

6

ESTAFILOCOCOS Y ENTEROCOCOS: ¿AMENAZAS A LA SALUD PÚBLICA?

Epidemiología y mecanismos de resistencia a los antibióticos

Mauricio Luján Piedrahíta *

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos se está convirtiendo en un problema de salud emergente. Las especies de estafilococos y enterococos son microorganismos causantes de múltiples y frecuentes infecciones en el ser humano, principalmente a nivel nosocomial. El *Staphylococcus aureus* ha adquirido mecanismos de resistencia a la penicilina, a las penicilinas resistentes a las penicilinasas –metecilina- (SAMR), y recientemente, a la vancomicina (VISA). El enterococo es intrínsecamente resistente a gran variedad de agentes antimicrobianos y ha adquirido resistencia a betalactámicos, aminoglicósidos y glicopéptidos. Múltiples mecanismos explican la adquisición, desarrollo y diseminación de la resistencia. Existen en el momento pocas alternativas para tratar infecciones producidas por microorganismos resistentes y las medidas en el momento se deben dirigir al control del uso de antibióticos y prevención de la diseminación. Se realiza una revisión de la epidemiología, mecanismos de resistencia, opciones de tratamiento y medidas de control de estos microorganismos.

* Médico Universidad Pontificia Bolivariana, residente Medicina Interna Universidad Pontificia Bolivariana
Separatas: Calle 38 No. 77-18 Apto 601. Medellín, Colombia. S.A.
email: mlujan@bluehome.net

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*; Enterococcus; Resistencia a Medicamentos Microbianos; Resistencia a Penicilina; Resistencia a Vancomicina; Antibióticos/contraindicaciones.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is becoming an emerging health problem. Gram-positive cocci are bacteria which cause multiple and frequent infections in the human being, specially nosocomial level. *Staphylococcus aureus* has acquired resistance mechanisms to penicillins, methicillin (MRSA) and recently to vancomycin (VISA). *Enterococcus spp* is intrinsically resistant to a great variety of antimicrobial agents and it has acquired resistance to betalactamics, aminoglycosides and glycopeptides. Multiple mechanisms explain the acquisition, development and spread of resistance. At the moment there are a few alternatives to treat infections produced by resistant bacteria and the measurements should be directed to the control in the antibiotics use and infection control practice. This review attempts to point out the epidemiology, resistance mechanisms treatment options and prevention means of these microorganisms.

Key words: *Staphylococcus aureus*; Enterococcus; Vancomycin Resistance; Penicillin Resistance; Drug Resistance Microbial; Antibiotics/contraindications

Los antibióticos han sido uno de los más grandes aportes de la ciencia al control de las enfermedades infecciosas; con el desarrollo de éstos y el de las vacunas se llegó a pensar en la desaparición de las enfermedades infecciosas (1,2). Sin embargo, éstas continúan siendo una de las principales causas de morbimortalidad en el ámbito mundial, contribuyendo en 1998 al 30% de la morbilidad y al 24.8% de la mortalidad (3).

A la alta mortalidad causada por las enfermedades infecciosas, se añade la proliferación de aislamientos resistentes a los antimicrobianos. Aunque, desde un principio, se llamó la atención sobre el riesgo de utilización indiscriminada de estos compuestos, debido al reconocimiento de microorganismos resistentes (4,5), en la actualidad este problema está resurgiendo y extendiéndose más rápidamente que en décadas previas, hasta el punto de llegar a ser considerado como una seria amenaza a la salud pública (2,6).

El abuso en la utilización de antibióticos es uno de los principales factores responsables de la rápida emergencia y extensión de este problema; se estima que el 50% de los pacientes en instituciones hospitalarias los reciben (4) y que, en el 75% de los casos, su uso es de cuestionable valor terapéutico (6).

Los antibióticos no son utilizados solamente para la medicina humana; por el contrario, más de la mitad del total de la producción de antimicrobianos se utiliza en granjas animales, granjas de peces y en agricultura como tratamiento, profilaxis y para promover crecimiento; estos usos incrementan la presión selectiva sobre el

mundo microbiano y favorecen la aparición de resistencia (7,8).

Muchos de estos factores han contribuido a que la resistencia a los antibióticos por microorganismos como *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp* sea reportada en muchos países, con cifras cada vez más altas, y en muchos lugares donde no se había detectado se empiecen a reportar los primeros aislamientos resistentes a antibióticos considerados de reserva en el manejo de infecciones causadas por estas bacterias; por eso, la resistencia antimicrobiana, no sólo por parte de estas bacterias, es considerada como uno de los principales problemas emergentes por los Centros para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, en Estados Unidos (2).

Resistencia en *Staphylococcus aureus*

El *Staphylococcus aureus* constituye un importante patógeno para el hombre; es responsable de numerosas infecciones superficiales e invasoras graves, como artritis, endocarditis, osteomielitis, bronconeumonía, septicemia e infecciones mediadas por toxinas; todas ellas capaces de causar la muerte. Es el principal agente causal de infecciones nosocomiales en Estados Unidos (9).

Tiene como reservorio al ser humano, coloniza la piel y mucosas de individuos sanos; sus principales hábitats son la nasofaringe, especialmente las aletas nasales, las regiones axilar y perineal, lo que favorece su diseminación; aproximadamente la mitad de los colonizados en la nariz también portan el microorganismo en las manos (10). El estado de portador de *S. aureus* es más frecuente en el personal sa-

nitario y en pacientes con hospitalizaciones prolongadas, en comparación con la población general (11). Su presencia ha sido casi exclusivamente hospitalaria pero, en los últimos años, se ha detectado un aumento de la prevalencia en la comunidad, principalmente en casas de cuidado de niños y ancianos que han estado hospitalizados recientemente y/o han recibido antibióticos (12,13).

Inicialmente, fue posible controlar las infecciones por *S. aureus* con la penicilina G; a fines de la década del cincuenta, se reportó un 50% de resistencia a este antibiótico. En 1960 se introdujo la meticilina, un antibiótico betalactámico resistente a las penicilinasas y que resultó efectivo para el tratamiento de *S. aureus* resistente a la penicilina. En las últimas cuatro décadas, sin embargo, el estafilococo ha demostrado una importante propensión a desarrollar mecanismos de resistencia a los diferentes antibióticos y a difundirse en instituciones, pacientes y comunidades. Actualmente, la resistencia a penicilina y aminopenicilinas es una regla y más del 95% de los aislamientos no responden a este tratamiento (9).

EPIDEMIOLOGÍA

La diseminación inicial del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) ocurrió principalmente en Europa; la primera cepa resistente fue reportada en Reino Unido en 1961 y desde ese momento se viene observando un notorio incremento en la prevalencia en todo el mundo. En Europa, la resistencia se estima en 12.8% y ésta varía entre los países, desde menos del 1% en Escandinavia a mayor del 30% en España, Francia e Italia (14). En Esta-

dos Unidos se incrementó del 2.4% en 1975 al 29% en 1991, pero la incidencia varió de acuerdo con el número de camas de los hospitales, desde 14.9% en hospitales con menos de 200 camas a 38.3% en hospitales con más de 500 camas (12,13,15,16). En 1997 se reportó 24% de resistencia en Estados Unidos y 3% en Canadá (17). En Latinoamérica, la resistencia a la oxacilina en hospitales se ha informado en el 30-50% de los aislamientos de *S. aureus* (18).

En el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de la ciudad de Medellín, se observó un aumento de la resistencia a la oxacilina de 4% en 1986 a 28% en 1996 (12) y a 34% en 1997 (19); fenómeno similar al que se vive en otros hospitales universitarios del país; en el Hospital Universitario del Valle se reportó resistencia del 32% (12,19). En hospitales privados de Colombia se reportó resistencia de 7-8% a la oxacilina (19).

MECANISMOS DE RESISTENCIA DEL S. AUREUS

En el estafilococo, la resistencia a los betalactámicos se debe principalmente a dos mecanismos: producción de betalactamasas y modificaciones en las proteínas fijadoras de penicilinas (PBP).

La producción de betalactamasas (penicilinasas) está mediada por el gen *blaZ*, que confiere resistencia a penicilinas; estos aislamientos pueden ser tratados solamente con penicilinas resistentes a las penicilinasas, independientemente de sus CIM para este antibiótico (10).

La resistencia a penicilinas estables a penicilinasas, denominada resistencia a la meticilina, se debe a la expresión de alteraciones en las PBP 2a o PBP 2'. La PBP 2a es codificada en un fragmento adicional de ADN cromosomal, que contiene el gen estructural denominado *mecA*. El origen de este ADN adicional permanece aún sin entenderse (10).

La regulación de la expresión de la resistencia a la meticilina aún no está completamente definida. La expresión fenotípica de la resistencia a la meticilina varía no sólo entre diferentes aislamientos sino también dentro de un mismo aislamiento. Si todas las células dentro de un aislamiento expresan resistencia a meticilina, éstas se denominan "homogéneamente resistentes" y resultan con unas CIM altas. Si sólo algunas de las células expresan la resistencia, se denominan "heterogéneamente resistentes", y resultan con CIM más bajas (10,17). La heterorresistencia puede dificultar la detección de SAMR en el laboratorio; los medios de crecimiento, la temperatura, los suplementos y otros factores pueden afectar la expresión de la resistencia y necesitan ser optimizados para aumentar la detección de organismos resistentes (10,13). Se han desarrollado algunas técnicas moleculares para mejorar la detección del gen *mecA* (13).

El SAMR es resistente a todos los betalactámicos y, frecuentemente, resistente a aminoglicósidos, macrólidos, lincosaminas, tetraciclinas, sulfas y cloramfenicol (10,16). El antibiótico de elección para el tratamiento de infecciones por SAMR es la vancomicina (1,13) y otros glicopéptidos, como la teicoplanina.

Sin embargo han aparecido aislamientos con sensibilidad intermedia a la vancomicina (VISA) CIM 8-16 mcg/ml. El primero se reportó en mayo de 1996, en Japón, en un paciente de 4 meses de edad con infección de herida quirúrgica (20,21); en 1997 se reportaron los primeros dos casos en Estados Unidos, ambos en pacientes diabéticos mayores de 50 años, el primero en Michigan, en julio, un paciente con peritonitis sometido a diálisis peritoneal y el segundo en Nueva Jersey, en agosto, en un paciente con bacteremia (22,23). En enero de 1998 se reportó el tercer caso en EE.UU, en Nueva York, en un paciente sometido a diálisis crónica con bacteremia (24). Casos de VISA se han reportado también en otros países, como Hong Kong (25) y Francia (26). Ciertos factores comunes presentes en algunos de estos casos sugieren que modificaciones celulares fueron el resultado de una prolongada exposición a la vancomicina. Se sugiere que la bacteria ha desarrollado una vía de fijación a la vancomicina alterna, que fija el antibiótico lejos del sitio usual de acción (22,27). Las infecciones causadas por estos aislamientos dejan muy pocas opciones terapéuticas (28).

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Como antibióticos alternos para el tratamiento de SAMR y que pueden ser incluidos en el régimen terapéutico están rifampicina, trimetoprim-sulfa, ácido fusídico, fosfomicina, minociclina (10,13). La utilidad potencial de nuevos antibióticos, como las oxazolidinonas, estreptograminas y nuevos glicopéptidos, está siendo evaluada preclínica y clínicamente; sin embargo se

desconoce cuándo éstos nuevos antibióticos llegarán a ser herramientas terapéuticas para estas infecciones (10).

Múltiples factores predisponen a desarrollar infecciones por SAMR ; pacientes ancianos e inmunocomprometidos, en grandes hospitales de tercer nivel y/o en unidades de cuidados intensivos, con quemaduras, heridas quirúrgicas o líneas intravenosas, son los más afectados. Otros factores incluyen el uso previo de antibióticos, largas estancias de hospitalización, proximidad a un paciente infectado por SAMR y úlceras por decúbito (13,29). El SAMR se transmite de persona a persona, especialmente en manos de enfermeras y médicos, elementos ambientales y equipos (10,13,28,29).

La eliminación del SAMR en hospitales es difícil y costosa. Se han sugerido diferentes formas para controlar su diseminación, que son motivos de debates. Algunas medidas que se han propuesto son las siguientes: identificación y vigilancia de portadores, control del personal sanitario, aislamiento de los pacientes aun si sólo son portadores, lavado de manos, utilización de guantes, uso de antibióticos tópicos nasales (mupirocina, bacitracina, neomicina), baños con antibacterianos (clorhexidina, hexaclorofeno) y el uso de antibióticos vía oral (minociclina, rifampicina, etc.) (9,10,13).

ENTEROCOCO "PATÓGENO NOSOCOMIAL DE LOS 90"

En los últimos años se ha incrementado el interés por el enterococo. Este microorganismo, que había sido considerado como

un patógeno débil, se ha convertido en una importante causa de infecciones severas, principalmente de tipo nosocomial (28, 30, 31).

El enterococo es un habitante normal del intestino de casi todos los animales y del ser humano; el 20% de la población es también portadora en cavidad oral y tracto genital. Este microorganismo es anaerobio facultativo y tolera muy bien una gran variedad de condiciones de crecimiento, como temperaturas entre 10 y 45 grados, ambientes hipotónicos, hipertónicos, ácidos o alcalinos (32).

De las más de 14 especies de enterococo identificadas, el *E. faecalis* y *E. faecium* son los principales colonizadores y causantes de enfermedad en seres humanos; el 80% de las infecciones son causadas por el *E. faecalis*. Se han informado infecciones del tracto urinario, abdominales, piel y tejidos blandos, bacteremia y endocarditis principalmente; también se han reportado casos de meningitis en pacientes recién nacidos, infecciones biliares y hepáticas en pacientes con transplante de hígado y casos raros de osteomielitis e infecciones pulmonares (30,31,32,33).

Se estima que causa el 12% de las infecciones nosocomiales, siendo la segunda causa de estas infecciones en Estados Unidos (30,31), donde causa anualmente 110.000 casos de infección urinaria, 40.000 infecciones de herida quirúrgica, 25.000 casos de bacteremia y 1.100 casos de endocarditis (31). En 1997, el 9.6% de las bacteremias en Estados Unidos y el 8.3% en Canadá fueron causadas por *Enterococcus spp.* (17).

MECANISMOS DE RESISTENCIA DEL ENTEROCOCO

Los enterococos son intrínsecamente resistentes a varios antimicrobianos, como cefalosporinas, oxacilina, clindamicina, algunos aminoglicósidos, tetraciclinas, trimetoprim-sulfa. Este tipo de resistencia es una propiedad inherente de la bacteria, mediada cromosómicamente y normalmente no transferible (32,34). La resistencia intrínseca a los aminoglicósidos se debe a transporte deficiente a través de la membrana; la utilización de folatos exógenos le confiere resistencia al trimetoprim-sulfa. Existen especies como *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. flavescens*, raramente aisladas, que poseen resistencia natural a la vancomicina (34).

Ciertos antimicrobianos relativamente efectivos contra enterococo son penicilina G, ampicilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina y glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina) (13). El tratamiento recomendado ha sido la combinación sinérgica de betalactámicos (ampicilina, penicilina G) con un aminoglicósido, usualmente gentamicina o la utilización de glicopéptidos más aminoglicósidos. La terapia sinérgica facilita el transporte y acción de los aminoglicósidos, debido a la actividad de los betalactámicos sobre la membrana celular (13,30).

Durante las últimas dos décadas, el enterococo ha adquirido altos niveles de resistencia a los aminoglicósidos, betalactámicos y vancomicina. Este microorganismo adquiere resistencia a través del intercambio de genes por tres mecanismos principales: plásmidos que responden a feromonas, transposones conjugativos o plásmidos de

amplio rango de huéspedes (32); los últimos dos mecanismos pueden explicar la transferencia de resistencia entre diferentes especies bacterianas (32,33).

La resistencia adquirida a los aminoglicósidos se reportó por primera vez en 1979 (32). El enterococo adquiere resistencia a los aminoglicósidos por tres diferentes mecanismos : mutación en el sitio de unión a nivel ribosomal (principalmente para estreptomomicina), interferencia con el transporte del antibiótico y detoxificación enzimática del antibiótico. Los dos primeros se deben a mutaciones cromosomales, mientras que el tercero está mediado por plásmidos y es el principal mecanismo de resistencia (34). CIM mayores de 2000 mcg/ml predicen resistencia al tratamiento combinado con betalactámicos (33). Altos niveles de resistencia a los aminoglicósidos, mayores del 20% han sido reportados en varias partes del mundo, pero las cifras varían entre los diferentes tipos de hospitales (16,30,34), en Estados Unidos en 1997 se reportó 34% de resistencia a gentamicina y en el Canadá 52% (17).

La resistencia adquirida a los betalactámicos se debe a la producción de betalactamasas o al aumento en la producción de PBP (30). El primer aislamiento informado como productor de betalactamasas ocurrió en 1981, en una cepa de *E. faecalis* en Estados Unidos; posteriormente se reportaron nuevos aislamientos en este mismo país, Líbano, Canadá y Argentina. Sin embargo estos aislamientos son raros y permanecen confinados a ciertos hospitales de dichos países (30,32,33,34). Este tipo de resistencia está generalmente mediada por plásmidos y ligada a altos niveles de resistencia a gentamicina. Las betalactamasas del

enterococo son altamente homólogas a las codificadas por el gen *blaZ* del *S. aureus*. (33,34). Estos aislamientos no son los responsables del incremento mundial de la resistencia a la penicilina (34).

El incremento de resistencia a la penicilina reportado en enterococo se debe a la expansión de aislamientos, principalmente *E. faecium*, resistentes a la penicilina pero que no produce betalactamasas (30,34); el mecanismo involucrado en este tipo de resistencia es la modificación de las PBP y la sobreproducción de una baja afinidad por los betalactámicos. En Estados Unidos se reportó 12%-26% de resistencia a la ampicilina y 17%-28% a la penicilina (16,17).

Resistencia del enterococo a la vancomicina:

Los antibióticos glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina) inhiben la síntesis de peptidoglicanos y son utilizados para tratar infecciones severas por bacterias gram positivas. Estos antibióticos forman complejos con el residuo carboxiterminal D-alanina (D-Ala) de los precursores de los peptidoglicanos y previenen su incorporación dentro de la pared (35).

La presencia de enterococo resistente a la vancomina (VRE) fue informada por primera vez en Europa en 1988; desde entonces el número de casos han aumentado globalmente, principalmente en los últimos años. En Estados Unidos se reportó por primera vez en 1989, en 1993 la prevalencia fue de 13.6% (13) y de 18% en 1997 (17).

A finales de 1996 se informó por primera vez en el Brasil y posteriormente en la Argentina (36); múltiples casos se han infor-

mado en varios países latinoamericanos (18). En Colombia se reportaron cuatro casos de VRE en 1997, en una institución de tercer nivel en Santafé de Bogotá, dos *E. faecalis* con sensibilidad intermedia y dos *E. faecium* resistentes (19). En julio de 1998 fueron reportados los primeros casos de *E. faecium* resistentes a los glicopéptidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de la ciudad de Medellín (37).

Existen múltiples genes comprometidos en la generación de resistencia; se han descrito tres fenotipos de resistencia a la vancomicina (tipos A,B,C) ; un cuarto tipo (D) se ha reportado en EE.UU recientemente, en un aislamiento de *E. faecium*.

El tipo VanA comprende aislamientos altamente resistentes a la vancomicina y moderada o altamente resistentes a la teicoplanina; la resistencia está frecuentemente mediada por plásmidos o transposones y es inducible, es decir, que la exposición de la bacteria a la vancomicina resulta en la inducción de la síntesis de proteínas que confieren resistencia. El fenotipo VanB se asocia a resistencia moderada o alta a la vancomicina, sin resistencia a la teicoplanina, la cual es también adquirida y transmisible. El fenotipo VanC es una propiedad inherente de *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. flavescens* y confiere bajo nivel de resistencia a vancomicina ; estos enterococos son sensibles a teicoplanina. El fenotipo VanD, descrito recientemente en Estados Unidos, presentó resistencia a altos niveles de vancomicina (CIM mayo igual 64mcg/ml) y a bajos niveles de teicoplanina (4 mcg/ml) (33).

El VRE produce enzimas que modifican el residuo carboxiterminal D-Ala del precursor de peptidoglicano al cual se fija el antibiótico. Nuevas deshidrogenasas (VanH) y ligasas (VanA) sintetizan precursores con extremos D-lactato; otras enzimas (VanX) hidrolizan concomitantemente los extremos D-Ala restantes para remover los posibles objetivos de los glicopéptidos (13,33,35). Existen además proteínas accesorias, no necesarias para la resistencia, pero que aumentan los niveles de la misma a la vancomicina (VanY) y a la teicoplanina (VanZ) (35).

La vancomicina y otros glicopéptidos, como la avoparcina, son utilizados, además, como promotores de crecimiento en animales (principalmente en Europa); la excreción de aislamientos resistentes contamina los alimentos, convirtiéndolos en riesgo evidente para la transmisión (1,29). Aunque no existe evidencia definitiva de transferencia de resistencia de aislamientos animales a humanos, el uso de avoparcina podría aumentar el reservorio de genes de resistencia (33,35).

Los factores de riesgo para desarrollar infección por VRE, incluyen largas estadías en hospitales, enfermedades de base severas, inmunosupresión, cirugía abdominal o cardiotorácica reciente, insuficiencia renal, sondas urinarias o catéteres venosos centrales, tratamiento con múltiples antibióticos (aminoglicósidos, metronidazol, ciprofloxacina, clindamicina, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam) o tratamiento previo con vancomicina (13,32).

IMPLICACIONES CLÍNICAS

No existen al momento antibióticos espe-

cíficos disponibles para el tratamiento de infecciones por enterococo multirresistente; han sido utilizadas las combinaciones de penicilina con vancomicina, ciprofloxacina con ampicilina o novobiocina con doxiciclina, entre otras, pero los resultados pueden ser imprevisibles. Nuevos antibióticos promisorios, en investigación, incluyen nuevas fluoroquinolonas, estreptograminas, oxazolidinonas, glicopéptidos semisintéticos y gliciclinas. La clinafloxacina y el quinupristín/dalfopristín (*Synercid*) son alternativas prometedoras que han mostrado buena actividad in-vitro (32).

Una vez establecido en el ámbito hospitalario el VRE, es difícil de eliminar. La contaminación fecal es adquirida en el hospital y puede ser fuente de infección subsecuente; el VRE puede extenderse de paciente a paciente por las manos del personal sanitario, superficies ambientales contaminadas, equipos de cuidado de pacientes (13,28). Para la prevención es importante la búsqueda y rápido reporte de VRE entre los aislamientos clínicos, vigilancia activa de VRE en las unidades de cuidados intensivos, aislamiento de los contactos para disminuir la transmisión persona a persona, restricción en el uso de vancomicina (principalmente vía oral) y de cefalosporinas de tercera generación (30,32).

El enterococo se presenta ahora como uno de los mayores patógenos nosocomiales cuya severidad se debe en parte a su resistencia a múltiples antibióticos, lo que le permite sobrevivir y, por ende, infectar pacientes. Gracias a su propensión para adquirir nuevos rasgos, tales como alto nivel de resistencia a gentamicina, penicilina, vancomicina, este microorganismo conti-

núa creando nuevos problemas y dilemas terapéuticos. Su habilidad para transferir algunos de sus plásmidos a estreptococos y estafilococos implica una posible extensión de resistencia a penicilina y vancomicina (33).

REFERENCIAS

1. McCormick JB. Epidemiology of emerging/re-emerging antimicrobial-resistant bacterial pathogens. *Current Opinion in Microbiology* 1998; 1:125-129.
2. Hughes JM, Tenover FC. Approaches to Limiting Emergence of Antimicrobial Resistance in Bacteria in Human Populations. *Clin Inf Dis* 1997; 24(Suppl. 1) :S131-135.
3. WHO. World Health Report . Geneva. 1999
4. Ministerio de Salud - INS. Editorial Vigilancia por el laboratorio de patógenos resistentes a los antibióticos. *IQEN* 1998; 3(18):249-250.
5. Medeiros AA. Evolution and Dissemination of B-Lactamases Accelerated by Generation of B-Lactam Antibiotics. *Clin Inf Dis* 1997; 24(Suppl 1): S19-45.
6. Wise R, Hart T, Cars O, et al. Antimicrobial resistance Is a major threat to public health (editorial). *BMJ*. 1998; 317:609-610.
7. WHO. Resistance to antimicrobial agents. *Weekly Epidemiological Record*. WHO. 1997; 72: 333-336.
8. Helmuth R, Protz D. How to Modify Conditions Limiting Resistance in Bacteria in Animals and Other Reservoirs. *Clin Inf Dis* 1997 ; 24(Suppl. 1) :S136-138
9. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, et al. The economic impact of *Staphylococcus aureus* Infection in New York City Hospitals. *Emerg Inf Dis* 1999; 5: 9-17
10. Peters G, Becker K. Epidemiology, Control and Treatment of Methicilin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 1996; 52 Suppl 2:50-54
11. Cifuentes M, Prado V, Ojeda A. Prevalencia de portación de *Staphylococcus aureus* y *S. Aureus* metilino resistente en estudiantes de medicina y población general. *Rev Chilena de Infectología* 1998;15(3):161-169
12. Vélez LA. Epidemiología molecular de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilino. En: Tópicos de Infectología. 1a ed. Jaime Carmona Fonseca Ed. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. p.p. 107-116
13. Jacoby GA. Antimicrobial-Resistant pathogens in the 1990S. *Annu Rev Med* 1996; 47:169-179.
14. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, et al. Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(1):50-55
15. Ayliffe G.A. The Progressive Intercontinental spread of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Inf Dis* 1997; 24(Suppl 1):s74-79
16. Cormican MG, Jones RN. Emerging Resistance to Antimicrobial Agents in Gram-Positive Bacteria Enterococci, Staphylococci and Nonpneumococcal Streptococci. *Drugs* 1996; 51 Suppl. 1:6-12
17. Pfaller MA, Jones RN, Doern G, et al. Bacterial Pathogens Isolated from Patients with Bloodstream Infection: Frecuencies of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility Patterns from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Ag Chem* 1998; 42:1762-1770.
18. Guzman-Blanco M, Casellas JM, Sader HS. Emerging and Re-emerging Diseases in Latin America. *Inf Dis Clin North Am* 2000; 14: 67-81.
19. Robledo C, Robledo J. Panorama de la resistencia a los antibióticos en Colombia. *Rev Panamericana de Infectología* 1999; Vol 3. Suppl 1. S26-S32.
20. Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med* 1998; 104:5A 7S-10S

21. Anonymous. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin -Japan 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46:27 624-626
22. Anonymous. Staphylococcus aureus with Reduced Susceptibility to Vancomycin - United States, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46 :33 765-766
23. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus Working Group. NEJM 1999; 340:493-501
24. Rotun SS, McMath V, Schoonmaker DJ, et al. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to Vancomycin Isolated from a patient with fatal bacteremia. Emerg Inf Dis 1999; 5: 147-149
25. McManus J. Vancomycin resistant staphylococcus reported in Hong Kong. BMJ 1999; 318:626
26. Ploy MC, Grélaud C, Martin C, et al. First Clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital (letter). Lancet 1998; 351:1210-1212
27. Gottlieb S. Staphylococcus resistant to vancomycin emerges. BMJ 1999; 318:557
28. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. BMJ 1998; 317:652-654
29. Gopal G. Risk Factors for the Spread of Antibiotic-Resistant Bacteria. Drugs 1998; 55(3):323-330
30. Leclercq R. Epidemiology and Control of Multiresistant Enterococci. Drugs 1996 ; 52 Suppl. 2 :47-49
31. Joshi N, Milfred D, Caputo G. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review. Inf Dis Clinic Prac 1996; 5:528-537
32. Huycke MM, Sahm DE, Gilmore MS. Multiple-Drug Resistant Enterococci : The Nature of the Problem and an Agenda for the Future. Emerg Inf Dis 1998; 4: 239-249
33. Murray BE. Diversity among Multidrug-Resistant Enterococci. Emerg Inf Dis 1998; 4: 37-47
34. Leclercq R. Enterococci Acquire New Kinds of Resistance. Clin Inf Dis 1997; 24(Suppl. 1) :S80-84
35. Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Glicopeptide resistance in enterococci. Trends in Microbiology 1996; 4: 401-407.
36. Sader HS. Vancomycin-resistant enterococci has finally arrived in South America. API Micro News 1998; 1: 1.
37. Ospina S, Robledo J, Gomez CI, Mejia GI, Serna L. Enterococo Resistente a la Vancomicina en un Hospital Universitario. Descripción de los primeros casos y discusión. Acta Médica Colombiana 1999; 24: 30-34.