

¿Qué estamos aprendiendo de *Staphylococcus saprophyticus*?

Beatriz Orden-Martínez, Rocío Martínez-Ruiz y Rosario Millán-Pérez

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Centro de Especialidades Argüelles. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN. *Staphylococcus saprophyticus* es una causa frecuente de infección del tracto urinario en mujeres, por lo que es necesario conocer su epidemiología y sensibilidad antibiótica.

MÉTODOS. Estudio longitudinal retrospectivo de los urocultivos comunitarios procesados en el Laboratorio de Microbiología del C.E. Argüelles, durante 10 años (1997-2006).

RESULTADOS. En 35.136 urocultivos con recuento significativo, se identificaron 331 *S. saprophyticus* (0,9%); 324 en mujeres y 7 en varones. La edad media de las pacientes infectadas fue 32,7 años. El 83,9% de las cepas se aislaron en mujeres con edades comprendidas entre 15 y 44 años (37 mujeres de este grupo eran gestantes) y en los meses de junio y noviembre se concentraron el mayor número de aislados. Todos los *S. saprophyticus* fueron sensibles a vancomicina, rifampicina, gentamicina y amoxicilina-ácido clavulánico. Destaca el elevado porcentaje de resistencia a eritromicina (37,7%) (el 96% compatible con fenotipo MS_B), que ha ido aumentando desde 1997 de manera significativa (*p* de tendencia lineal < 0,05). El 1,5% también fue resistente a clindamicina. Únicamente el 0,9% no fue sensible a fluorquinolonas. La resistencia a cloranfenicol, cotrimoxazol y penicilina supuso el 3,9, el 6 y el 55,6%, respectivamente. Siguiendo los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2006, el 45% de *S. saprophyticus* se consideró resistente a oxacilina.

CONCLUSIONES. Estos resultados sugieren: primero, debemos pensar en *S. saprophyticus* ante la infección del tracto urinario (ITU) de mujeres entre 15 y 44 años, incluidas las gestantes, especialmente en primavera y otoño. Segundo, cotrimoxazol puede ser una excelente opción para el tratamiento de estas cistitis en pacientes sin factores de riesgo. Tercero, prácticamente la mitad de *S. saprophyticus* son considerados resistentes a oxacilina, denegando el beneficio del tratamiento con betalactámicos orales en las ITU. Esta situación es especialmente importante en mujeres gestantes, en las que no se debe emplear cotrimoxazol y quinolonas (grupo C de la Food and Drug Administration [FDA]) y la fosfomicina es resistente *in vitro*.

Correspondencia: Dra. B. Orden-Martínez.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro.
Centro de Especialidades Argüelles.
Quintana, 11. 28008 Madrid. España.
Correo electrónico: beatrizorden.m@gmail.com

Manuscrito recibido el 25-6-2007; aceptado el 15-11-2007.

Palabras clave: *Staphylococcus saprophyticus*. Incidencia. Resistencia antimicrobiana. Resistencia a oxacilina.

What are we learning about *Staphylococcus saprophyticus*?

INTRODUCTION. *Staphylococcus saprophyticus* is frequent cause of urinary tract infection in women; hence, it is important to know the epidemiology and antibiotic susceptibility of this microorganism.

METHOD. A retrospective longitudinal study was performed in urine specimens from outpatients in our health area cultured in the Microbiology Laboratory of C.E. Argüelles (Madrid, Spain) over a 10-year period (1997-2006).

RESULTS. Among 35,136 urine cultures with a significant count, we identified 331 *S. saprophyticus* (0.9%); 324 in women and 7 in men. Mean age of the infected patients was 32.7 years. A total of 83.9% of the strains were in women aged 15 to 44 years (37 women in this group were pregnant) and the largest numbers of isolates were found during the months of June and November. All *S. saprophyticus* strains were susceptible to vancomycin, rifampin, gentamicin and amoxicillin-clavulanic acid. Of note, there was a high percentage of resistance to erythromycin (37.7%) (96% consistent with the MS_B phenotype) which has significantly increased since 1997 (*P* < 0.05); 1.5% were also resistant to clindamycin. Only 0.9% were resistant to fluorquinolones. Resistance to chloramphenicol, trimethoprim/sulfamethoxazole, and penicillin was 3.9%, 6%, and 55.6%, respectively. Based on the 2006 CLSI guidelines, 45% of *S. saprophyticus* isolates were considered oxacillin-resistant.

CONCLUSION. These results suggest the following: First, *S. saprophyticus* should be considered among agents causing urinary tract infection in women 15 to 44 years old, including pregnant women, particularly during spring and autumn. Second, cotrimoxazole may be an excellent option for treating cystitis in patients without risk factors. Third, almost half of *S. saprophyticus* strains were considered oxacillin-resistant, thereby denying the benefit of treatment with oral beta-lactams in urinary tract infections. This is especially important in pregnant women, who should avoid trimethoprim/sulfamethoxazole and quinolones (FDA Group C), as well as fosfomycin, with *in vitro* resistance.

Key words: *Staphylococcus saprophyticus*. Incidente. Antimicrobial resistance. Oxacilin resistance.

Introducción

Staphylococcus saprophyticus es una causa frecuente de infecciones del tracto urinario en mujeres jóvenes, sexualmente activas^{1,2}, por lo que es necesario conocer su epidemiología y sensibilidad antibiótica. También causa infecciones urinarias en niños y niñas³, hombres de todas las edades⁴ y mujeres posmenopáusicas⁵. Existen referencias bibliográficas de otras infecciones ajenas al tracto genitourinario, como endocarditis⁶, bacteriemia⁷ y endoftalmitis tras cirugía de cataratas⁸. Esta bacteria, cuyo mayor reservorio humano se localiza en el recto, la uretra y el cérvix⁹, está capacitada para mantener una adherencia selectiva al epitelio del tracto genitourinario².

S. saprophyticus es sensible a los antibióticos frecuentemente prescritos para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario (ITU) a excepción de ácido nalidíxico¹ y fosfomicina¹⁰⁻¹².

El objetivo de este estudio ha sido conocer la epidemiología e incidencia de la infección urinaria por *S. saprophyticus* en nuestra área sanitaria y las modificaciones en su sensibilidad antimicrobiana a lo largo de estos años.

Métodos

Se ha realizado un estudio longitudinal, retrospectivo, de las cepas de *S. saprophyticus* aisladas durante 10 años (1997-2006) a partir de los urocultivos procesados en el Laboratorio de Microbiología del Centro de Especialidades Argüelles (Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro), receptor de las muestras de atención primaria del área 6 de Madrid. Se utilizaron los criterios de "bacteriuria significativa" descritos por Kunin¹³. Se midió la leucocituria mediante el examen microscópico de la orina centrifugada; se consideró piuria más de 10 leucocitos/campo ($\times 400$)¹³. La identificación y las pruebas de sensibilidad se realizaron con el sistema semiautomático Pasco (Difco) (1997-1999) y Wider (Soria-Melguizo S.A.) (2000-2006). Se aplicaron los criterios de sensibilidad y resistencia recomendados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para estafilococos^{14,15}. Se han evaluado los siguientes antibióticos: gentamicina, vancomicina, rifampicina, cloranfenicol, cotrimoxazol, fosfomicina, ciprofloxacino/levofloxacino, eritromicina, clindamicina, amoxicilina-ácido clavulánico y penicilina.

En las cepas resistentes a eritromicina se estudió el fenotipo de resistencia con discos de eritromicina (15 mg/l) y clindamicina (2 mg/l) colocados a 15-26 mm de distancia uno del otro¹⁵⁻¹⁷. Se identificó el fenotipo MLS_B constitutivo cuando existía crecimiento alrededor de los discos de eritromicina y clindamicina; fenotipo MLS_B inducible cuando había crecimiento alrededor del disco de eritromicina y aparecía una rectificación del halo de la clindamicina próxima al disco de eritromicina, y fenotipo MS_B cuando existía resistencia a la eritromicina y sensibilidad a la clindamicina sin alteración de su halo.

Un total de 21 cepas resistentes a oxacilina (cantidad inhibitoria mínima [CIM] $\geq 0,5$) aisladas durante 2003 y 2004 se enviaron al Laboratorio de Infección Nosocomial en el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), para estudiar la presencia del gen *mecA*.

Los datos clínicos se tomaron de los volantes de petición que acompañaron a la muestra clínica (orina).

Para el estudio estadístico de los datos se aplicó la prueba de chi al cuadrado (χ^2), con el programa estadístico Epi-Info versión 6.02, y se consideró significativa una diferencia entre los grupos cuando $p < 0,05$.

Resultados

Durante el período de estudio (1997-2006) se han procesado 283.488 urocultivos de pacientes de atención primaria, y se obtuvieron 35.136 urocultivos con recuento significativo (12,4%); de éstos, 28.647 (81,5%) pertenecían a mujeres. Se han aislado 331 cepas de *S. saprophyticus* (el 0,1% del total de urocultivos, el 0,9% del total de urocultivos positivos y 1,1% de los urocultivos positivos en mujeres de todas las edades); de estos 331 pacientes, 7 eran hombres (2,1%).

La edad media de las 324 mujeres infectadas fue 32,7 años (rango: de 8 a 85 años); 47 mujeres tenían más de 44 años (21%). Las niñas (0-14 años) representaron el 1,5% (5 pacientes) de los pacientes infectados con *S. saprophyticus*. El 83,9% (272) de las cepas de *S. saprophyticus* se aislaron en mujeres con edades comprendidas entre 15 y 44 años; en este grupo de edad, en el que se obtuvieron 9.028 urocultivos positivos, la incidencia de aislado de *S. saprophyticus* representó el 3%. La posibilidad de aislado de *S. saprophyticus* en urocultivos positivos femeninos ha sido inversamente proporcional a la edad de las pacientes, como se muestra en la tabla 1. Un total de 37 cepas (11,4%) se aislaron en mujeres gestantes. Siete mujeres estaban clínicamente diagnosticadas de pielonefritis aguda y 228 pacientes presentaron diagnóstico de cistitis y/o infección urinaria. En el resto de pacientes no constaban datos clínicos en el volante de petición. Todas las pacientes con aislado de *S. saprophyticus* mostraron piuria en el sedimento urinario.

En la figura 1 se muestra la distribución anual de *S. saprophyticus*, y destaca el mayor número de aislados en primavera (31,5%) y otoño (28,4%).

Los resultados de sensibilidad pueden observarse en la tabla 2. Todos los aislados fueron sensibles a gentamicina, rifampicina, vancomicina y amoxicilina-ácido clavulánico. Únicamente 15 cepas (4,5%) fueron sensibles a fosfomicina.

Un total de 125 cepas (37,7%) fueron resistentes a eritromicina, y cinco de ellas también lo fueron a clindamicina (1,5%). Estas cinco cepas se aislaron en el período 2004-2006. La resistencia a eritromicina ha ido aumentando paulatinamente a lo largo de estos años, y en 1997 fue el 25,8% y en 2006 el 48,2% (p de tendencia lineal $< 0,05$). De las 125 cepas resistentes a eritromicina, 120 (96%) mostraron un patrón de resistencia compatible con el fenotipo MS_B y 5 con el fenotipo MLS_B constitutivo. No se encontraron cepas con el fenotipo MLS_B inducible.

En 20 cepas (6%) se detectó resistencia a cotrimoxazol; esta resistencia ha disminuido desde el 8,6% en el período 1997-2001 hasta el 4,6% en los últimos 5 años de estudio ($p < 0,05$). Siete cepas resistentes a cotrimoxazol también lo fueron a eritromicina (35%).

En 10 de las 13 cepas resistentes a cloranfenicol (3,9%) se asoció resistencia a eritromicina (76,9%).

Un total de tres *S. saprophyticus* no fueron sensibles a fluorquinolonas (0,9%). En un caso se mostró simultáneamente resistente a levofloxacino, eritromicina, cotrimoxazol y fosfomicina. La resistencia a penicilina alcanzó el 55,6%. Siguiendo los criterios del CLSI¹⁵, en 149 aislados de *S. saprophyticus* (45%) se obtuvo CIM a oxacilina $\geq 0,5$ mg/l. Ninguna de las 21 cepas de *S. saprophyticus* examinadas en el Laboratorio de Infección Nosocomial era portadora del gen *mecA*.

Discusión

S. saprophyticus es un patógeno habitualmente responsable de infecciones urinarias no complicadas (cistitis y pielonefritis) en mujeres jóvenes. La fuente de infección de la ITU por *S. saprophyticus* en mujeres es desconocida; sin embargo, se sabe que *S. saprophyticus* está muy distribuido en el ecosistema y, por tanto, es fácil la contaminación de una gran variedad de productos alimentarios y así se produce la colonización del tracto gastrointestinal¹⁸. La colonización rectal, vaginal y uretral por esta bacteria está asociada con la presencia de ITU¹⁹.

El aislado de *S. saprophyticus* en urocultivos positivos (0,9%) en nuestra serie es ligeramente superior al 0,5% obtenido recientemente en el norte de Israel²⁰. Sin embargo, los porcentajes de aislado en mujeres de 15 a 44 años en nuestro estudio (3%) son inferiores a los datos aportados por otros autores^{1,5,18,19,21,22}, cuyos trabajos se realizaron entre 1978 y 1994, con estudios prospectivos de infecciones urinarias en mujeres jóvenes (de 13 a 40 años), con signos y/o síntomas de ITU en EE.UU., Canadá, Australia, Inglaterra y Suecia, con tasas de aislado entre el 7 y el 42% dependiendo, fundamentalmente, de la edad de la población elegida y del número de relaciones sexuales. Estas diferencias en la incidencia podrían deberse a las propias diferencias en la técnica e interpretación del urocultivo utilizado por diversos autores. En nuestro caso no estudiamos una población homogénea, los urocultivos se prescriben según criterio del médico solicitante, recidivas y/o reinfecciones, características de la paciente, fracasos terapéuticos y otros.

La mayor tasa de aislado en nuestra serie se obtuvo en el segundo y cuarto trimestre del año (primavera y otoño, respectivamente), a diferencia de los datos aportados por otros autores^{1,5,19} con mayor número de aislados al final del verano y principios de otoño (septiembre y octubre). En los trabajos realizados en Israel²⁰ y Australia²² no encontraron estacionalidad en el aislado de este patógeno urinario. No podemos proporcionar una explicación racional a las diferencias en la distribución anual de *S. saprophyticus* en nuestra área y necesitaremos realizar estudios prospectivos, no sólo en Madrid, sino en otras zonas de España, para conocer la epidemiología estacional de *S. saprophyticus*.

La edad media de nuestras pacientes infectadas (32,7 años) es superior a otros datos publicados^{5,20-28}; probablemente, se deba a que, en nuestro país, cuanto mayor es la paciente, mayor número de ITU ha padecido y, por tanto, se realiza urocultivo con más frecuencia.

Existen pocos estudios de resistencia antimicrobiana en *S. saprophyticus*, incluso se recomienda no realizar antibiograma, ya que son bacterias consideradas sensibles a los antibióticos utilizados en el tratamiento de las ITU¹⁵. Al igual que los datos obtenidos tras las revisiones bibliográficas, no hemos encontrado cepas resistentes a gentamicina, rifampicina, amoxicilina-ácido clavulánico y vancomicina^{11,12,24-27}. La resistencia a cloranfenicol es escasa (3,9%) y semejante a la descrita por Alós et al¹¹ en 1997 (2,8%), pero sorprendente, ya que es un antibiótico prácticamente eliminado de la farmacopea y, además, en nuestras cepas, su resistencia se asocia con elevada frecuencia a la resistencia a eritromicina, hecho que no hemos visto reflejado en otras publicaciones. La resistencia a eritro-

TABLA 1. Aislado de *Staphylococcus saprophyticus* en mujeres (324 cepas) según grupos de edades

Grupos de edades (años)	Urocultivos positivos en mujeres	<i>S. saprophyticus</i> (%)
0-14	1.776	5 (0,3)
15-19	630	37 (5,9)
20-24	1.432	57 (4,0)
25-29	1.890	59 (3,1)
30-34	1.897	38 (2,0)
35-39	1.575	45 (2,8)
40-44	1.604	36 (2,2)
45-49	1.145	15 (1,3)
50-54	1.289	14 (1,1)
55-59	1.375	9 (0,6)
≥ 60	14.034	9 (0,06)
Total	28.647	324

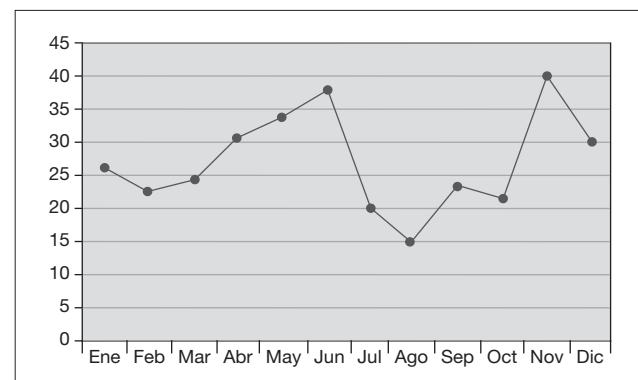


Figura 1. Distribución anual de *Staphylococcus saprophyticus*, aislado en mujeres (1997-2006).

TABLA 2. Resistencia antibiótica en 331 *Staphylococcus saprophyticus* (1997-2006)

Antibióticos	Total (%)
Penicilina	184 (55,6)
Oxacilina	149 (45)
Eritromicina	125 (37,7)
Clindamicina	5 (1,5)
Cloranfenicol	13 (3,9)
Cotrimoxazol	20 (6)
Fosfomicina	316 (95,5)
Ciprofloxacino/Levofloxacino	3 (0,9)

micina (37,7%) ha ido aumentando a lo largo de estos 10 años hasta llegar al 48,2% en 2006, mientras que los datos obtenidos de las revisiones bibliográficas^{11,24-28} mantienen la resistencia a eritromicina por debajo del 27%, con la salvedad de que todas las cepas estudiadas en estos trabajos se aislaron antes de 1999. La resistencia a clindamicina es muy baja (1,5%) y semejante a la obtenida en otras publicaciones^{11,24,26,27}. La resistencia de los estafilococos a estos antibióticos se debe principalmente a dos mecanismos: bombas de expulsión activa del antibiótico y modificación del punto de unión del antibiótico al ribosoma bacteriano por metilación. Las bombas de expulsión son específicas para macrólidos de 14 y 15 átomos y estrepto-

graminas tipo B. La clindamicina y los macrólidos de 16 átomos no son sustrato de expulsión por estas bombas. Éste es el llamado fenotipo MS_B y está codificado por el gen *msrA*²⁹.

El tratamiento de las ITU no complicadas se realiza habitualmente con fosfomicina trometamol, fluorquinolonas o betalactámicos; no se recomienda cotrimoxazol como terapia empírica debido al elevado porcentaje de resistencia (20-35%) que presentan los uropatógenos más frecuentes en estos procesos^{30,31}. Se considera que la existencia de tasas de resistencia mayores del 10% y hasta el 20% limitan la elección de un antibiótico de forma empírica³². *S. saprophyticus* se define en la literatura científica como "habitualmente sensible a todos los antibióticos utilizados en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas". Sin embargo, esta afirmación tiene varias puntuaciones. Primero, fosfomicina trometamol, un antibiótico ampliamente usado en el tratamiento de la ITU no complicada, no es eficaz *in vitro* y probablemente tampoco *in vivo*, a pesar de las elevadas concentraciones alcanzadas en orina, y deriva, posiblemente, a fracaso terapéutico y recidivas. Segundo, la utilización del punto de corte de los estafilococos coagulasa negativos para oxacilina (CIM \geq 0,5 mg/l) hace que más de la mitad de las cepas aisladas de *S. saprophyticus* sean consideradas resistentes a los betalactámicos, antibióticos muy utilizados (sobre todo amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima axetil y cefadroxilo) en el tratamiento de las ITU de pacientes ambulatorios. Esta situación se complica en las pacientes gestantes, tanto con infección urinaria como bacteriuria asintomática, y en quienes no pueden utilizarse antibióticos como cotrimoxazol o fluorquinolonas, ambos clasificados en el grupo C de la Food and Drug Administration (FDA); la fosfomicina no es eficaz *in vitro*, y tampoco podríamos utilizar betalactámicos en las pacientes en quienes se aísla *S. saprophyticus* con CIM \geq 0,5 mg/l a oxacilina. Es en estas pacientes en quienes se plantearon los problemas en el tratamiento de ITU y bacteriurias asintomáticas producidas por cepas de *S. saprophyticus* resistentes a la oxacilina; una vez estudiados los antecedentes de cada paciente y de acuerdo con su médico, se pautó tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico en siete gestantes con ITU que evolucionaron favorablemente y cuyos urocultivos de control resultaron negativos. Reiteradamente, el CLSI aplica a *S. saprophyticus* los criterios de resistencia a oxacilina de los estafilococos coagulasa negativos (SCN)¹⁵, a pesar de las escasas cepas de *S. saprophyticus* descritas en la literatura médica portadoras del gen *mecA*³³⁻³⁷, denegando la posibilidad de tratamiento con antibióticos betalactámicos en aquellos pacientes con CIM \geq 0,5 mg/l a oxacilina. Recientemente, CLSI³⁸ ha recomendado el uso de la difusión en agar con un disco de 30 mg/l de cefoxitina para detectar cepas resistentes a meticilina de SCN; un halo de inhibición \geq 25 mm implicaría la ausencia del gen *mecA*. Sin embargo, la difusión con cefoxitina ha clasificado incorrectamente cepas de *S. saprophyticus*^{37,39}. La medida de \geq 19 mm de inhibición con el disco de cefoxitina (30 mg/l) sería una excelente opción para clasificar como sensibles a todos los *S. saprophyticus* negativos de *mecA*³⁷. La escasa resistencia que hemos observado en las fluorquinolonas confirma lo encontrado en otros estudios^{26,27,40} a excepción de los datos aportados por Alós et al¹¹ con cepas aisladas entre 1985 y 1995 y cuya sensibilidad a cipro-

floxacino fue del 92,4%. Sin embargo, hay que tener presente que *Staphylococcus* spp. puede hacerse resistente a fluorquinolonas a los 3 o 4 días de tratamiento a pesar de ser inicialmente sensible¹⁵; por tanto, no parecen antibióticos de elección en las ITU causadas por este patógeno. Cotrimoxazol es un antibiótico con buena actividad en *S. saprophyticus*; la resistencia obtenida en nuestras cepas (6%) es ligeramente superior a otros datos publicados en los que oscila entre 0 y 3,5%^{11,12,21,24,26,28,40}, pero con una disminución significativa (4,6%) en el período 2002-2006, consiguiéndose unos márgenes muy aceptables. Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como su tolerancia, bajo coste y elevada concentración urinaria, hacen que sea una excelente opción de tratamiento en estas infecciones urinarias.

Existe un amplio consenso en realizar tratamiento empírico, sin urocultivo previo, en mujeres jóvenes con ITU no complicada⁴¹, ya que mayoritariamente *Escherichia coli* es el agente causal; sin embargo, hay que tener presente que en caso de fracaso terapéutico, hay que realizar urocultivo, tener en mente el *S. saprophyticus* como agente etiológico y considerar las opciones de tratamiento según los datos obtenidos en este trabajo.

El conocimiento periódico y actualizado de los patrones de sensibilidad antimicrobiana de bacterias en procesos infecciosos de un área concreta ayuda en la elección de un tratamiento empírico eficaz, permite optimizar costes, evita la aparición de resistencias y contribuye, en definitiva, a hacer un uso más racional de los antibióticos.

Bibliografía

1. Wallmark G, Arremark I, Telander B. *Staphylococcus saprophyticus*: a frequent cause of acute urinary tract infection among female outpatients. *J Infect Dis*. 1978;138:791-7.
2. Hovellius B, Mardh PA. *Staphylococcus saprophyticus* as a common cause of urinary tract infections. *Rev Infect Dis*. 1984;6:328-37.
3. Abrahamsson K, Hansson S, Jodal U, Lincoln K. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr*. 1993;152:69-71.
4. Hovellius B, Colleen S, Mardh PA. Urinary tract infections in men caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Scand J Infect Dis*. 1984;16:37-41.
5. Pead L, Maskell R, Morris J. *Staphylococcus saprophyticus* as a urinary pathogen: a six year prospective survey. *Br Med J*. 1985;291:1157-9.
6. Garduno E, Márquez I, Beteta A, Said I, Blanco J, Pineda T. *Staphylococcus saprophyticus* causing native valve endocarditis. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:690-1.
7. Choi SH, Woo JH, Jeong JY, Kim NJ, Kim MN, Kim YS, Ryu J. Clinical significance of *Staphylococcus saprophyticus* identified on blood culture in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;56:337-9.
8. Parkkari M, Paivarinta H, Salminen L. The treatment of endophthalmitis after cataract surgery: review of 26 cases. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1995;11:349-59.
9. Rupp ME, Soper DE, Archer GL. Colonization of the female genital tract with *Staphylococcus saprophyticus*. *J Clin Microbiol*. 1992;30:2975-9.
10. Loulerge J, Pinon G, Laudat P, Audurier A. Fosfomicin resistance in *Staphylococcus saprophyticus* and other species of coagulase-negative staphylococci. *Ann Microbiol (Paris)*. 1984;135A:239-47.
11. Alós JI, Pérez B, García-Felipe G, Gómez-Garcés JL. Sensibilidad a 21 antimicrobianos de *Staphylococcus saprophyticus* aislados entre 1986 y 1995. *Rev Esp Quimioter*. 1997;10:61-4.
12. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:69-76.
13. Kunin CM. The concepts of "significant bacteriuria" and asymptomatic bacteriuria, clinical syndromes and the epidemiology of urinary tract infections. En: *Detection, prevention and management of urinary tract infections*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987. p. 57-124.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. 7th ed. Approved standard M7-A7. Wayne, PA; 2006.

15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: sixteenth informational supplement. Vol. 26, no. 3. M100-S16. Wayne, PA; 2006.
16. Janssen WD, Thakker-Varia S, Dubin DT, Weinstein MP. Prevalence of macrolides-lincosamides-streptogramin B resistance and *erm* gene classes among clinical strains of staphylococci and streptococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31:883-8.
17. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4740-4.
18. Hedman P, Ringertz O. Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*. A matched case control study. *J Infect*. 1991;23:145-53.
19. Latham RH, Running K, Stamm WE. Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *JAMA*. 1983;250:3063-6.
20. Colodner R, Ken-Dror S, Kavenshstock B, Chazan B, Raz R. Epidemiology and clinical characteristics of patients with *Staphylococcus saprophyticus* bacteriuria in Israel. *Infection*. 2006;34:278-81.
21. Schneider PF, Riley TV. *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections: epidemiological data from Western Australia. *Eur J Epidemiol*. 1996; 12:51-4.
22. Anderson JD, Clarke AM, Anderson ME, Isaac-Renton JL, McLoughlin MG. Urinary tract infections due to *Staphylococcus saprophyticus* biotype 3. *Can Med Assoc J*. 1981;124:415-8.
23. Jordan PA, Iravani A, Richard GA, Baer H. Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *J Infect Dis*. 1980;142:510-5.
24. Nicolle Le, Harding GK. Susceptibility of clinical isolates of *Staphylococcus saprophyticus* to fifteen commonly used antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22:895-6.
25. Price SB, Flournoy DJ. Comparison of antimicrobial susceptibility patterns among coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;21:436-40.
26. Fass RJ, Helsel VL, Barnishan J, Ayers LW. In vitro susceptibilities of four species of coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;30:545-52.
27. Andrews J, Ashby J, Jevons G, Marshall T, Lines N, Wise R. A comparison of antimicrobial resistance rates in Gram-positive pathogens isolated in the UK from October 1996 to January 1997 and October 1997 to January 1998. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:285-93.
28. Marrie TJ, Kwan C. Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus saprophyticus* and urethral staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982;22:395-7.
29. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2823-30.
30. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005;23:4-9.
31. Lorente Garín JA, Placer Santos J, Salvadó Costa M, Segura Álvarez C, Gelabert-Mas A. Evolución de la resistencia antibiótica en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. *Rev Clin Esp*. 2005;205:259-64.
32. Gupta K, Hooton T, Stamm W. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med*. 2001;135:41-50.
33. Stratton CW, Gelfand MS, Gerberding JL, Chambers HF. Characterization of mechanism of resistance to B-lactam antibiotics in methicillin-resistant strains of *Staphylococcus saprophyticus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:1780-2.
34. Hervás JA, López P, Serra S, Suau J, Benedí VP. Sepsis and meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus saprophyticus*. *Clin Microbiol Newsletter*. 1994;16:71-2.
35. Hussain Z, Stoakes L, Massey V, Diagre D, Fitzgerald VIVI, El Sayed S, Lannigan R. Correlation of oxacillin MIC with *mecA* gene carriage in coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol*. 2000;38:752-4.
36. Ramotar K, Woods W, Toye B. Oxacillin susceptibility testing of *Staphylococcus saprophyticus* using disk diffusion, agar dilution, broth microdilution and the Vitek GPS-105 car. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;40:203-5.
37. Higashide M, Kuroda M, Ohkawa S, Ohta T. Evaluation of cefoxitin disk diffusion test for the detection of *mecA*-positive methicillin-resistant *Staphylococcus saprophyticus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:500-4.
38. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: fifteenth informational supplement. Vol. 25, no. 2. M100-S15. Wayne, PA; 2005.
39. Swenson JM, Tenover FC; Cefoxitin disk study group. Results of disc diffusion testing with cefoxitin correlate with presence of *mec A* in *Staphylococcus* spp. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3818-23.
40. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Critchley I, Kelly LJ, Sahm DF. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:121-7.
41. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JH, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis*. 1999;29:745-58.