

Revista del
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Volumen
Volume **6**

Número
Number **1**

Enero-Abril
January-April **2003**

Artículo:

Comparación de la efectividad de
antibióticos β -lactámicos en cepas de
Staphylococcus aureus

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Comparación de la efectividad de antibióticos β -lactámicos en cepas de *Staphylococcus aureus*

Eric Monroy Pérez,¹ Gloria Luz Paniagua Contreras,¹ Sergio Vaca Pacheco,¹ Susana Esther González Almazán¹

RESUMEN

El tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* en los últimos años ha sido un verdadero problema, debido a que estas bacterias se han seleccionado como resistentes a los principales grupos de antibióticos. El propósito de este trabajo fue determinar la resistencia a antibióticos β -lactámicos de 73 cepas clínicas de *S. aureus* aisladas de pacientes del área de Tlalnepantla, Edo. de México. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de penicilina, ampicilina, dicloxacilina, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona y ampicilina + sulbactam se determinaron por la técnica de macrodilución en placa de acuerdo a los criterios establecidos por el National Committee for Clinical Laboratory Standards. Las CMIs₅₀ fueron: penicilina 217 μ g/mL, ampicilina 70 μ g/mL, dicloxacilina 120 μ g/mL, cefalotina 61.7 μ g/mL, cefuroxima 38.5 μ g/mL, ceftriaxona 11.1 μ g/mL y ampicilina + sulbactam 8.3 μ g/mL. Las CMIs₅₀ fueron: penicilina 1,300 μ g/mL, ampicilina 1,000 μ g/mL, dicloxacilina 1,000 μ g/mL, cefalotina 760 μ g/mL, cefuroxima 375 μ g/mL, ceftriaxona 38.5 mg/mL y ampicilina + sulbactam 85 mg/mL. El 85% de las cepas de *S. aureus* fue productora de β -lactamasa. Los resultados evidenciaron que la cefuroxima, ceftriaxona y ampicilina + sulbactam fueron los antibióticos más eficaces contra las cepas analizadas, por lo que resulta importante vigilar de manera permanente la progresión de la resistencia de *S. aureus* a los antibióticos.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, β -lactamasas, resistencia a antibióticos.

ABSTRACT

In recent years the treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus* have posed a serious problem, since most strains of this bacterium have evolved as resistant to the main groups of antibiotics. The purpose of this work was to determine the resistance to β -lactam antibiotics to 73 *S. aureus* clinical strains isolated from patients of Tlalnepantla, State of Mexico. Minimal inhibitory concentrations (MIC) of penicillin, ampicillin, dicloxacillin, cephalothin, cefuroxime, ceftriaxone, and ampicillin plus sulbactam, were determined by plate macrodilution as recommended by The National Committee for Clinical Laboratory Standards. MICs₅₀ were: penicillin 217 μ g/mL, ampicillin 70 μ g/mL, dicloxacillin 120 μ g/mL, cephalothin 61.7 μ g/mL, cefuroxime 38.5 μ g/mL, ceftriaxone 11.1 μ g/mL, and ampicillin plus sulbactam 8.3 μ g/mL. MICs₅₀ were penicillin 1,300 μ g/mL, ampicillin 1,000 μ g/mL, dicloxacillin 1,000 μ g/mL, cephalothin 760 μ g/mL, cefuroxime 375 μ g/mL, ceftriaxone 38.5 μ g/mL, and ampicillin plus sulbactam 85 μ g/mL. Eighty five percent of the strains produced β -lactamase. These results show that cefuroxime, ceftriaxone, and ampicillin plus sulbactam were the most effective antibiotics against the *S. aureus* strains studied, and point out the importance of permanently assess the antibiotic resistance progression of these bacteria.

Key words: *Staphylococcus aureus*, β -lactamase, antibiotic resistance.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es un peligroso patógeno para el hombre, capaz de provocar diferentes tipos de infecciones, principalmente en pacientes hospitalizados.^{1,2} Se ha descrito que las infecciones nosocomiales representan la mayor causa de morbilidad y mortalidad.³ Entre las infecciones más comunes causadas por *S. aureus* encontramos; faringoamigdalitis, otitis, impétigo, foliculitis, celulitis, bacteriemia, endocardi-

¹ Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. A.P. 314, Tlalnepantla, 54090, Edo. de México. México.

tis, neumonía, osteomielitis, pielonefritis, postoperatorias, síndrome de la piel escaldada y síndrome del shock tóxico.⁴

En los últimos años el tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus* ha sido un verdadero problema para los especialistas, debido a que las bacterias se han seleccionado como resistentes a los principales grupos de antibióticos, en particular a los β -lactámicos.⁵

La resistencia a penicilina en *S. aureus* se detectó por primera vez en 1950, seguida rápidamente por la resistencia a otros antibióticos (macrólidos, aminoglucósidos y tetraciclina).⁶ El mecanismo más importante de la resistencia bacteriana a los antibióticos β -lactámicos es la producción de β -lactamasas, las cuales hidrolizan el enlace amida del anillo β -lactámico, originando un compuesto sin actividad antibacteriana (ácido peniciloico).⁷

Otro de los mecanismos de resistencia que presentan las bacterias a los antibióticos β -lactámicos es debido a mutaciones cromosómicas que alteran la cantidad o afinidad de proteínas de membrana externa llamadas PBPs (por Penicillin Binding Proteins).⁸ La introducción en 1960 de la meticilina, un compuesto derivado de la penicilina y resistente a β -lactamasa, fue seguida rápidamente por la aparición de cepas resistentes.^{9,10} Se ha reportado que la resistencia a meticilina se debe a la proteína PB2a que tiene baja afinidad por los compuestos β -lactámicos.^{8,10} En los Estados Unidos, el porcentaje de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) aisladas en todos los hospitales se incrementó de un 2.4% en 1975 a un 29% en 1991.¹¹

Debido al incremento de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a antibióticos en todo mundo,¹² el propósito de este trabajo fue determinar la susceptibilidad de cepas de *Staphylococcus aureus* a un grupo de antibióticos β -lactámicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo de este trabajo se utilizaron 73 cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* aisladas de pacientes pertenecientes a la comunidad de los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Edo. de México, que acudieron al Laboratorio Clínico de la FES-Iztacala, UNAM.

Las cepas de *S. aureus* fueron identificadas por la fermentación del manitol y por ser positivas a la prueba de la coagulasa; para lo cual se suspendió una colonia en 1 mL de plasma humano diluido 1:6 con solución

salina y se incubó a 37°C. Se apreció la formación del coágulo en un tiempo de 1 a 14 horas.

La concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina, ampicilina, dicloxacilina, cefalotina, cefuroxima, ceftriaxona y sulbactam más ampicilina se determinó utilizando la técnica de macrodilución en placa de Agar conforme a los métodos establecidos por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).¹³ La cepa de referencia que se utilizó como control para la reproducibilidad de este método fue ATCC29213. Para la determinación de la CMI de los antibióticos, cada una de las cepas de *S. aureus* se creció en caldo nutritivo a 37°C por 24 horas, para posteriormente hacer las réplicas en cajas de Mueller Hinton más diluciones dobles seriadas del antibiótico en el intervalo de 3.9 a 2,000 $\mu\text{g/mL}$. Para interpretar los datos de las CMI se utilizaron los puntos de corte establecidos por el National Committee for Clinical Laboratory Standards.¹³ Para la detección de β -lactamasas se utilizaron discos impregnados con la cefalosporina cromogénica nitrocefina (BBL). Este compuesto cambió de color amarillo a rojo cuando el enlace amida del anillo β -lactámico fue hidrolizado por la β -lactamasa, para lo cual se tomó un disco impregnado con nitrocefina, se humectó con una gota de agua estéril y finalmente se colocó con un asa estéril una colonia aislada (crecida en Agar S-110 a 37°C por 24 horas) de la cepa de *S. aureus*. Se observó la ocurrencia de cambio de color durante un periodo máximo de 1-2 minutos.¹⁴

RESULTADOS

ORIGEN DE LAS CEPAS

En este estudio el 60% de las cepas fueron aisladas de la nasofaringe, 21% de vías urinarias y 10% de infecciones en oídos, ojos, uretra y de expectoración.

CONCENTRACIONES MÍNIMAS INHIBITORIAS (CMI) DE LOS ANTIBIÓTICOS

Como puede observarse en la figura 1 la CMI₅₀ de penicilina (concentración que inhibe al 50% de las cepas) fue de 217 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ fue de 1,300 $\mu\text{g/mL}$.

En la figura 2 se aprecia que la CMI₅₀ de ampicilina correspondió a 70 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ a 1,000 $\mu\text{g/mL}$.

La CMI₅₀ de dicloxacilina fue de 120 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ de 1,000 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 3).

En la figura 4 se observa la CMI₅₀ de cefalotina (61.7 $\mu\text{g/mL}$) y la CMI₉₀ (760 $\mu\text{g/mL}$).

La CMI₅₀ de cefuroxima correspondió a 38.5 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ correspondió a 375 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 5).

En la figura 6 se observa la CMI₅₀ de ceftriaxona que fue de 11.1 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ de 38.5 $\mu\text{g/mL}$.

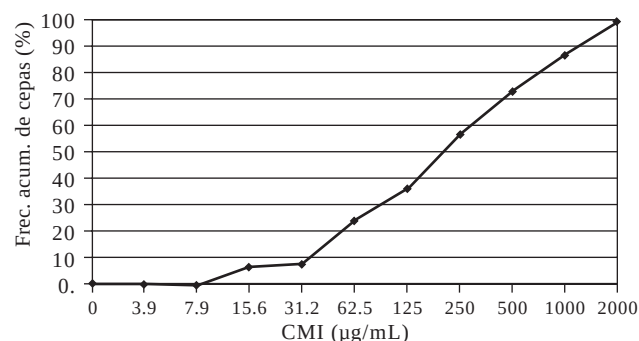


Figura 1. Distribución de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina en cepas de *Staphylococcus aureus*. La CMI₅₀ fue de 217 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ de 1,300 $\mu\text{g/mL}$.

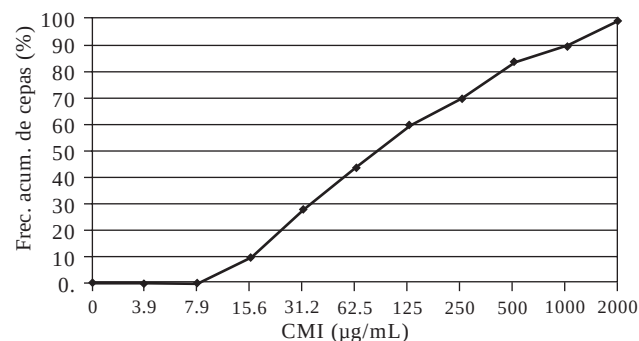


Figura 2. Distribución de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ampicilina en cepas de *Staphylococcus aureus*. La CMI₅₀ fue de 70 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ de 1,000 $\mu\text{g/mL}$.

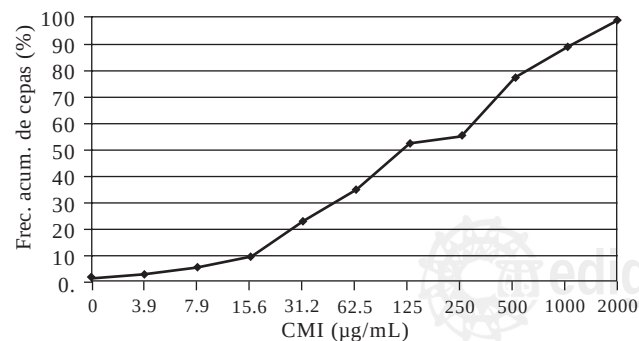


Figura 3. Distribución de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de dicloxacilina en cepas de *Staphylococcus aureus*. La CMI₅₀ fue de 120 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ de 1,000 $\mu\text{g/mL}$.

PRODUCCIÓN DE β -LACTAMASAS

Como se aprecia en la figura 7 el 85% de las cepas fue productora de β -lactamasas.

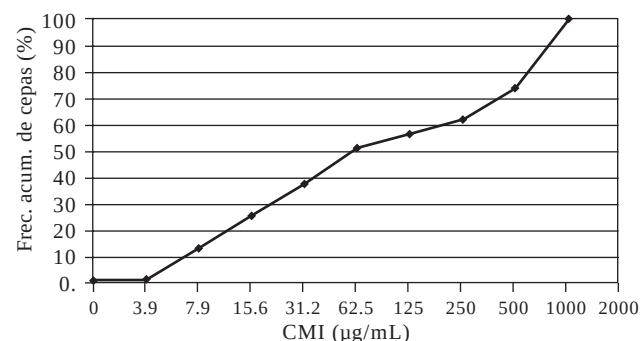


Figura 4. Distribución de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cefalotina en cepas de *Staphylococcus aureus*. La CMI₅₀ fue de 61.7 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ de 760 $\mu\text{g/mL}$.

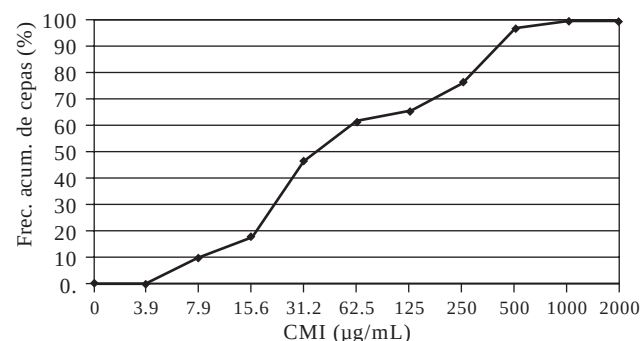


Figura 5. Distribución de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cefuroxima en cepas de *Staphylococcus aureus*. La CMI₅₀ fue de 38.5 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ de 375 $\mu\text{g/mL}$.

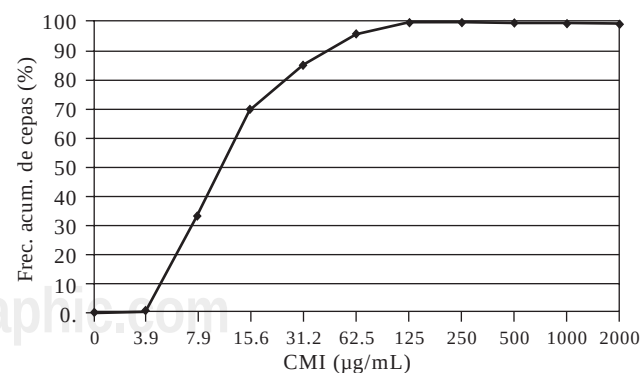


Figura 6. Distribución de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ceftriaxona en cepas de *Staphylococcus aureus*. La CMI₅₀ fue de 11.1 $\mu\text{g/mL}$ y la CMI₉₀ de 38.5 $\mu\text{g/mL}$.

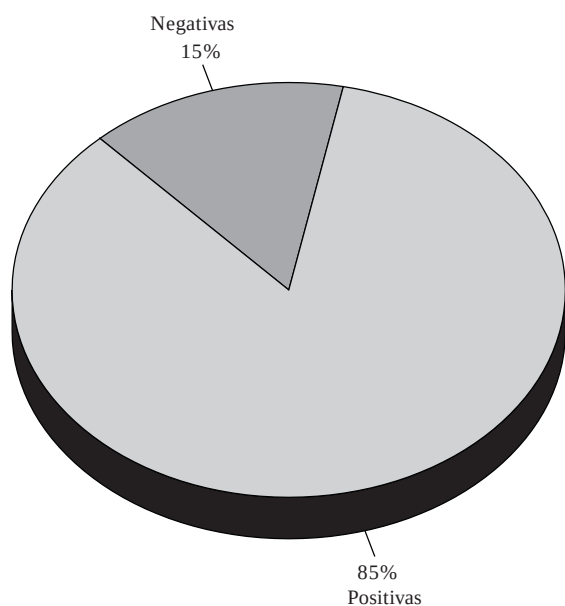


Figura 7. Producción de β -lactamasas por las cepas de *Staphylococcus aureus*.

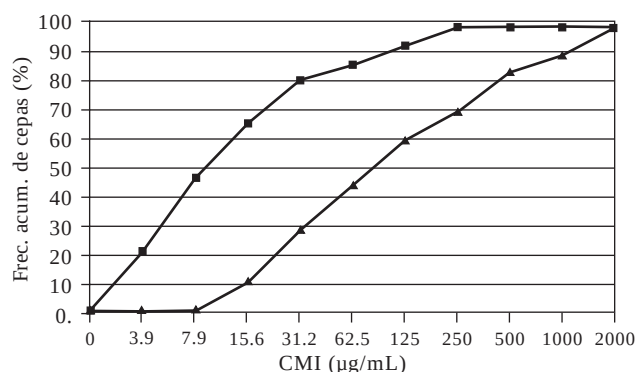


Figura 8. Distribuciones de las concentraciones mínimas inhibitorias de ampicilina y ampicilina + sulbactam. La CMI₅₀ de ampicilina fue de 70 μ g/mL y la CMI₉₀ de 1,300 μ g/mL. La CMI₅₀ de ampi + sulb. fue de 8.3 μ g/mL y la CMI₉₀ de 85 μ g/mL. La combinación del inhibidor de β -lactamasas sulbactam + ampicilina, redujo en 8.4 y en 11 veces la CMI₅₀ y la CMI₉₀ de ampicilina, respectivamente.

INHIBIDOR DE β -LACTAMASAS

En la figura 8 se observa que la CMI₅₀ de ampicilina fue de 70 μ g/mL y la CMI₉₀ de 1,300 μ g/mL. La adición del sulbactam a la ampicilina disminuyó 8.4 veces la CMI₅₀ (8.3 μ g/mL) y 11 veces la CMI₉₀ (85.2 μ g/mL).

DISCUSIÓN

Efecto de los antibióticos β -lactámicos sobre las cepas de *Staphylococcus aureus*.

PENICILINA

En este trabajo reportamos que la mayoría de las cepas de *S. aureus* fue resistente a la penicilina (Figura 1) debido a que se necesitaron altas concentraciones para inhibir al 50% (CMI₅₀ = 217 μ g/mL) y al 90% de las cepas (CMI₉₀ = 1,300 μ g/mL). Nuestros datos corroboran lo reportado por Urassa,¹⁵ quien en un estudio realizado sobre 260 cepas de *S. aureus* aisladas a partir de pacientes del centro Médico de Muhimbili, Tanzania, encontró que el 94% de ellas fue resistente a la penicilina. En otro estudio se encontró que el 91.25% de un total de 375 cepas de *S. aureus* aisladas de la faringe de infantes pertenecientes a 117 guarderías en Melbourne y 42 suburbios en Sidney entre mayo y julio de 1991-1993, fue resistente a la penicilina.¹⁶

AMPICILINA

La CMI₅₀ y la CMI₉₀ de ampicilina para las cepas de *S. aureus* fue de 70 μ g/mL y 1,000 μ g/mL, respectivamente (Figura 2). Nuestros valores son semejantes a los reportados en un estudio realizado en el Edo. de México para un grupo de cepas clínicas de *S. aureus* aisladas a partir de diversos procesos infecciosos de pacientes (CMI₅₀ = 250 μ g/mL y CMI₉₀ = 1,520 μ g/mL).¹⁷

La elevada resistencia de las cepas de *S. aureus* a penicilina y ampicilina en México y en otras partes del mundo,¹² pone de manifiesto que ya no es conveniente utilizar estos antibióticos en infecciones ocasionadas por *S. aureus*, toda vez que en un estudio realizado por Jiménez¹⁸ sobre 1,465 cepas bacterianas aisladas en pacientes ambulatorios que acudieron al Laboratorio Clínico de la FES-Iztacala durante el periodo comprendido entre 1988-1994, se detectó que el 89.2% y el 78% de las 651 cepas de *S. aureus* aisladas en este periodo, fue resistente a penicilina y ampicilina, respectivamente.

DICLOXACILINA

La CMI₅₀ y la CMI₉₀ del antibiótico dicloxacilina fue de 120 μ g/mL y de 1,000 μ g/mL, respectivamente (Figura 3). Nuestros resultados contrastan con los reportados por Chang y col.¹⁹ en un estudio realizado en un Hospital de la Universidad de Taiwan, en donde la CMI de oxacilina para 46 cepas de *S. aureus* se encontró por arriba de 8 μ g/mL. Si bien en este estudio no se determinó la CMI de dicloxacilina, ambos agentes pertenecen al grupo de antibióticos resistentes a la

penicilinas de los estafilococos. Por otra parte Jiménez¹⁸ en su estudio realizado sobre 651 cepas de *S. aureus* detectó que la resistencia a dicloxacilina fue del 60.4%.

CEFALOTINA

En nuestro trabajo reportamos que la CMI₅₀ y CMI₉₀ de la cefalosporina de 1ª generación cefalotina fueron de 61.70 µg/mL y 760 µg/mL, respectivamente (Figura 4). Nuestros resultados muestran que si bien se requirieron de 760 µg/mL de antibiótico para inhibir al 90% de las cepas de *S. aureus*, a la fecha no existe evidencia de que haya ocurrido un incremento de la resistencia a este agente, ya que, en el estudio realizado por Jiménez,¹⁸ se detectó que la resistencia a cefalotina fue del 10%. En el estudio realizado por Monroy²⁰ sobre 150 cepas de *S. aureus* de origen clínico describió que la resistencia para este antimicrobiano fue del 7%.

CEFUROXIMA

La CMI₉₀ de la cefalosporina de 2ª generación cefuroxima para las cepas de *S. aureus* fue de 375 µg/mL (Figura 5). Este valor refleja que este antimicrobiano continúa siendo efectivo contra infecciones producidas por *S. aureus*. Estos datos corroboran los encontrados por Obi y col.²¹ en un estudio realizado en la Universidad de Lagos en Nigeria sobre 200 cepas clínicas de *S. aureus*. En este estudio se detectó que solamente el 2% de las cepas analizadas fue resistente a cefuroxima. En otro trabajo realizado en un Hospital de París sobre 210 cepas aisladas de infantes con otitis media, se describió que se necesitaron de muy bajas concentraciones para inhibir al 90% de las cepas analizadas.²²

CEFTRIAXONA

La cefalosporina de 3ª generación ceftriaxona fue el antibiótico más eficaz contra las cepas de *S. aureus*, debido a que se requirieron de muy bajas concentraciones para inhibir al 50% (CMI₅₀ = 11.10 µg/mL) y al 90% (CMI₉₀ = 38.50 µg/mL) de las cepas (Figura 6). Estos resultados ponen de manifiesto que este antibiótico continúa siendo uno de los más eficaces para el tratamiento contra infecciones producidas por este organismo, siendo corroborado esto por un estudio realizado en el Departamento de Farmacia de la Universidad de California sobre 22 pacientes con osteomielitis estafilocócica, en donde se encontró que la totalidad de los pacientes tratados con este antimicrobiano, se curaron, no así, los tratados (9 pacientes) con

otros agentes.²³ Por otro lado Obi²¹ en su estudio realizado sobre 200 cepas de *S. aureus* en la Universidad de Lagos, Nigeria, reportó que únicamente el 4% de las cepas fue resistente a ceftriaxona.

EFFECTO DEL INHIBIDOR DE β -LACTAMASAS SULBACTAM SOBRE LA CMI DE AMPICILINA

En este estudio reportamos que el 85% de las cepas produjo β -lactamasas (Figura 7) y que el inhibidor de β -lactamasas sulbactam redujo en 8.4 y 11 veces la CMI₅₀ y CMI₉₀ de ampicilina, respectivamente (Figura 8). Estos resultados son semejantes a los reportados en un estudio realizado sobre 70 cepas de *S. aureus* aisladas de diferentes procesos infecciosos, en donde se determinó la CMI de ampicilina y ampicilina + sulbactam.¹⁷ Estos autores reportaron que la adición del sulbactam a la ampicilina, disminuyó en 8 veces la CMI₅₀ y CMI₉₀ de ampicilina. Estos resultados muestran que el uso de inhibidores de β -lactamasas, como el sulbactam o el ácido clavulánico, en combinación con un β -lactámico, podrían ser de gran utilidad para el tratamiento de infecciones ocasionadas por microorganismos productores de β -lactamasas.

Por otro lado el 15% de las cepas que no produjeron β -lactamasas y de las cuales algunas de ellas presentaron resistencia a los antibióticos, nos hace suponer que probablemente el mecanismo de resistencia frente a los antibióticos β -lactámicos pueda ser debido a la alteración de las PBPs.^{8,10}

CONCLUSIONES

Los resultados encontrados en este estudio ponen de manifiesto que las cefalosporinas cefuroxima y ceftriaxona, al igual que el inhibidor de β -lactamasa sulbactam + ampicilina, continúan siendo los antibióticos más efectivos para el tratamiento de las infecciones ocasionadas por cepas de *Staphylococcus aureus*, por lo que resulta importante realizar continuamente estudios de este tipo, principalmente en hospitales, como un seguimiento de la progresión de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

REFERENCIAS

1. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1998; 320: 520-532.
2. Crossley KB, Archer GL. *The Staphylococci in human diseases*. New York Churchill Livingstone. 1997.

3. Romero-Vivas J, Rubio M, Fernández C, Picazo JJ. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1417-1423.
4. Conterno LO, Wey SB, Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 32-37.
5. Calderón-Jaimes E, Espinosa de los Monteros LE, Ávila-Beltrán R. Epidemiology of drug resistance: The case of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections. *Salud Pública Mex* 2002; 44: 108-112.
6. Novick RP. *Staphylococcus*. In: Sonenshein AL, Hoch JA, R. Losick (eds). *Bacillus subtilis and other Gram-positive bacteria*. Biochemistry, Physiology and Molecular Genetics, American Society for Microbiology, USA. 1993: 17-33.
7. Sykes RB, Mathew M. The β -lactamases of Gram-negative bacteria and their role in resistance to β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1976; 2: 115-157.
8. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci. Molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 781-791.
9. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin binding protein associated with β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1984; 158: 513-516.
10. Fasola EL, Fasching CF, Peterson LR. Molecular correlation between *in vitro* and *in vivo* activity of beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combinations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 200-211.
11. Panililio AL, Culver DH, Garne RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 582-86.
12. Pfaller MA, Jones RN, Doren GV, Sader HS, Kugler KC, Beach ML. Survey of bloodstream infections due to Gram-positive cocci: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33: 283-297.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Tenth informational supplement Wayne (PA). *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. 2000; M100-S10.
14. O'Callaghan CH, Morris A, Kirby SM, Shingler SH. Novel method for detection of beta-lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 1: 283-288.
15. Urassa WK, Haule EA, Kagoma C, Langeland N. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains at Muhimbili Medical Centre, Tanzania. *East Afr Med J* 1999; 76: 693-695.
16. Hammond ML, Norris MS. Antibiotic resistance among respiratory pathogens in preschool children. *Med J Aust* 1995; 163: 239-242.
17. Paniagua CGL, Monroy PE, García GO, Vaca PS. Effect of beta-lactamase inhibitors on minimum inhibitory concentration of ampicillin and amoxicillin for *Staphylococcus aureus* strains. *Rev Lat Amer Microbiol* 1998; 40: 128-134.
18. Jiménez E. Patrones de resistencia a antibióticos en bacterias aisladas de pacientes de la Clínica Universitaria Iztacala durante 7 años. *Tesis de licenciatura*. ENEP-Iztacala. UNAM 1996.
19. Chang SC, Hsieh WC, Luh KT. Influence of beta-lactamase inhibitors on the activity of oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21: 81-84.
20. Monroy PE. Resistencia a antibióticos y metales pesados en cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*. *Tesis de Maestría*. FES-Cuautitlán, UNAM 1997.
21. Obi CL, Iyegbuniwe AE, Olukoya DK, Babalola C, Igumbor EO, Okonta AA. Antibigrams and plasmids of *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci isolated from different clinical sources. *Cent Afr J Med* 1996; 42: 258-261.
22. Simonet M, Hermann JL, Veron M. Activity of cefuroxime against bacterial strains isolated from acute otitis media. *Pathol Biol* 1990; 38: 355-357.
23. Guglielmo BJ, Lubner AD, Paletta Jr D, Jacobs RA. Ceftriaxone therapy for Staphylococcal osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 205-207.