8\pm 14,2$ años con un rango de 13 a 79 años.

Se encontró una prevalencia general de *S. aureus* nasal del 34% (65/191) y se observó una disminución de los portadores finales tanto en el grupo tratado como en el grupo control. La disminución de los portadores en el grupo tratado fue de 83,9%, mientras que en el grupo control la disminución fue del 32,4%. El riesgo relativo

Cuadro 1. Distribución de las características generales del grupo tratado, el grupo control y el total de la población.

| Característica | Grupo tratado n=96 | | Grupo control n=95 | | Total n=191 | |
|--------------------------------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|----------------|--------|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| <i>Edad</i> | | | | | | |
| <40 | 17 | (17,7) | 22 | (23,2) | 39 | (20,4) |
| 41-60 | 35 | (36,5) | 35 | (36,8) | 70 | (36,6) |
| >60 | 44 | (45,8) | 38 | (40,0) | 82 | (42,9) |
| Promedio (años), DE | 55 | 15,2 | 52,8 | 14,2 | 54 | 15,6 |
| Máximo, mínimo | 15 | 83 | 13 | 79 | 13 | 83 |
| <i>Género</i> | | | | | | |
| Femenino | 30 | (31,2) | 38 | (40,0) | 68 | (35,6) |
| Masculino | 66 | (68,8) | 57 | (60,0) | 123 | (64,4) |
| <i>Diagnóstico¹</i> | | | | | | |
| Enfermedad coronaria | 59 | (61,5) | 55 | (57,9) | 114 | (59,7) |
| Enfermedad valvular | 27 | (28,1) | 22 | (23,1) | 49 | (25,7) |
| Malformaciones congénitas | 7 | (7,3) | 11 | (11,6) | 18 | (9,4) |
| Otros ¹ | 3 | (3,1) | 7 | (7,4) | 10 | (5,2) |

¹ Endocarditis, ductus, oclusión carotídea, ectasia, cuerpo extraño en el ventrículo y coartación de aorta.

(RR=0,22, IC95%: 0,09 a 0,054, $p=0,0002$), el riesgo atribuible (RA=64,4%) y la fracción prevenible (FP=78,3%) mostraron un efecto protector. Estos resultados se observan en el cuadro 2.

Cuando se compararon las características de edad, género y diagnóstico de los pacientes portadores nasales de *S. aureus* y los no portadores no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Con relación al efecto de ser portador nasal de *S. aureus* y la infección nosocomial por *S. aureus*, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (RR=4,23, IC95%: 0,84 a 21,2 $p=0,0566$).

Con respecto a las infecciones nosocomiales, se encontró una proporción total de infección nosocomial de 17,3% (33/191) con una proporción similar entre el total de infecciones en el grupo tratado y el grupo control (18,8% y 15,8%, respectivamente). La prevalencia de infección nosocomial por *S. aureus* fue de 3,7% y se observó una disminución del número de infecciones por *S. aureus* en el grupo tratado (1 de 7), con un RR=0,28, IC 95%: 0,04-1,71 a 0,02-1,34 y $p=0,0573$ (cuadro 3).

En cuanto al tipo de infección nosocomial, se presentaron un total de 21 (11%) infecciones de herida quirúrgica, 10 (10,4%) en el grupo tratado y 11 (11,6%) en el grupo control; se presentaron 5 (2,6%) infecciones del torrente circulatorio, 3

Cuadro 2. Distribución de los portadores nasales de *S. aureus* y efecto del tratamiento con mupirocina.

| Variable | Grupo tratado n=96 | Grupo control n=95 | Total n=191 | <i>p</i> | RR | IC | RA | FP |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|----------|------|------------|------|------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | | | | | |
| Portadores iniciales | 31 (32,3) | 34 (35,8) | 65 (34,0) | - | - | - | - | - |
| Portadores finales | 5 (5,2) | 23 (24,2) | 28 (14,7) | 0,0002 | 0,22 | 0,09-0,054 | 64,4 | 78,3 |
| Portadores persistentes | 3 (3,1) | 19 (20,0) | 22 (11,5) | 0,0002 | 0,13 | 0,03-0,49 | - | - |

Cuadro 3. Comportamiento de las infecciones nosocomiales en los grupos de tratamiento y de control.

| Variable | Grupo tratado n=96 | Grupo control n=95 | Total n=191 | p | RR | IC |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|---------------|-------------|------------------|
| Total de nosocomiales Según germen | n (%) | | | | | |
| <i>S. aureus</i> | 1 (1,0) ¹ | 6 (6,3) | 7 (3,7) | 0,0573 | 0,28 | 0,04-1,71 |
| Otros Gram positivos | 2 (2,1) | 3 (3,1) | 5 (4,2) | 0,6419 | 0,65 | 0,07-4,94 |
| Gram negativos | 6 (6,2) | 2 (2,1) | 8 (4,2) | 0,1539 | 1,52 | 1,00-2,34 |
| Cultivo negativo | 6 (6,2) | 2 (2,1) | 8 (4,2) | 0,1539 | 1,52 | 1,00-2,34 |
| Dos microorganismos | 4 (4,2) | 2 (2,1) | 6 (3,1) | 0,4153 | 1,98 | 0,37-10,55 |
| Nosocomiales totales | 18 (18,8) | 15 (15,8) | 33 (17,3) | 0,5893 | 1,10 | 0,78-1,57 |

Otros Gram positivos: *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*

Gram negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Morganella morgani*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*.

Dos microorganismos aislados en un mismo episodio de infección nosocomial.

Otras: infección respiratoria, sepsis clínica, endocarditis.

¹ La infección por *Staphylococcus aureus* fue concomitante con *Enterobacter cloacae* y fue considerada también como mixta .

(3,1%) en el grupo tratado y 2 (2,1%) en el grupo control y las infecciones urinarias fueron en total 4 (2,1%), 3 (3,1%) en el grupo tratado y 1 (1,1%) en el grupo control. Se presentaron también 4 (2,1%) casos de otras (infección respiratoria, sepsis clínica, endocarditis), 3 (3,1%) en el grupo tratado y 1 (1,1%) en el grupo control. En ninguno de estos casos se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto a los microorganismos aislados de infección de herida, en total se encontraron 7 (3,7%) infecciones causadas por *S. aureus*, de las cuales 1 (1%) correspondió al grupo tratado y 6 (85,7%) al grupo control con un valor de $p=0,0573$ y $RR=0,16$ (IC95%: 0,02 a 1,34). Se encontró que 4 (2,1%) infecciones fueron causadas por otros Gram positivos (*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*), de las cuales 2 (2,1%) se presentaron el grupo tratado y 2 (2,1%) en el grupo control; otras 4 (2,1%) infecciones fueron causadas por Gram negativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*), 3 (3,1) de ellas en el grupo tratado y 1 (2,1%) en el grupo control. En 4 (2,1%) infecciones no se logró microorganismo (cultivo negativo) y de éstas, 3 (3,1%) se presentaron en el grupo tratado y 1 (2,1%) en el grupo control. Finalmente, 4 (2,1%) infecciones fueron causadas por 2 microorganismos, de las cuales 1 (2,1%) se

presentó en el grupo tratado y 2 (2,1%) en el grupo control. Al igual que en el caso de los tipo de infección nosocomial, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

En 1997, Kluymans realizó una revisión de diferentes estudios sobre portadores nasales de *S. aureus*, que muestra cómo, en promedio, 35,7% de los pacientes en admisión y 29% de los pacientes hospitalizados son portadores de *S. aureus* (1), valor similar al obtenido en el presente estudio (34%).

El efecto de la mupirocina para la erradicación de portadores también ha sido ampliamente descrito en la literatura, con erradicación total en personal médico portador (11), disminución de 83,4% en pacientes de cirugía electiva y cardiotorácica no urgente (13) y 83,5% en cirugía ortopédica (14). Estos valores concuerdan con el 83,9% de eliminación de portadores hallado en este estudio y el riesgo relativo, el riesgo atribuible y la fracción etiológica obtenidos en nuestro estudio muestran también el efecto protector del antibiótico.

Se encontró, así mismo, que de los 7 pacientes con infección nosocomial por *S. aureus*, 5 (71,4%) eran portadores nasales. Varios autores informan sobre la relación entre ser portador nasal de *S.*

aureus y el incremento del riesgo postoperatorio de infección de herida quirúrgica (2,4).

En el grupo control también se presentó disminución en el número de portadores, pero ésta fue mucho menor que en el grupo tratado (33,3% vs. 83,9%). La disminución de portadores en el grupo control puede deberse al tratamiento antibiótico profiláctico con cefazolina, utilizado en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. Otro factor es el hecho de que aproximadamente 50% de la población porta de manera transitoria *S. aureus* y que existe la probabilidad de que los pacientes pasen de un estado portador a uno no portador en el lapso de tiempo entre los muestreos nasales (1,13).

En nuestro estudio no se encontró disminución en la tasa total de infección nosocomial ni en la de herida quirúrgica, lo cual muestra que no hay efecto del tratamiento en su disminución. A pesar de que el tamaño de muestra utilizado en nuestro estudio no fue el adecuado para el análisis del efecto del antibiótico en las infecciones nosocomiales, los autores de un estudio realizado en pacientes de cirugía general y cardiorrástica y otro en pacientes de cirugía ortopédica encontraron resultados similares a los nuestros y concluyeron que el tratamiento nasal previo con mupirocina no es efectivo para la disminución de las infecciones nosocomiales de herida quirúrgica (13,14).

Si bien es cierto que no se puede concluir categóricamente sobre el efecto del antibiótico en las infecciones nosocomiales, dado el tamaño de la muestra estudiada, muy probablemente el uso de mupirocina nasal baja el número de infecciones totales y de herida quirúrgica por *S. aureus* y, posiblemente, el tratamiento produce un aumento de las infecciones por otras causas, hallazgo que hay que analizar con más detenimiento. Algunos estudios previos, en los cuales se buscó el efecto del tratamiento nasal en la disminución de infección nosocomial en pacientes quirúrgicos, utilizaron tamaños de muestra entre 500 y 1.000 pacientes entre tratamientos y controles, para determinar asociación entre estos eventos (10), lo cual confirma que la ausencia de resultados con significancia estadística se debe al tamaño de la muestra.

La literatura sobre resistencia a mupirocina muestra datos que van de 0,3% a 8,3%, este último en servicios dermatológicos en los que se presenta amplio uso de este antibiótico (15). Es así como la aparición de resistencia (14,15) y el efecto marginal para la erradicación de *S. aureus* metilino resistentes (16) obliga a un análisis más detenido de cuándo y cómo usarlo.

Finalmente, podemos decir que este estudio nos dio un primer acercamiento a la dinámica de la población de *S. aureus* en los pacientes que consultan nuestra institución y que se ven afectados por las infecciones nosocomiales por este microorganismo. También se observó cómo la proporción de portadores nasales de *S. aureus* se ajusta a lo informado en la literatura y cómo el uso de mupirocina nasal tiene efecto positivo en la disminución del número de portadores nasales de *S. aureus* (factor protector).

Referencias

1. **Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H.** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:505-20.
2. **Kools WE, Bannerman TL.** *Staphylococcus* and micrococcus. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of clinical microbiology*. Seventh edition. New York: ASM Press; 1999. p.264-82.
3. **Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A.** The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999;5:9-17.
4. **Boelaert JR, Van Landuyt HW, Gordts BZ, De Baere YA, Messer SA, Herwaldt LA.** Nasal and cutaneous carriage of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients: the effect of nasal mupirocin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:809-11.
5. **Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA.** Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:479-96.
6. **Kalmeijer MD, van Nieuwland-Bollen E, Bogaers-Hofman D, de Baere GA.** Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* is a major risk factor for surgical-site infections in orthopedic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:319-23.
7. **Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MF, Manders MJ, Maat AP, Wagenvoort JH, et al.** Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:780-5.

8. **Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, Aly R, Yangco BG, Holley HP Jr, et al.** Elimination of *Staphylococcus aureus* carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. *Clin Infect Dis* 1993;17:466-74.
9. **Senberg HD.** Clinical microbiology procedures handbook. First edition. Washington, D.C.: ASM; 1992. p.1121.
10. **Bradley SF.** Effectiveness of mupirocin in control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Med* 1993;10:23-31.
11. **Martin JN, Perdreau-Remington F, Kartalija M, Pasi OG, Webb M, Gerberding JL, et al.** A randomized clinical trial of mupirocin in the eradication of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in human immunodeficiency virus disease. *J Infect Dis* 1999;180: 896-9.
12. **Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM.** CDC definitions for nosocomial infections. En: *Infection control and applied epidemiology: principles and practices*. St.Louis, Missouri: Mosby; 1996. p.A1-A20.
13. **Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, Zimmerman MB, Pfaller MA, Sheppard D, et al.** Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2002;346:1871-7.
14. **Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, et al.** Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2002;35:353-8.
15. **Cookson BD.** The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:11-8.
16. **Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D.** Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1412-6.