

Colonización por *Staphylococcus aureus* y riesgo de desarrollar episodio de peritonitis causado por cepa idéntica en pacientes pediátricos en diálisis peritoneal continua ambulatoria

Guadalupe Miranda-Navales,^a Rafael Aburto y-Huesca,^b Blanca Leños-Miranda,^a Leticia Mendoza-Guevara,^b Ramón Paniagua^c y Dante Amato^{d*}

^aUnidad de Investigación Médica en Epidemiología Hospitalaria y ^bDepartamento de Nefrología, Hospital de Pediatría,

^cUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

^dFacultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 14 de marzo de 2008

Aceptado: 28 de marzo de 2008

RESUMEN

Objetivo: Determinar el riesgo de los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica terminal en programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), portadores de *Staphylococcus aureus* (SA) en nariz, manos o sitio de salida del catéter, para desarrollar episodio de peritonitis causado por una cepa idéntica.

Métodos: Estudio longitudinal en un centro de DPCA perteneciente a un hospital pediátrico de tercer nivel. Al ingresar al estudio se tomaron cultivos de las narinas, sitio de salida del catéter y manos, de 29 pacientes vigilados por un periodo promedio de 369 ± 80 días (de 224 a 516 días), y de las narinas y manos de sus madres. Las cepas de SA aisladas se conservaron en glicerol BHI a -20°C para análisis posterior. Los episodios de peritonitis se monitorearon y registraron. Cuando se aisló una cepa de SA del líquido de diálisis efluente se comparó con la previa identificada por electroforesis en gel de campos pulsados.

Resultados: Se presentaron siete episodios de peritonitis causados por SA en seis pacientes, uno de los cuales era portador previo de la misma cepa en la nariz y dos en el sitio de salida del catéter. El riesgo relativo de desarrollar un episodio de peritonitis causado por una cepa preexistente localizada en el sitio de salida del catéter fue de 0.948, y de 0.525 por una cepa preexistente localizada en la nariz.

Conclusiones: Los portadores de SA no parecen tener riesgo más alto de desarrollar peritonitis causada por una cepa de SA relacionada que los no portadores. No se sustenta la recomendación de monitorear el estado de portador nasal o en el sitio de salida del catéter en los pacientes tratados con DPCA. La conveniencia de erradicar el SA de la nariz o el sitio de salida del catéter también es cuestionable.

Palabras clave:

Staphylococcus aureus, diálisis peritoneal continua ambulatoria, pediatría, peritonitis, estado de portador

SUMMARY

Objective: To determine the risk of pediatric end stage renal disease patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis to develop a subsequent peritonitis episode caused by an identical *Staphylococcus aureus* (SA) strain.

Methods: Longitudinal survey carried out in a CAPD center at the nephrology department of a tertiary care (reference) pediatric hospital. At recruitment, swabs were collected from the nares, exit site, and hands, respectively from 29 patients who were followed-up for a mean period of 369 ± 80 days (range 224-516 days), and from the nares and hands of their mothers. Isolated SA strains were kept in BHI glycerol at -20°C for subsequent analysis. Peritonitis episodes were monitored and registered. When a SA strain was isolated from the dialysate effluent it was compared with the preexisting strain by PFGE.

Results: We report 7 SA-mediated peritonitis episodes among 6 patients. Only one of these patients was a previous nasal carrier, and 2 were previous exit site carriers of the same SA strain. The relative risk of developing a peritonitis episode caused by a preexistent SA strain colonizing the exit site was 0.948. The relative risk of developing a peritonitis episode caused by a preexistent SA strain colonizing the nares was 0.525.

Conclusions: SA carriers do not appear to be at higher risk of developing peritonitis by an SA related strain than non-carriers. Our results do not lend support to the recommendation of monitoring nasal or exit site carrier status in CAPD patients. The need of attempting to eradicate SA from nose or exit site is also questioned.

Key words:

Staphylococcus aureus, continuous ambulatory peritoneal dialysis, pediatrics, peritonitis, carrier status

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dante Amato, Cárpatos 28, Col. Lomas Verdes 4^a Sección, 53125 Naucalpan, Estado de México. Tel.: (55) 5343-0394. Correo electrónico: jamatom@cis.gob.mx

Introducción

La diálisis peritoneal (DP) es la modalidad preferida para los pacientes pediátricos con enfermedad renal terminal.¹ La peritonitis es más frecuente en niños que en adultos tratados con DP. También hay diferencias importantes en los microorganismos causales y en su susceptibilidad a los antimicrobianos entre pacientes pediátricos y adultos.² La introducción de los nuevos sistemas de desconexión con enjuague antes del llenado al armamentario terapéutico de la DP ha contribuido a reducir la incidencia de peritonitis infecciosa.^{3,4} Sin embargo, la peritonitis infecciosa aún es la principal complicación de la DP y la causa más frecuente de falla de la técnica en los pacientes pediátricos.⁵ Las bacterias grampositivas del género *Staphylococcus*, como *S. aureus* (SA) y *S. epidermidis* son los patógenos causales más comúnmente aislados en todo el mundo en peritonitis relacionada con diálisis.⁶⁻⁸ Se cree que los portadores de SA en la nariz o el sitio de salida del catéter tienen mayor riesgo de presentar peritonitis,⁹⁻¹³ no así cuando la colonización nasal o epidérmica es por estafilococos coagulasa negativos.¹⁴⁻¹⁶ La electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE) es una herramienta valiosa para discriminar entre diferentes cepas de la misma especie de *Staphylococcus* con rasgos fenotípicos similares.¹⁷⁻¹⁹ En el estudio de la peritonitis estafilocócica asociada a DP se ha usado para confirmar la diseminación clonal⁷ y distinguir entre recaída y reinfección.²⁰

Nuestro grupo mostró que 10 (71%) de 14 pacientes mexicanos adultos en diálisis peritoneal continua ambulatoria tenían el sitio de salida del catéter colonizado por la misma cepa de SA que ocasionó un episodio de peritonitis, en tanto que solo cinco (36%) presentaron la misma cepa en la nariz.⁸

El objetivo del presente estudio es determinar el riesgo de los pacientes pediátricos con enfermedad renal terminal que reciben diálisis peritoneal continua ambulatoria, portadores de SA en la nariz, manos o sitio de salida del catéter, para desarrollar un episodio subsecuente de peritonitis causado por una cepa idéntica.

Material y métodos

Se estudiaron 29 pacientes tratados en un solo centro de diálisis de tercer nivel (referencia). El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación del hospital. Los pacientes o sus padres otorgaron su consentimiento informado para participar en el estudio. La edad osciló entre dos y 18 años (Cuadro I). No se aplicaron criterios de restricción respecto a la causa de enfermedad renal terminal, sexo o tiempo en DPCA. Los pacientes que presentaron un episodio de peritonitis dentro del periodo de 30 días antes de iniciar el estudio o con infección evidente del túnel o el sitio de salida del catéter no se consideraron para inclusión.

Los pacientes usaban un sistema de desconexión con bolsas gemelas y recibían un régimen de cuatro recambios al día. El volumen prescrito de líquido de diálisis fue de 35 ml/kg

de peso corporal. El auxiliar de diálisis fue la madre en todos, por lo que unas y otros recibieron entrenamiento en el lavado de las manos con agua y jabón de tocador común antes de cada recambio. No se les recomendó usar una clase o marca específica de jabón u otra clase de agente limpiador o antiséptico. En nuestro centro de diálisis no se hacen intentos sistemáticos o rutinarios para erradicar el SA de los portadores.

Inmediatamente después del ingreso de cada paciente al estudio, se obtuvieron muestras para cultivo del sitio de salida del catéter, nariz y uñas de las manos. También se obtuvieron muestras para cultivo de nariz y uñas de las madres de los pacientes. Si se aisló una cepa de *Staphylococcus aureus* en estos cultivos iniciales, se guardó una muestra para análisis posterior con PGFE. Por protocolo los pacientes se vigilaron por un mínimo de seis meses. Si presentaron uno o más de los siguientes datos: dolor abdominal, fiebre, turbidez del líquido de diálisis, o una cuenta de leucocitos mayor de 100 células/ml, el mismo día se obtuvieron muestras para cultivo de líquido de diálisis, nariz, uñas y sitio de salida del catéter, tanto de los pacientes como de sus madres. Si no se desarrolló un episodio de peritonitis, se hicieron cultivos cada tres meses. Los cultivos de lechos ungueales se obtuvieron del surco subungueal de todos los dedos de la mano dominante. Las muestras de líquido de diálisis se cultivaron en botellas con medio de cultivo Bact-Alert (Organon, Technika, Durham, NC) y se subcultivaron en agar sangre de cordero a 5%, agar chocolate y McConkey 24 horas después. La identificación de especies de *Staphylococcus* se hizo por tinción de Gram, morfología de las colonias y pruebas de catalasa y coagulasa.

Ante un episodio de peritonitis causado por una cepa de SA en un paciente con cultivos positivos previos o simultáneos propios o de su madre, se hizo análisis de PFGE. Todas las muestras obtenidas de un paciente y su madre se procesaron simultáneamente como sigue: dos o tres colonias de SA de cultivos de 18 a 24 horas se inocularon en tubos con 5 ml de soya tripticasa y se incubaron a 37°C durante la noche. Se centrifugó 1 ml de suspensión celular a 10 000 g por dos minutos y el botón se lavó dos veces en 150 µl de solución amortiguadora para suspensión de células (CSB; NaCl 1.0 mol/l, Tris-base 1.0 mol/l, pH 7.6). Se agregó agarosa de bajo punto de fusión a 1.6%, a 50°C por cada 150 µl de CBS y se pipetearon inmediatamente en moldes para formar cilindros y enfriaron a 4°C. Los cilindros se incubaron en 500 µl de

Cuadro I. Características clínicas y demográficas de los pacientes estudiados

N	29
Edad (años)	13 ± 4 (2-18)
Sexo (M/F)	17/12 [59%/41%]
Vigilancia (días)	369 ± 80 (224-516)
Tiempo en diálisis (meses)	24.0 ± 12.6 (7-38)

Los valores están expresados como medias ± DE o frecuencias absolutas. Los números entre paréntesis son intervalos, los números entre corchetes son porcentajes

solución amortiguadora para lisis (hidrocloruro de Trizma [Tris; Sigma, St. Louis, MO] 1.0 mol/l, NaCl 1.0 mol/l, EDTA 100 mmol/l, polioxietileno 20 acetil éter [Brij 58; Sigma, St. Louis, MO] 0.5%, ácido desoxicólico 0.2%, N-lauril sarcosina 0.5%, lizozima 1 mg/ml, lisostafina 50 mg/ml [pH 7.6]) por cuatro horas a 37°C. La solución amortiguadora para lisis se reemplazó con 500 µl de solución amortiguadora ESP (EDTA 0.4 mol/l, sarcosina 1%, proteinasa K 0.5 mg/ml, pH 9.0-9.5) y se incubó durante la noche a 50°C. Para la PFGE los cilindros se cortaron en rebanadas y se lavaron cinco veces con TE a 0.1% (Tris 20 mmol/l, EDTA 5 mmol/l, pH 7.5) a 37°C con agitación suave.

Para la digestión con endonucleasas de restricción, pequeñas rebanadas de los cilindros se equilibraron en solución amortiguadora para restricción por 30 a 60 minutos, después se cambiaron a una solución amortiguadora para restricción con 30 U de SmaI, que reconoce la secuencia CCCGGG, y se incubaron por cuatro horas a 25°C. Las rebanadas de cilindro se colocaron en gel de agarosa a 1% en solución amortiguadora Tris borato EDTA. La PFGE se llevó a cabo en un sistema Gene-Path (Laboratorios BioRad, Hercules, CA). El gel se tiñó con bromuro de etidio y se analizó con el programa de software Multi-Analyst (BioRad). Las cepas se consideraron indistinguibles o idénticas si los patrones de restricción tenían el mismo número de bandas, y éstas eran del mismo tamaño aparente (Figura 1).²¹

Estadística

Las variables continuas están expresadas como media ± desviación estándar, y las variables discretas como frecuencias absolutas y porcentajes. El riesgo relativo se calculó con la fórmula estándar:

$$a/(a+b) \div c/(c+d)$$

Donde *a* son los portadores que desarrollaron episodio subsecuente de peritonitis causado por la misma cepa de SA; *b*, los portadores sin episodio de peritonitis durante el periodo de vigilancia; *c*, los no portadores que desarrollaron episodio de peritonitis causado por SA durante el periodo de vigilancia; *d*, los no portadores sin episodio de peritonitis causado por SA durante el periodo de vigilancia.

Resultados

La media del periodo de vigilancia fue de 369 días por paciente (intervalo 224-516 días) (Cuadro I). Durante este periodo solo se desarrollaron siete episodios de peritonitis causados por SA en seis pacientes. Cinco de ellos tuvieron una cepa de SA aislada del sitio de salida del catéter, pero solo dos tenían colonización preexistente por la misma cepa que causó la peritonitis. En uno, la cepa se identificó en el sitio de salida ocho meses antes del episodio de peritonitis y en el otro, la cepa de SA se identificó un mes antes del episodio de peritonitis. Tres pacientes tenían colonizado el sitio de salida del catéter con la misma cepa de SA que causó la peritonitis, pero la colonización no pudo identificarse con

anterioridad (Cuadro II). El único paciente con dos episodios de peritonitis fue el que tuvo colonización del sitio de salida del catéter un mes antes del primer episodio de peritonitis. El segundo episodio ocurrió dos meses después y fue ocasionado por la misma cepa de SA, pero para ese momento el cultivo del sitio de salida del catéter era negativo. Por otro lado, en 13 pacientes se aisló una cepa de SA en el sitio de salida del catéter, de los cuales cinco desarrollaron un episodio de peritonitis causado por SA durante el periodo de vigilancia.

Cuatro de los seis pacientes que tuvieron peritonitis causada por SA tenían colonización de las narinas; solo uno tenía colonización preexistente por la misma cepa que causó el episodio de peritonitis y fue el mismo en quien se aisló una cepa idéntica en el sitio de salida del catéter ocho meses antes del episodio de peritonitis. En este paciente se identificó la colonización nasal cinco meses antes del episodio de peritonitis. Dos pacientes tenían cepas idénticas de SA colonizando sus narinas en el momento del episodio de peritonitis; en uno la colonización no fue detectada antes. El único paciente que tuvo dos episodios de peritonitis tuvo cultivos nasales negativos antes y durante los episodios de peritonitis, pero se encontró en sus narinas la misma cepa que causó ambos episodios de peritonitis cinco meses después del segundo episodio. El paciente restante tuvo peritonitis causada por SA y un cultivo nasal positivo antes de la peritonitis, pero la cepa aislada en el cultivo nasal no estaba relacionada con la aislada del líquido peritoneal. Para el cálculo del riesgo relativo, este paciente se incluyó en la celdilla *c* (no portadores que desarrollaron un episodio de peritonitis). Se aisló alguna cepa de SA de las narinas de 11 pacientes, siete de los cuales no presentaron peritonitis causada por SA durante el periodo de vigilancia.

Cuadro II. Número de cultivos positivos a *S. aureus* por sitio anatómico y su relación probable con el desarrollo de un episodio de peritonitis causado por *S. aureus*

	Pacientes			Madre	
	SSC	Nariz	Uñas	Nariz	Uñas
Peritonitis					
(relación causal probable)*	2**	1**	0	0	1**
(sin relación causal probable)*	3	3	0	2	0
Sin peritonitis	8	7	10	9	5
Total	13	11	10	11	6

SSC = sitio de salida del catéter.

* Para clasificar un cultivo positivo con relación causal probable al desarrollo de un episodio subsecuente de peritonitis, se requirió que los casos cumplieran con los dos criterios siguientes: a) la colonización debió haberse identificado al menos un mes antes del inicio del episodio de peritonitis; b) la cepa aislada debía ser idéntica a la aislada del líquido de diálisis durante el episodio de peritonitis por tipificación con PFGE.

** Sólo un paciente tuvo cultivos positivos en el SSC y la nariz; su madre también tenía colonización en las uñas de las manos por la misma cepa de *S. aureus*.

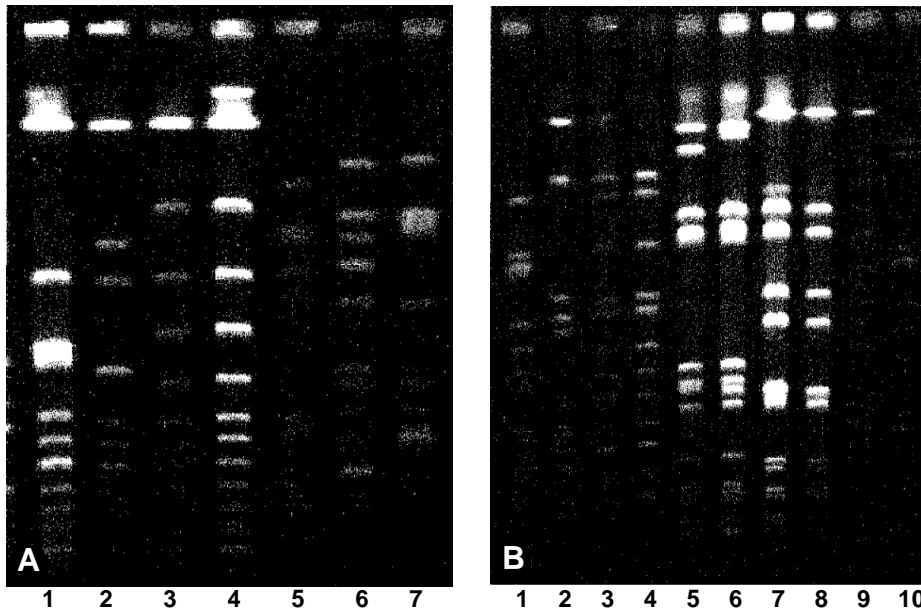


Figura 1. Panel A. Patrones de DNA por PFGE de *Staphylococcus aureus* en cuatro pacientes, que muestran cepas relacionadas en cultivos aislados del sitio de salida del catéter y de líquido peritoneal (carriles 1 y 2), cepas idénticas en cultivos aislados de nariz y de líquido peritoneal (carriles 3 y 4) y cepas no relacionadas (carriles 5-7). Panel B. Patrones de DNA por PFGE de *Staphylococcus aureus* que muestran cepas no relacionadas (carril 1,2, 9 y 10) e idénticas (carriles 3 y 4, 5 y 6, 7 y 8).

Se cultivó SA de las manos de 10 pacientes. Ninguno desarrolló peritonitis durante el periodo de vigilancia.

Once madres tuvieron colonización nasal por SA, pero solo dos de sus hijos desarrollaron peritonitis por la misma cepa. En ninguno de estos dos casos la colonización nasal de las madres precedió al episodio de peritonitis. Los hijos de las nueve madres restantes portadoras de SA en las narinas no desarrollaron peritonitis causada por SA durante el periodo de vigilancia. Se cultivó SA de las uñas de las manos de seis madres (Cuadro II). Solo uno de los hijos de estas madres tuvo peritonitis causada por SA. En este caso, el estado de portadora se detectó dos meses antes del episodio de peritonitis y la cepa era idéntica. Este caso es el del paciente portador de SA en el sitio de salida del catéter ocho meses antes de presentar peritonitis.

El riesgo relativo de desarrollar un episodio de peritonitis causado por una cepa de SA idéntica a una cepa preexistente colonizadora del sitio de salida del catéter fue de 0.948 y de 0.525 por una cepa preexistente colonizadora de las narinas.

Ninguno de los pacientes desarrolló infecciones del túnel o del sitio de salida causadas por SA durante el periodo de vigilancia.

Discusión

Los resultados de este estudio apoyan la idea de que los portadores de SA no tienen un riesgo mayor que los no portadores de desarrollar un episodio de peritonitis causada por SA. Aunque es común aceptar que los portadores de SA

en la nariz o el sitio de salida del catéter están en mayor riesgo de desarrollar peritonitis e infecciones del túnel o del sitio de salida del catéter,⁹⁻¹³ hay informes en los que dicha relación no se encontró.^{22,23} En algunos centros de diálisis, la erradicación de SA de los portadores es la práctica estándar para tratar de evitar estas infecciones. Sin embargo, en revisiones^{24,25} y guías recientes²⁶ se reconoce que no hay datos convincentes para el escrutinio sistemático del estado de portador nasal de SA de los niños o sus cuidadores, o del uso rutinario de ungüento de mupirocina en el sitio de salida del catéter.

En un estudio transversal previo, nuestro grupo informó que de 14 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria que desarrollaron peritonitis, 10 (71%) eran portadores de una cepa idéntica a la causante de peritonitis en el sitio de salida del catéter, y cinco (36%) en las narinas.⁸ Si los pacientes aquí descritos se hubieran analizado de la misma manera, es decir, incluyéndolos en el estudio al momento de presentar el primer episodio de peritonitis causada por SA y buscando el estado de portador mediante un diseño transversal, los resultados hubieran sido similares: cinco de seis (83%) se hubieran clasificado como portadores de SA en el sitio de salida del catéter y dos de seis (33%) como portadores de SA en las narinas. Este último porcentaje sería incluso mayor si no se hubiera hecho tipificación mediante PFGE. Un paciente adicional tenía colonización nasal por una cepa no relacionada de SA en el momento de la peritonitis, por lo que 50% de los pacientes podría haber sido clasificado como portador de SA en la nariz.

Puesto que algunos pacientes con solo un cultivo positivo para SA se han considerado de alto riesgo para presentar

infecciones causadas por SA relacionadas con la diálisis,²⁷ en este estudio se consideró suficiente un cultivo positivo para definir el estado de portador. La falta de asociación entre estado de portador de SA y riesgo elevado de presentar un episodio de peritonitis causada por SA puede explicar por qué ha sido tan difícil demostrar reducción de las tasas de peritonitis después de erradicar al SA de la nariz.^{28,29} Nuestros resultados también ponen en duda la conveniencia de monitorear el estado de portador y de intentar erradicar al SA de la nariz o el sitio de salida del catéter. En este estudio, la mayoría de los portadores no desarrolló peritonitis y algunos pacientes que presentaron un episodio de peritonitis causado por SA no eran portadores. Monitorear el estado de portador es costoso y consume tiempo para el equipo de salud y el paciente. Se ha recomendado la erradicación mediante antibióticos como rifampicina o tratamientos tópicos con ungüento de mupirocina, porque estos fármacos tienen pocos efectos colaterales indeseables y no se han identificado cepas de SA resistentes a estos antimicrobianos. Sin embargo, quizá deba reconsiderarse esta recomendación debido a la reciente identificación de cepas de SA resistentes a la mupirocina en pacientes tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria que la usaban en forma profiláctica.³⁰

Debido a que la vigilancia longitudinal del estado de portador se hizo mediante cultivos cada tres meses, no hay forma de eliminar la posibilidad de que la colonización antecediera al episodio de peritonitis por horas, días o semanas. Para explorar dicha posibilidad hubiera sido necesario hacer cultivos más frecuentes. De cualquier manera, aun de ser cierta la hipótesis de una colonización previa con antelación menor o igual a tres meses relacionada causalmente con la peritonitis, nuestras conclusiones no se modificarían ya que desde un punto de vista práctico no sería factible llevar a cabo la estrecha vigilancia necesaria con cultivos cada dos a cuatro semanas.

Las infecciones por estafilococos resistentes parecen estar relacionadas con diseminación masiva de cinco clones resistentes de SA en todo el mundo.³¹ Por otro lado, hay estudios que demuestran que la aplicación tópica de mupirocina³² o pomadas antisépticas³³ en el sitio de salida del catéter puede reducir la frecuencia de peritonitis causada por SA independientemente del estado de portador, lo que sugiere que dicho tratamiento debería usarse en forma rutinaria. Sin embargo, revisiones críticas que incluyen los estudios citados y otros, no recomiendan esta conducta.^{24,25} No hay estudios controlados aleatorizados que comparen estas maniobras con el cuidado del sitio de salida del catéter sin usar antibióticos o antisépticos. También valdría la pena analizar maniobras consideradas eficaces para reducir la frecuencia de peritonitis pero con poca probabilidad de seleccionar cepas resistentes, por ejemplo, el entrenamiento de los pacientes y sus auxiliares de diálisis.³⁴

La baja frecuencia de infecciones del túnel y el sitio de salida del catéter encontrada se explica por los criterios de exclusión, ya que no se consideró la integración de pacientes con infección evidente en estos lugares. Una limitación de este estudio es el pequeño número de pacientes incluidos en

la cohorte. También deberá hacerse con cautela la extrapolación de resultados a poblaciones de pacientes adultos. Por otro lado, los pacientes se vigilan por periodos largos y el método de tipificación de cepas empleado se considera el estándar actual (Figura 1), que recientemente se ha validado para establecer relaciones clonales en portadores crónicos.³⁵

En conclusión, los portadores de SA no parecen estar en mayor riesgo de desarrollar peritonitis causada por una cepa de SA relacionada que los no portadores. Estos resultados no apoyan la recomendación de monitorear el estado de portador en nariz o sitio de salida del catéter en pacientes tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria. También se pone en duda la conveniencia de intentar erradicar al SA de la nariz o el sitio de salida del catéter.

Referencias

- Alexander SR, Honda M. Continuous peritoneal dialysis for children: a decade of worldwide growth and development. *Kidney Int* 1993;40:S65-S74.
- Yinnon AM, Gabay D, Raveh D, Schlesinger Y, Slotki I, Attias D, et al. Comparison of peritoneal fluid culture results from adults and children undergoing CAPD. *Perit Dial Int* 1999;19:51-55.
- Monteón F, Correa-Rotter R, Paniagua R, Amato D, Hurtado ME, Medina JL, Medina JL. Prevention of peritonitis with disconnect systems in CAPD: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 1998;54:2123-2128.
- Daly CD, Campbell MK, MacLeod AM, Cody DJ, Vale LD, Grant AM, et al. Do the Y-set and double-bag systems reduce the incidence of CAPD peritonitis? A systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:341-347.
- Stablein DM, Sullivan EK, Donaldson LA. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). The 1999 Annual Report. Potomac Md: The Emmes Corporation; 1999.
- Li PK, Szeeto CC, Law MC, Chau KF, Fung KS, Leung CB, et al. Comparison of double-bag and Y-set disconnect systems in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized prospective multicenter study. *Am J Kidney Dis* 1999;33:535-540.
- Monsen T, Olofsson C, Rönmark M, Wiström J. Clonal spread of staphylococci among patients with peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2000;57:613-618.
- Amato D, Ventura MJ, Miranda G, Leños B, Alcántara G, Hurtado ME, et al. Staphylococcal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis: colonization with identical strains at exit site, nose, and hands. *Am J Kidney Dis* 2001;37:43-48.
- Zimakoff J, Bangsgaard-Pedersen F, Bergen L, Baago-Nielsen J, Daldorph B, Espersen F, et al. Staphylococcus aureus carriage and infections among patients in four haemo- and peritoneal dialysis centres in Denmark. The Danish Study Group of Peritonitis in Dialysis (DASPID). *J Hosp Infect* 1996;33:289-300.
- Davies SG, Ogg CS, Cameron JS, Poston S, Noble WC. Staphylococcus aureus nasal carriage, exit site infection and catheter loss in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int* 1989;9:61-64.
- Wanten GJ, van Oost P, Schneeberger PM, Koolen MI. Nasal carriage and peritonitis by Staphylococcus aureus in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a prospective study. *Perit Dial Int* 1996;16:352-356.
- Pignatari A, Pfaller M, Hollis R, Sesso R, Leme I, Herwaldt L. Staphylococcus aureus colonization and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Microbiol* 1990;28:1898-1902.
- Sesso R, Draibe S, Castelo A, Sato I, Leme I, Barbosa D, et al. Staphylococcus aureus skin carriage and development of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1989;31:264-268.
- Beard-Pegler MA, Gabelish CL, Stubbs E, Harbour C, Robson J, Falk M, et al. Prevalence of peritonitis-associated coagulase-negative staphylococci on the skin of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Epidemiol Infect* 1989;102:365-378.
- Brown AL, Stephenson JR, Baker LR, Tabaqchali S. Epidemiology of CAPD-associated peritonitis caused by coagulase-negative staphylococci: comparison of strains isolated from hands, abdominal Tenckhoff catheter exit site and peritoneal fluid. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:643-648.
- Eisenberg ES, Ambalu M, Szylagi G, Aning V, Soeiro R. Colonization of skin and development of peritonitis due to coagulase-negative staphylococci in patients undergoing peritoneal dialysis. *J Infect Dis* 1987;156:478-482.

17. **Shlichting C, Branger C, Fournier JM, Witte W, Boutonnier A, Wolz C, et al.** Typing of *Staphylococcus aureus* by pulse field gel electrophoresis, zymotyping, capsular typing and phage typing: resolution of clonal relationships. *J Clin Microbiol* 1993;31:227-232.
18. **Struelens M, Deplano A, Godard C, Maes N, Serruys E.** Epidemiologic typing and delineation of genetic relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by macrorestriction analysis of genomic DNA by using pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 1992;30:2599-2605.
19. **Saulnier P, Bourneix C, Prevost G, Andremont A.** Random amplified polymorphic DNA assay is less discriminant than pulsed-field gel electrophoresis for typing strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 1993;31:982-985.
20. **Chang HR, Lian JD, Shu KH, Cheng CH, Wu MJ, Chen CH, et al.** Use of pulsed-field gel electrophoresis in the analysis of recurrent *Staphylococcus aureus* infections in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2000;20:463-467.
21. **Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al.** Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995;33:2233-2239.
22. **Twardowski ZJ, Prowant BF.** *Staphylococcus aureus* nasal carriage is not associated with increased incidence of exit-site infection with the same organism. *Perit Dial Int* 1993;13(Suppl 2):S306-S309.
23. **Lubrich-Birkner I, Schollmeyer P, Bohler J.** Carrier-status for nasal staphylococci does not predict infections in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1994;10:154-157.
24. **Ritzau J, Hoffman RM, Tzamaloukas AH.** Effect of preventing *Staphylococcus aureus* carriage on rates of peritoneal catheter-related staphylococcal infections. Literature synthesis. *Perit Dial Int* 2001;21:471-479.
25. **Pratt O.** An integrated critique of the efficacy of topical mupirocin in preventing catheter-related staphylococcal infections in peritoneal dialysis clients. *CANNT J* 2002;12:20-28.
26. **Watson AR, Gartland C,** on Behalf of the European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Guidelines by an ad hoc European Committee for elective chronic peritoneal dialysis in pediatric patients. *Perit Dial Int* 2001;21:240-244.
27. **Piraino B, Perlmutter JA, Holley JL, Bernardini J.** *Staphylococcus aureus* peritonitis is associated with *Staphylococcus aureus* nasal carriage in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1993;13(suppl 2):S332-S334.
28. **Mupirocin Study Group.** Nasal mupirocin prevents *Staphylococcus aureus* exit-site infection during peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ;7 :2403-2408.
29. **Zimmerman SW, Ahrens E, Johnson CA, Craig W, Leggett J, O'Brien M, et al.** Randomized controlled trial of prophylactic rifampin for peritoneal dialysis-related infections. *Am J Kidney Dis* 1991;18:225-231.
30. **Annigeri R, Conly J, Vas SI, Dedier H, Prakashan KP, Bargman JM, et al.** Emergence of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* in chronic peritoneal dialysis patients using mupirocin prophylaxis to prevent exit site infection. *Perit Dial Int* 2001;21:554-559.
31. **Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H.** Secrets of success of a human pathogen: Molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002;2:180-189.
32. **Thodis E, Bhaskaran S, Pasadakis P, Bargman JM, Vas SI, Oreopoulos DG.** Decrease in *Staphylococcus aureus* exit-site infections and peritonitis in CAPD patients by local application of mupirocin ointment at the catheter exit site. *Perit Dial Int* 1998;18:261-270.
33. **Waite NM, Webster N, Laurel M, Johnson M, Fong IW.** The efficacy of exit-site povidone-iodine ointment in the prevention of early peritoneal dialysis-related infections. *Am J Kidney Dis* 1997;29:763-768.
34. **Holloway M, Mujais S, Kandert M, Warady BA.** Pediatric peritoneal dialysis training: Characteristics and impact on peritonitis rates. *Perit Dial Int* 2001;21:401-404.
35. **Blanc DS, Struelens MJ, Deplano A, De Ryck R, Hauser PM, Petignat C, et al.** Epidemiological validation of pulsed-field gel electrophoresis patterns for methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2001;39:3442-3445.