

Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes

Fernando Chaves Sánchez, Maria Daskalaki y Joaquín R. Otero

Servicio de Microbiología. Hospital Doce de Octubre. Madrid. España.

Durante estos últimos años hemos asistido a un incremento significativo de la resistencia de los microorganismos grampositivos, con un impacto epidemiológico y clínico importante en la práctica diaria. Mientras que en los hospitales españoles la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se mantiene en unos valores elevados (alrededor del 25%), en la comunidad están emergiendo nuevas cepas de SARM en pacientes sin factores de riesgo, a menudo productoras de toxinas como la leucocidina de Pantón-Valentine. Por otra parte, los estafilococos coagulasa-negativos (ECN) están implicados en una gran variedad de infecciones hospitalarias y su resistencia a los antimicrobianos es globalmente superior (p. ej., > 60% a la meticilina) y de más rápida adquisición, en general, que la de *S. aureus*. Destaca un tercer grupo de microorganismos, *Enterococcus* sp., por el incremento significativo de la resistencia a ampicilina en *E. faecium* (el 75% en 2006), y por la emergencia de resistencia a la vancomicina, principalmente en *E. faecium* (el 3,9% en 2006). Los estudios revisados en este artículo muestran los cambios epidemiológicos experimentados recientemente y la emergencia y diseminación de cepas multirresistentes. Esta diseminación se está produciendo dentro de los hospitales, entre hospitales y centros sociosanitarios, dentro la propia comunidad, e incluso entre países y continentes. Por otra parte, la existencia de un reservorio nosocomial de genes de resistencia, en algunos casos potencialmente transmisibles mediante transferencia horizontal, puede contribuir a agravar el problema de la resistencia y a restringir las opciones terapéuticas.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*. Estafilococo coagulasa-negativo. Enterococo resistente a vancomicina. Epidemiología. Resistencia

Epidemiology of multiresistant Gram-positive infections

In the last few years, there has been a significant increase in resistance among Gram-positive microorganisms, with a marked epidemiological and clinical impact in daily clinical practice. While the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Spanish hospitals remains high (approximately 25%), in the community new MRSA strains are emerging in patients without risk factors, often producing toxins such as Pantón-Valentine leucocidin. In addition, coagulase-negative staphylococci (CNS) are involved in a wide variety of hospital infections and their resistance to antimicrobial agents is higher (e.g. > 60% to methicillin) and more rapidly acquired, in general, than that of *S. aureus*. The third group of microorganisms, *Enterococcus* sp. are notable for the significant increase in ampicillin resistance in *E. faecium* (75% in 2006), and for the emergence of vancomycin resistance, mainly in *E. faecium* (3.9% in 2006). The studies reviewed in the present article show the recent epidemiological changes that have taken place and the emergence and dissemination of multiresistant strains. This dissemination is being produced within hospitals, among hospitals and nursing homes, within the community, and even among countries and continents. Moreover, the existence of a nosocomial reservoir of resistance genes, in some cases potentially transmissible through horizontal transfer, could contribute to exacerbating the problem of resistance and to restricting therapeutic options.

Key words: *Staphylococcus aureus*. Coagulase-negative staphylococci. Vancomycin-resistant *Enterococcus*. Epidemiology. Resistance.

Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Introducción

La primera cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se describió en 1961, pocos meses después del inicio de la utilización clínica del antibiótico¹. A partir de 1967 comenzó a ser ocasionalmente notificada en Europa, Australia e India². El primer caso de infección producida por una cepa de SARM en España se publicó en 1981³. En la década de 1980 se hizo evidente, además, la frecuencia de la resistencia cruzada con la gentamicina

Correspondencia: Dr. J.R. Otero.
Servicio de Microbiología. Hospital Doce de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
E-mail: jrotero.hdoc@salud.madrid.org

Financiado en parte por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III-FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008) y por la Fundación Mutua Madrileña.

na². Desde entonces se generalizó la comunicación de brotes de infección por este patógeno en muchos hospitales de diferentes partes del mundo, incluidos los españoles^{4,5}.

El incremento de la resistencia a la meticilina de *S. aureus*, que en principio implica resistencia a todos los betalactámicos y carbapenemas, dio lugar a un mayor consumo de otros antibióticos, sobre todo glucopéptidos. En mayo de 1996 se aisló en Japón una cepa de SARM con sensibilidad reducida a la vancomicina (concentración mínima inhibitoria [CMI] = 8 mg/l)⁶ y, posteriormente, se comunicaron aislamientos con las mismas características en otros países⁷. Por último, en 2002 se detectó en Estados Unidos la primera cepa de SARM con elevada resistencia (CMI > 32 mg/l) que había adquirido un gen *vanA* idéntico al de enterococo⁸.

Resistencia a la meticilina: origen y evolución

El gen *mecA* es el causante de la resistencia. Este gen, que codifica una proteína (PBP2a) con baja afinidad por los antibióticos betalactámicos, forma parte de un elemento móvil localizado dentro de un islote genómico conocido como Staphylococcal Chromosomal Cassette mec (SCCmec)⁹.

Hasta el momento se han descrito 5 tipos de SCCmec (tipos I-V) (tabla 1), que se integran en el cromosoma al final del extremo 3' del *orfX*, localizado cerca del origen de replicación del genoma de *S. aureus*¹⁰. Los tipos I, IV y V codifican sólo la resistencia a betalactámicos, mientras que los tipos II y III codifican también la resistencia a otros antibióticos mediante genes integrados dentro de plásmidos, como pUB110, pI258 y pT181, o de transposones, como Tn554^{11,12}. Además de los genes de resistencia que se encuentran en SCCmec, *S. aureus* puede disponer de otros integrados en diferentes sitios del cromosoma o en plásmidos. Dentro de SCCmec también se encuentran secuencias de inserción y otros genes que regulan la transcripción de *mecA*¹³⁻¹⁵. Para la integración y la escisión del cromosoma, los elementos SCCmec disponen de los genes *ccr* que codifican recombinasas responsables de la regulación de estos movimientos^{13,16-19}.

En cuanto al origen de SCCmec, no está del todo claro. Se cree que puede haber sido transferido a *S. aureus* desde cepas de estafilococos coagulasa-negativo (ECN). Esta hipótesis se apoya en diferentes investigaciones. Por ejemplo, *Staphylococcus sciuri*, especie encontrada en animales, es portador de un gen homólogo de *mecA* (un 88% de similitud en la secuencia de aminoácidos) y podría ser el precursor del gen *mecA* de las cepas patógenas de SARM^{20,21}. Además, los diferentes tipos de SCCmec (I a V) han sido encontrados también en cepas de ECN²², en algu-

nos casos mucho antes de ser detectados en *S. aureus*¹⁵. Por otra parte, la transferencia horizontal *in vivo* del gen *mecA* desde una cepa de *Staphylococcus epidermidis* a una cepa de *S. aureus* ha sido ya demostrada²¹.

Prevalencia global de SARM

Según los datos del sistema de vigilancia europeo de la resistencia a los antimicrobianos (EARSS: www.earss.rivm.nl) correspondientes al año 2005, que incluyó 27.095 aislamientos clínicos de *S. aureus* procedentes de 30 países europeos, se pueden distinguir 3 grupos de países según la frecuencia de resistencia. Primero, un grupo de 7 con una resistencia baja a la meticilina (< 3%), que corresponde a países del norte de Europa. Aunque todos ellos presentan tasas bajas de resistencia, es evidente la tendencia ascendente que se observa en algunos de ellos (Holanda, Dinamarca y Finlandia). El segundo grupo corresponde a los países de la Europa central, con una prevalencia de SARM que oscila entre el 10 y el 25%. En el tercer grupo se incluyen los países del sur de Europa (Francia, Italia, Grecia, Portugal y España) y otros como el Reino Unido e Irlanda, cuya prevalencia se sitúa entre el 25 y el 50%. En Estados Unidos se describen porcentajes de resistencia superiores. Según el estudio SCOPE²³, la proporción global de SARM en hemocultivo en Estados Unidos alcanzó en el año 2001 el 57%. Por otra parte, datos referidos a pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) de Estados Unidos señalaban una proporción de SARM del 60%²⁴. En cuanto a la situación general en los hospitales españoles, cabe destacar un incremento continuo de la prevalencia de las cepas SARM, desde el 1,5% en 1986 al 31,2% en 2002²⁵. Desde entonces se ha alcanzado una situación endémica, con una frecuencia que oscila entre el 23 y el 28% (EARSS: www.earss.rivm.nl).

SARM hospitalario (SARM-H)

SARM es uno de los principales patógenos nosocomiales y una causa frecuente de bacteriemia²⁶⁻²⁹. Aunque la emergencia de la resistencia se detectó apenas iniciado el uso clínico de la meticilina, fue hacia finales de la década de 1960 cuando se describieron los primeros brotes epidémicos en diferentes hospitales de todo el mundo y se observó una aceleración de su diseminación global³⁰⁻³⁴. Lo más característico de SARM ha sido, desde entonces, su gran capacidad para incorporar genes de resistencia, convirtiéndose en un ejemplo de microorganismo difícil de tratar³⁵. Dentro de los hospitales, sólo un limitado número de clones de SARM causa la mayoría de las infecciones y/o colonizaciones^{27,36}. En España, hasta 1996, el llamado

TABLA 1. Características de los tipos de SCCmec encontrados en *S. aureus*

Tipos	Tamaño	Genes de resistencia	Presencia de plásmidos y transposones	Tipos de complejos <i>ccr</i>	Tipos de complejos <i>mec</i>
I	34,3 kb	No ^a	No ^a	<i>ccrA1</i> y <i>ccrB1</i>	B
II	53 kb	<i>ant(4')</i> , <i>ermA</i>	pUB110, Tn554	<i>ccrA2</i> y <i>ccrB2</i>	A
III	66,9 kb	<i>ermA</i> , <i>tet(K)</i> <i>blaZ</i>	Tn554, pT181, pI258,	<i>ccrA3</i> y <i>ccrB3</i>	A
IV	20-24,3 kb	No ^a	No ^b	<i>ccrA2</i> y <i>ccrB2</i>	B
V	28 kb	No	No	<i>ccrC</i>	C

^aHay numerosas excepciones con cepas que albergan elementos móviles (plásmidos y/o transposones) que contienen genes codificantes de resistencia (p. ej., el plásmido pUB110 que contiene el gen *ant4* que codifica resistencia a aminoglucósidos en SCCmec-IA; el transposon Tn4001 que contiene la enzima bifuncional *aacA-aphD* en SCCmec-IVc, etc.).

«clon Ibérico» (ST247-MRSA-I) era el más frecuente en los hospitales^{36,37}, pero entre 1996 y 2002 su prevalencia se redujo desde el 40 hasta el 10%³⁸. En los últimos años, otras cepas epidémicas, como por ejemplo ST125-MRSA-IV, están emergiendo y progresando, aunque hay cierta diversidad clonal entre las distintas áreas geográficas del país. Así, en las Islas Canarias parece predominar la cepa epidémica británica EMRSA-16 (ST36-MRSA-II)^{39,40}, mientras que en las Islas Baleares se ha detectado una elevada prevalencia del clon EMRSA-15 (ST22-MRSA-IV), que a su vez es uno de los más comunes en los hospitales del Reino Unido⁴¹. Estas diferencias entre zonas del país pueden relacionarse, al menos en parte, con el turismo masivo procedente de países europeos.

SARM sociosanitario

Cada vez son más frecuentes las instituciones o centros sociosanitarios que, de forma transitoria o permanente, ofrecen tratamientos rehabilitadores o paliativos a ancianos institucionalizados. Las infecciones en estos pacientes, especialmente vulnerables por diversas razones, constituyen una de las primeras causas de morbimortalidad⁴²⁻⁴⁴. Por otra parte, el flujo de pacientes desde el hospital hacia los centros sociosanitarios, y viceversa, contribuye a la diseminación de microorganismos multirresistentes y a la creación de un importante reservorio^{42,45}.

La presencia de SARM en uno de estos centros se detectó por primera vez en 1970 y fue el origen de un brote epidémico cuando el paciente fue posteriormente hospitalizado⁴⁶. Desde entonces, el número de casos en este tipo de instituciones ha aumentado de forma vertiginosa⁴². En un estudio reciente realizado en Bélgica sobre 3.000 residentes de 24 centros se estimó una prevalencia de colonización por SARM del 4,7%⁴³. Estos datos son similares a los publicados en países como el Reino Unido⁴⁷ y superiores al 1,1% publicado en Alemania⁴⁴. En España se desconoce en gran medida la verdadera dimensión de las infecciones y/o colonizaciones por SARM en centros residenciales y de media-larga estancia.

SARM adquirido en la comunidad (SARM-AC)

Hasta la década de 1990, la mayoría de las infecciones por SARM estaba confinada al medio hospitalario. Hasta entonces, las infecciones por SARM a las que se atribuía un origen comunitario se restringían a pacientes con contacto frecuente con el hospital, a residentes en centros sociosanitarios de larga estancia y a usuarios de drogas por vía parenteral⁴⁸. En el año 1993 se detectaron en Australia cepas de SARM causantes de infecciones en aborígenes que habitaban en comunidades lejanas y que no habían sido previamente hospitalizados. Estas cepas fueron caracterizadas mediante electroforesis en campo pulsado y se pudo demostrar la emergencia de un nuevo tipo de cepas de SARM, completamente distintas de las aisladas en los hospitales hasta esa fecha⁴⁹. A continuación, en 1999, la notificación en Estados Unidos de 4 casos en niños que fallecieron con infecciones graves por SARM adquirido en la comunidad alertó sobre la emergencia y la gravedad del SARM-AC⁵⁰. A partir de estas fechas se ha producido una explosión en el número de publicaciones que notifican un incremento de SARM-AC en pacientes sin factores de riesgo conocidos y que no tienen ninguna relación con el sistema sanitario. Este incremento se ha observado en di-

ferentes países y áreas geográficas⁵¹⁻⁵³, y algunos estudios han señalado que es particularmente importante en la población pediátrica⁵⁴⁻⁵⁷.

Características de las cepas SARM-AC

Las cepas SARM-AC tienen unas características muy específicas (fig. 1). En primer lugar, suelen ser resistentes sólo a los betalactámicos, mientras que las cepas de SARM relacionadas con el hospital tienden a ser multirresistentes. Este hecho es importante ya que, al menos por ahora, permite establecer la sospecha de SARM-AC. Sin embargo, también se ha observado SARM-AC con resistencia adicional a la eritromicina, aunque suelen ser sensibles a clindamicina, cotrimoxazol y otros antibióticos⁵⁸. En segundo lugar, las cepas de SARM-AC son genotípicamente diferentes a las aisladas en el medio hospitalario. En tercer lugar, las cepas de SARM-AC son portadoras del tipo IV o V de SSCmec^{59,60}, mientras que las cepas relacionadas con el hospital suelen contener el tipo I, II o III⁶¹. Finalmente, una característica adicional de las cepas de SARM-AC es que son con frecuencia portadoras de factores de virulencia, en particular la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV)⁶¹. Se trata de una toxina citolítica compuesta por dos subunidades proteínicas (F y S), que son sintetizadas de manera independiente pero actúan de forma sinérgica sobre las membranas de las células fagocíticas, provocando cambios estructurales, formación de poros y aumento de la permeabilidad^{51,62}. La presencia de la LPV en las cepas de SARM-AC es un factor de virulencia asociado con diferentes tipos de infecciones, en particular, infecciones de la piel y las partes blandas (celulitis, abscesos cutáneos y forúnculos) y neumonía necrosante^{51,63}. En estos cuadros clínicos, la LPV puede desempeñar un papel muy importante en la patogenia, al contribuir a la necrosis tisular y la formación de abscesos. En estudios realizados en modelos animales se ha confirmado el papel de la LPV como factor de virulencia en la neumonía necrosante⁶⁴. Por otra parte, aunque se ha observado una asociación entre los cuadros graves y la infección por cepas productoras de LPV, hay cierta controversia respecto a la confirmación de lo observado en el modelo animal⁶⁵. La aparente discrepancia puede relacionarse con los diferentes modelos experimentales y cepas productoras de LPV utilizados. Las concentraciones subinhibitorias de algunos antibióticos parecen influir de manera positiva (oxacilina) o negativa (clindamicina, linezolid y ácido fusídico) sobre la expresión de la toxina LPV, lo que podría tener implicaciones terapéuticas⁶⁶.

Prevalencia de SARM en la comunidad y controversia en su definición

Si consideramos el flujo continuo de cepas SARM del hospital a la comunidad, y viceversa (fig. 1), no resulta fácil conocer la prevalencia real del SARM-AC y distinguirla de la de SARM-H. En estudios recientes se ha comunicado la introducción y diseminación de auténticas cepas de SARM-AC en los hospitales, lo que ha provocado infecciones nosocomiales⁶⁷.

En cuanto a los pacientes infectados/colonizados por SARM, se pueden distinguir 3 grupos desde el punto de vista clínico-epidemiológico (fig. 1): a) pacientes con infección/colonización adquirida en el hospital: no hay evidencia de infección/colonización en el momento del ingre-

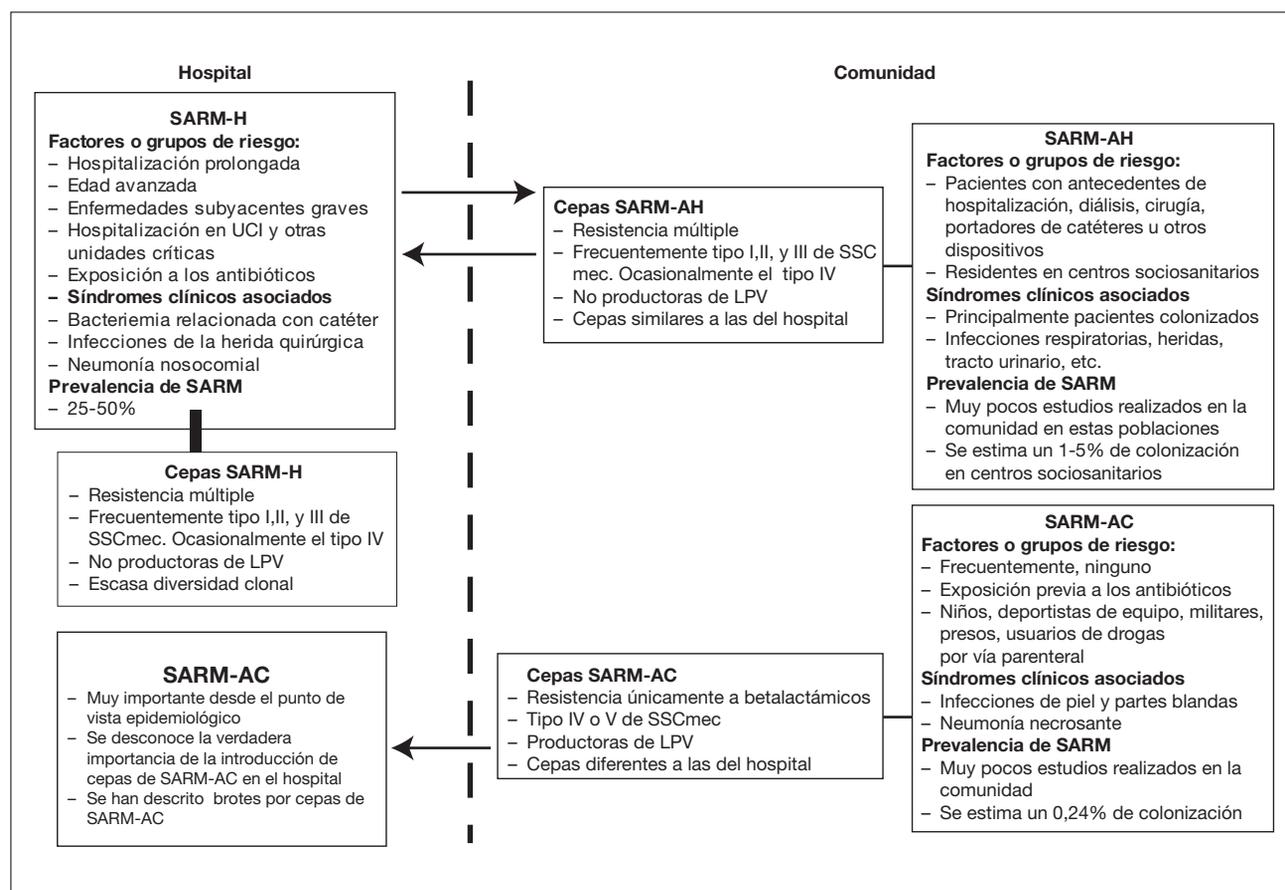


Figura 1. Epidemiología de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en el hospital y la comunidad.

LVP: leucocidina de Pantón-Valentine; SARM-AC: SARM adquirido en la comunidad; SARM-AH: SARM asociado al hospital; SARM-H: SARM adquirido en el hospital; SSCmec: Staphylococcal Chromosomal Cassette mec; UCI: unidad de cuidado intensivos.

so y aislamiento de SAMR después de las primeras 48-72 h de hospitalización (SARM-H); b) pacientes con infección/colonización por SARM de comienzo en la comunidad y con factores de riesgo relacionados con el hospital (SARM-AH), y c) pacientes con infección/colonización por SARM de comienzo comunitario y sin factores de riesgo (SARM-AC). La propuesta de definición de SARM-AC se ajustaría a esta última: cepas aisladas de pacientes de la comunidad o dentro de las primeras 48 h del ingreso hospitalario, en pacientes sin historia de infección/colonización por SARM, sin antecedentes en el último año de hospitalización o ingreso en un centro sociosanitario de larga estancia, diálisis, cirugía y, además, no portadores de catéter vascular permanente o algún dispositivo médico que pueda romper la barrera de la piel^{58,68,69}. Debido a las dificultades para establecer el origen comunitario u hospitalario de SARM de acuerdo únicamente con los datos epidemiológicos o los patrones de resistencia a los antibióticos⁷⁰, algunos autores proponen una definición basada en datos de epidemiología molecular que pueden ser más fiables, ya que tanto la tipificación SCCmec como los árboles filogenéticos de esas cepas las clasifican en linajes diferentes de los de las cepas hospitalarias^{59,71,72}. Esto, que originalmente parecía indiscutible, lo es menos con respecto al tipo IV de SSCmec, que cada vez con

más frecuencia se detecta también en pacientes hospitalizados³⁸.

Se dispone de pocos estudios en los que se determine claramente la prevalencia de colonización por SARM-AC y su impacto en el hospital⁶⁸. En un estudio realizado en Portugal se determinó una prevalencia en la población infantil y adulta del 0,2%⁷³. Por otra parte, en un estudio poblacional realizado en Estados Unidos durante 2001-2002 se demostró una incidencia anual de infección por SARM-AC en la población general entre 18 y 25,7 casos por 100.000 habitantes, significativamente más alta en niños menores de 2 años y con un 31% de casos que requirieron hospitalización⁷⁴.

Diseminación de cepas de SARM-AC

Las cepas de SARM-AC han sido, hasta ahora, las causantes principalmente de infecciones de piel y partes blandas en diferentes situaciones epidemiológicas. Algunos ejemplos son: brote de forunculosis y celulitis en una población rural en Alaska relacionado con la exposición a los antibióticos y la utilización de una sauna⁷⁵, brote en jugadores de *football* americano⁷⁶, y brote en reclutas militares que compartían las instalaciones de entrenamiento físico⁷⁷. También ha sido descrita la diseminación de cepas específicas de SARM-AC con especial agresividad^{56,78}, que

podrían eventualmente sustituir a las de SARM hospitalario^{79,80}. Por otra parte, recientemente se ha descrito la diseminación de cepas de SARM-AC productoras de LPV entre diversos países y continentes⁸¹.

Infecciones por estafilococos coagulasa-negativos multirresistentes

Puesto que los estafilococos coagulasa-negativos (ECN) forman parte de la flora habitual de la piel y las mucosas, a veces es difícil determinar su significación clínica real⁸². El papel patógeno de las diferentes especies de ECN como agentes de infección nosocomial, principalmente *S. epidermidis*, ha sido reconocido en estas últimas décadas⁸². El incremento en el número de infecciones por ECN se ha correlacionado con una mayor utilización de catéteres vasculares y diferentes tipos de prótesis, además de la mayor proporción de pacientes inmunodeprimidos en los hospitales. En gran medida, la patogenia de estos microorganismos está relacionada con su capacidad para adherirse a la superficie de los dispositivos y catéteres vasculares y formar biocapas en su superficie. También se han descrito otros factores potenciales de virulencia en *S. epidermidis* y en otras especies, como *S. saprophyticus*, *S. lugdunensis* y *S. schleiferi*⁸³.

Especies de ECN implicadas con más frecuencia en la clínica

Aunque el género *Staphylococcus* está compuesto por 35 especies y 17 subespecies⁸⁴, *S. epidermidis* es el que se aísla con más frecuencia en muestras clínicas. En una revisión multicéntrica realizada en España sobre cepas recogidas durante 5 estudios de prevalencia (1986-2002) se concluyó que las 5 especies de ECN aisladas con más frecuencia fueron *S. epidermidis* (62,4%), *S. hominis* (11%), *S. haemolyticus* (5,9%), *S. warneri* (3,3%) y *S. simulans* (3,2%)²⁵.

Las distintas especies de ECN han sido implicadas en una gran variedad de infecciones⁸⁵. En diferentes estudios se ha puesto de manifiesto que ECN es la primera causa de bacteriemia en los pacientes hospitalizados, con una frecuencia que oscila entre el 31 y el 42%^{23,86}. La estratificación por edades mostró que la proporción de bacteriemia por ECN disminuía desde el 49% en pacientes < 1 año al 27% en > 65 años²³. En este sentido, los neonatos y los pacientes pediátricos ingresados en UCI se sitúan entre los más propensos a desarrollar infecciones por ECN^{87,88}.

Epidemiología molecular de ECN

Los estudios de epidemiología molecular de ECN han mostrado la gran capacidad de persistencia y diseminación clonal de estos microorganismos en los hospitales e incluso entre diferentes países⁸⁹. En un estudio realizado en Suecia en 2003 se identificaron 3 clones prevalentes de *S. epidermidis*, alguno de ellos multirresistente, y se demostró su diseminación entre pacientes ingresados en diferentes servicios clínicos del hospital y hacia otros hospitales⁹⁰. De particular interés es la diseminación de ECN en las unidades de neonatología, donde representan la primera causa de sepsis nosocomial. En un estudio sobre los aislamientos clínicos de ECN causantes de sepsis en neo-

atos durante un período de 11 años se demostró que sólo unos pocos clones fueron causantes de la mayoría de los cuadros de sepsis, y que un clon específico fue capaz de persistir hasta 11 años⁹¹. Probablemente, las diferencias en la capacidad para desarrollar resistencia a los antibióticos, colonizar a los pacientes y adherirse a diversos biomateriales están entre los factores que contribuyen a la persistencia de algunos clones particulares de ECN. Otras especies infrecuentes de ECN que recientemente se han implicado como patógenos en neonatos capaces de producir brotes epidémicos son *S. capitis*⁹², *S. caprae*⁹³ y *S. hominis ssp. novobiosepticus*⁹⁴.

ECN resistente a meticilina y multirresistencia

La resistencia a la meticilina codificada por el gen *mecA* es muy frecuente en ECN. La incidencia global de ECN resistente a la meticilina (ECN-RM) en España parece haberse incrementado desde el 32,5% en 1986 hasta el 61,3% en 2002²⁵. Otros datos proporcionados por el programa SENTRY, que recoge datos de aislamientos clínicos obtenidos entre 1997 y 1999, mostraron un 73,1% de resistencia a la meticilina en hospitales europeos y un 73,9% en hospitales de Estados Unidos⁹⁵. Esta resistencia fue aún mayor en pacientes de la UCI, donde alcanzó el 89%²⁴. Además, la resistencia a la meticilina suele asociarse con resistencia a otros antibióticos. Así, las cepas europeas de ECN-RM en el estudio SENTRY fueron con frecuencia también resistentes a eritromicina (72%), gentamicina (51,8%), ciprofloxacino (50,5%) y clindamicina (47,9%)⁹⁵.

Por otra parte, un problema poco común pero con una gran importancia epidemiológica es la eventual resistencia de ECN a los glucopéptidos descrita en 1984⁹⁶. Tiende a afectar más a la teicoplanina que a la vancomicina y es especialmente frecuente en *S. haemolyticus* y *S. epidermidis*. Recientemente se ha descrito la diseminación nosocomial de una cepa de *S. capitis* que mostraba heterorresistencia a la vancomicina⁹². En general, estas cepas han sido aisladas de pacientes que han recibido tratamientos prolongados con este tipo de antibióticos⁹⁷. En España, la resistencia de ECN a glucopéptidos parece ser muy poco frecuente, pero se ha descrito la resistencia a teicoplanina en cepas de *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*⁹⁸.

Un problema nuevo, aunque en la actualidad poco frecuente (< 0,1% en estudios de vigilancia de la resistencia realizados en los últimos 5 años)^{99,100}, es la emergencia de resistencia de ECN a linezolid. En un estudio publicado recientemente se alertaba sobre el incremento en la resistencia a linezolid (> 256 mg/l) sólo 6 meses después de la introducción del antibiótico en el hospital¹⁰¹. Los autores justifican este incremento por la diseminación de clones resistentes favorecida por la presión selectiva ejercida por el antibiótico.

Infecciones por enterococos resistentes

Aunque dentro del género *Enterococcus* se han descrito más de 20 especies, únicamente algunas causan la mayoría de las infecciones en humanos. El 80-90% de los aislamientos clínicos son *E. faecalis*, mientras que *E. faecium* alcanza el 5-15%. Otras especies, como *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. avium* y *E. raffinosus* se aíslan con menos frecuencia y alcanzan globalmente alrededor

del 5% de los aislamientos¹⁰². Microorganismos del género *Enterococcus* son actualmente importantes patógenos nosocomiales¹⁰³. En Estados Unidos, *Enterococcus* sp. ocupa el tercer lugar como causa de bacteriemia, con un 11,6% de los casos⁸⁶.

Entre las razones por las que estos microorganismos sobreviven en el ambiente hospitalario se incluyen su resistencia intrínseca a múltiples antibióticos, incluidas las penicilinas resistentes a penicilinasas, las cefalosporinas, los aminoglucósidos en concentraciones bajas y, quizás más importante, su capacidad para adquirir alta resistencia por mutación o transferencia genética horizontal de plásmidos o transposones^{103,104}. Ejemplos de genes de resistencia que han sido adquiridos por enterococos son los que confieren resistencia a aminoglucósidos, macrólidos, estreptograminas, cloranfenicol y, posiblemente el de mayor relevancia clínica, vancomicina.

Resistencia a la ampicilina

Aunque la ampicilina es un antibiótico de elección en las infecciones por enterococo, las CMI usualmente oscilan entre 1-8 µg/ml para *E. faecalis* y 4-32 µg/ml para *E. faecium*⁹⁶. En el caso de *E. faecalis*, estas concentraciones son entre 10 y 100 veces más altas que las que inhiben el crecimiento de los estreptococos. La resistencia a la ampicilina en enterococo se debe a 2 posibles mecanismos. Por una parte, a la producción de una betalactamasa¹⁰⁵. Este mecanismo es muy infrecuente y se encuentra casi exclusivamente en *E. faecalis*. Un segundo mecanismo, la alteración en la expresión o la estructura de las proteínas de unión a la penicilina (PBP), concretamente la PBP5, es un problema clínico bien conocido, sobre todo en *E. faecium*¹⁰⁶. En España, en un estudio reciente¹⁰⁷ se mostró que de 3.469 aislamientos de enterococo obtenidos de sangre durante el período 2001-2006 (el 80,3% *E. faecalis* y el 19,7% *E. faecium*), el porcentaje de resistencia a la ampicilina fue del 65,1% para *E. faecium* (el 49,2% en 2001 y el 75,4% en 2006) y sólo del 1,3% para *E. faecalis*.

Resistencia a la vancomicina

La emergencia de enterococos resistentes a la vancomicina (EVR) como problema terapéutico fue inicialmente documentado en 1988 en Inglaterra, Francia y Estados Unidos¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Desde entonces, el aislamiento de EVR ha sido continuamente notificado en diversas zonas geográficas del mundo. Hasta la fecha se han descrito 6 fenotipos de resistencia a glucopéptidos en *Enterococcus* spp. (*VanA*, *VanB*, *VanC*, *VanD*, *VanE*, y *VanG*)^{102,111}. Estos 6 fenotipos se pueden distinguir según el grado de resistencia a la vancomicina y la teicoplanina, al mecanismo de expresión (inducible o constitutivo) y a la capacidad de transferencia de la resistencia. Dos de éstos (*VanA* y *VanB*), los más frecuentes y con mayor relevancia clínica, han sido descritos principalmente en *E. faecalis* y *E. faecium* y están mediados por genes recientemente adquiridos y no encontrados con anterioridad en enterococos. El fenotipo *VanA* se caracteriza por una resistencia inducible adquirida a vancomicina (64 a > 1.000 µg/ml) y a teicoplanina (>16 µg/ml). La resistencia en este caso está mediada por el transposón Tn1546 o por elementos genéticos móviles muy similares. Este transposón puede estar localizado en plásmidos o en el cromosoma bacteriano. El fenotipo *VanB* presenta resistencia inducible adquirida a varias concen-

traciones de vancomicina (4 a ≥ 1000 µg/ml) pero, característicamente, no a la teicoplanina (0,25 a 2 µg/ml). Los determinantes de la resistencia *VanB* también residen en elementos móviles que pueden ser transferidos desde una cepa de enterococo a otra.

Respecto al origen de EVR, la ausencia de homología entre los operones *VanA* y *VanB* indica que este tipo de resistencias se ha originado desde diferentes fuentes. Algunos autores han descrito la presencia de *VanB* en bacterias anaerobias aisladas del tracto gastrointestinal, por lo que es posible la transferencia horizontal de esta resistencia a enterococo¹¹²⁻¹¹⁴. Otros autores han descrito genes homólogos a los causantes de los fenotipos *VanA* y *VanB* en cepas de *Paenibacillus* spp. y *Rhodococcus* spp. aisladas del suelo¹¹⁵.

Quizás uno de los aspectos más preocupantes de EVR es su capacidad potencial de transferir sus genes de resistencia a otros microorganismos. En Estados Unidos se han descrito 4 cepas de SARM portadoras de los determinantes genéticos del fenotipo *VanA*¹¹⁶. Teniendo en cuenta que en algunas UCI de Estados Unidos el porcentaje de colonización simultánea con EVR y SARM alcanza el 9,5%¹¹⁷, la posibilidad de un intercambio genético entre estos microorganismos podría tener muy graves consecuencias.

Prevalencia de EVR en España, Europa y Estados Unidos

Desde la comunicación inicial de la emergencia en países europeos, EVR ha sido notificado en muchos países de varios continentes^{118,119}. Hasta la fecha, la epidemiología de EVR ha sido diferente en Estados Unidos y Europa. En el primero inicialmente se caracterizó por la presentación de casos esporádicos, pero el incremento de brotes nosocomiales por EVR condujo a una situación endémica en los hospitales. En la actualidad, un 28,5% de las infecciones por enterococo en pacientes de UCI es resistente a la vancomicina, y la mayor parte de la resistencia se produce a expensas de *E. faecium*¹²⁰. Los resultados del programa SENTRY durante 1997-2002 mostraron un incremento de las infecciones bacteriémicas por EVR, fundamentalmente a expensas de la resistencia de los aislados clínicos de *E. faecium*, que elevaron sus porcentajes de resistencia del 40% en 1997 al 62% en 2002¹²¹. En contraste, en Europa, EVR fue inicialmente aislado de fuentes comunitarias (personas sanas, y animales). Este reservorio comunitario de EVR se relacionó, en apariencia, con el amplio uso de la avoparcina, un glucopéptido utilizado como promotor de crecimiento en animales de granja hasta su prohibición en 1997. En Europa se describieron brotes hospitalarios de EVR en la década de 1990, principalmente en pacientes nefrológicos y hematológicos. Sin embargo, es sólo en estos últimos años cuando la prevalencia de EVR parece estar aumentando en los hospitales europeos. En el informe de 2005 del Sistema de Vigilancia Europeo de Resistencia Antimicrobiana (EARSS), la prevalencia de infecciones bacteriémicas por *E. faecium* resistente a vancomicina era > 25% en 4 países europeos (Grecia, Irlanda, Portugal y Reino Unido) (European Antimicrobial Resistance Surveillance System: <http://www.rivm.nl/earss>. EARSS Annual report 2005). En España, datos recientemente publicados¹⁰⁷ mostraron un porcentaje de resistencia a la vancomicina del 3,9% para *E. faecium* y del 0,4% para *E. faecalis*. Es im-

portante resaltar que *E. faecium* es la especie que acumula la resistencia a la vancomicina y la ampicilina.

Epidemiología molecular: diseminación clonal de enterococo en los hospitales

En estudios de epidemiología molecular, basados en diferentes métodos de tipificación, se han puesto de manifiesto la estructura de la población y la evolución genética de *E. faecium* y *E. faecalis*¹¹⁹. Respecto a la estructura genética de *E. faecium*, en un estudio realizado en 411 aislados de origen humano y animal de los 5 continentes se identificó una línea genética de *E. faecium* (complejo clonal 17-CC17) que se había diseminado globalmente¹²². Esta línea genética se caracteriza por la resistencia a la ampicilina (uno de los primeros mecanismos adaptativos adquiridos por CC17 y considerado como marcador genético específico) y por altos grados de resistencia a las quinolonas. Además, el genoma de los aislamientos CC17 suele contener el gen *esp*, relacionado con la virulencia¹¹⁹. La evolución genética de CC17 parece ser causante de la emergencia en todo el mundo de infecciones nosocomiales por EVR. La diseminación clonal de CC17 ha sido notificada en numerosos hospitales de diferentes países como Países Bajos, Estados Unidos, Reino Unido, Australia, Italia, Alemania, Suecia, Corea, Singapur y España^{119,123}. Por otra parte, aunque la estructura poblacional de *E. faecalis* no ha sido estudiada tan en profundidad como la de *E. faecium*, diversos estudios han mostrado también la diseminación clonal de *E. faecalis*^{124,125}.

Bibliografía

- Jevons MP. Celbenin-resistant Staphylococci. *BMJ*. 1961;i:124-25.
- Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet*. 2006;368:874-85.
- Trallero EP, Arenzana JG, Castaneda AA, Grisolia LP. Unusual multiresistant *Staphylococcus aureus* in a newborn nursery. *Am J Dis Child*. 1981;135:689-92.
- Parras F, Rodríguez M, Bouza E, Muñoz P, Cercenado E, Guerrero C, et al. Epidemic outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a general hospital. Preliminary report. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 1991;9:200-207.
- Trilla A, Marco F, Moreno A, Prat A, Soriano E, Jimenez de Anta MT. Clinical epidemiology of an outbreak of nosocomial infection caused by *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides: efficacy of control measures. *Comité de Control de Infecciones. Med Clin (Barc)*. 1993;100:205-9.
- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40:135-6.
- Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: New York, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:322-3.
- Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin: United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:565-7.
- Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, *Staphylococcus aureus* cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1549-55.
- Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, Baba T, Yuzawa H, Kobayashi I, et al. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001;357:1225-40.
- Ito T, Okuma K, Ma XX, Yuzawa H, Hiramatsu K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat*. 2003;6:41-52.
- Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2002;34:482-92.
- Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. Genetic organization of the chromosome region surrounding *mecA* in clinical staphylococcal strains: role of IS431-mediated *mecI* deletion in expression of resistance in *mecA*-carrying, low-level methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1955-63.
- Ito T, Okuma K, Ma XX, Yuzawa H, Hiramatsu K. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat*. 2003;6:41-52.
- Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimoto K, Tiensasitorn C, et al. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:1323-36.
- Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2637-51.
- Daum RS, Ito T, Hiramatsu K, Hussain F, Mongkolrattanothai K, Jankl M, et al. A novel methicillin-resistance cassette in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of diverse genetic backgrounds. *J Infect Dis*. 2002;186:1344-47.
- Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2001;9:486-93.
- Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. The evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: identification of two ancestral genetic backgrounds and the associated *mec* elements. *Microb Drug Resist*. 2001;7:349-61.
- Wu SW, de Lencastre H, Tomasz A. Recruitment of the *mecA* gene homologue of *Staphylococcus sciuri* into a resistance determinant and expression of the resistant phenotype in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. 2001;183:2417-24.
- Wielders CL, Vriens MR, Brisse S, Graaf-Miltenburg LA, Troelstra A, Fleer A, et al. In-vivo transfer of *mecA* DNA to *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001;357:1674-5.
- Wisplinghoff H, Rosato AE, Enright MC, Noto M, Craig W, Archer GL. Related clones containing SCCmec type iv predominate among clinically significant *Staphylococcus epidermidis* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3574-9.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-17.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32:470-85.
- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4240-5.
- Pujol M, Pena C, Pallarés R, Ayats J, Ariza J, Gudíol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13:96-102.
- Chaves F, García-Martínez J, de Miguel S, Sanz F, Otero JR. Epidemiology and clonality of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteremia in a tertiary-care hospital in Spain. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:150-6.
- García-Vázquez E, Gómez J, Banos R, Canteras M, Ruiz J, Banos V, et al. A comparative study of patients with methicillin susceptible versus methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology and prognostic factors. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:681-6.
- Thompson RL, Cabezedo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med*. 1982;97:309-17.
- Benner EJ, Kayser FH. Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 1968;2:741-4.
- Rountree PM, Beard MA. Hospital strains of *Staphylococcus aureus*, with particular reference to methicillin-resistant strains. *Med J Aust*. 1968;2:1163-8.
- Jessen O, Rosendal K, Bulow P, Faber V, Eriksen KR. Changing staphylococci and staphylococcal infections. A ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. *N Engl J Med*. 1969;281:627-35.
- Parker MT, Hewitt JH. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 1970;1:800-804.
- Tomasz A. Accelerated evolution: emergence of multidrug resistant gram-positive bacterial pathogens in the 1990's. *Neth J Med*. 1998;52:219-27.
- Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest*. 2003;111:1265-73.
- Dominguez MA, de Lencastre H, Linares J, Tomasz A. Spread and maintenance of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in a Spanish hospital. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2081-7.
- Aparicio P, Richardson J, Martin S, Vindel A, Marples RR, Cookson BD. An epidemic methicillin-resistant strain of *Staphylococcus aureus* in Spain. *Epidemiol Infect*. 1992;108:287-98.

38. Vindel A, Trincado P, Gómez E, Cabrera R, Boquete T, Sola C, et al. Prevalence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals between 1996 and 2002. *J Clin Microbiol*. 2006;44:266-70.
39. Perez-Roth E, Lorenzo-Diaz F, Batista N, Moreno A, Mendez-Alvarez S. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones during a 5-year period (1998 to 2002) in a Spanish hospital. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4649-56.
40. Montesinos I, Delgado T, Riverol D, Salido E, Miguel MA, Jimenez A, et al. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with the emergence of EMRSA-16 at a university hospital. *J Hosp Infect*. 2006;64:257-63.
41. Alcoceba E, Mena A, Cruz PM, Ruiz G, Padilla E, Gil J, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Majorcan hospitals: high prevalence of the epidemic clone EMRSA-15. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:599-605.
42. Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:1-17.
43. Suetens C, Niclaes L, Jans B, Verhaegen J, Schuermans A, van Eldere J, et al. Determinants of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in nursing homes. *Age Ageing*. 2007;36:327-30.
44. Von Baum H, Schmidt C, Svoboda D, Bock-Hensley O, Wendt C. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in residents of German nursing homes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:511-5.
45. Crossley K. Long-term care facilities as sources of antibiotic-resistant nosocomial pathogens. *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14:455-9.
46. O'Toole RD, Drew WL, Dahlgren BJ, Beaty HN. An outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Observations in hospital and nursing home. *JAMA*. 1970;213:257-63.
47. Cox RA, Bowie PE. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in nursing home residents: a prevalence study in Northamptonshire. *J Hosp Infect*. 1999;43:115-22.
48. Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med*. 1982;96:11-6.
49. Udo EE, Pearman JW, Grubb WB. Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp Infect*. 1993;25:97-108.
50. Center for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community acquired MRSA-Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48:707-10.
51. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, et al. Involvement of Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1128-32.
52. Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, Groom AV, Steward CD, Johnson SK, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. *Clin Infect Dis*. 2001;33:990-6.
53. Center for Disease Control and Prevention. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections—Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:88.
54. Buckingham SC, McDougal LK, Cathey LD, Comeaux K, Craig AS, Fridkin SK, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:619-24.
55. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1785-91.
56. Regev-Yochay G, Rubinstein E, Barzilai A, Carmeli Y, Kuint J, Etienne J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatal intensive care unit. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:453-6.
57. Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergence of a single clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Madrid children. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:31-5.
58. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003;290:2976-84.
59. Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD, Grubb WB, Bell JM, O'Brien FG, et al. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4289-94.
60. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, Jamklang M, Chongtrakool P, Boyle-Vavra S, et al. Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1147-52.
61. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:978-84.
62. Etienne J. Pantone-Valentine leukocidin: a marker of severity for *Staphylococcus aureus* infection? *Clin Infect Dis*. 2005;41:591-3.
63. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359:753-9.
64. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al. *Staphylococcus aureus* Pantone-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science*. 2007;315:1130-3.
65. Voyich JM, Otto M, Mathema B, Broughton KR, Whitney AR, Welty D, et al. Is Pantone-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis*. 2006;194:1761-70.
66. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME, et al. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Pantone-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1515-9.
67. Carleton HA, Diep BA, Charlebois ED, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Community-adapted methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): population dynamics of an expanding community reservoir of MRSA. *J Infect Dis*. 2004;190:1730-8.
68. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis*. 2003;36:131-9.
69. Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobering EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:222-35.
70. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis*. 2005;40:562-73.
71. Robinson DA, Enright MC. Evolutionary models of the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3926-34.
72. Kluytmans-Vandenberg MF, Kluytmans JA. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: current perspectives. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 Suppl1:9-15.
73. Sa-Leao R, Sanches IS, Couto I, Alves CR, De Lencastre H. Low prevalence of methicillin-resistant strains among *Staphylococcus aureus* colonizing young and healthy members of the community in Portugal. *Microb Drug Resist*. 2001;7:237-45.
74. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, Sanza LT, Como-Sabetti K, Jernigan JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005;352:1436-44.
75. Baggett HC, Hennessy TW, Rudolph K, Bruden D, Reasonover A, Parkinson A, et al. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the cytotoxin Pantone-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. *J Infect Dis*. 2004;189:1565-73.
76. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, Srinivasan A, Phelan L, Garfinkel B, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med*. 2005;352:468-75.
77. Zinderman CE, Conner B, Malakooti MA, LaMar JE, Armstrong A, Bohnker BK. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:941-4.
78. Bratu S, Eramo A, Kopec R, Coughlin E, Ghitan M, Yost R, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospital nursery and maternity units. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:808-13.
79. Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, Wang YF, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis*. 2006;42:647-56.
80. Kourbatova EV, Halvosa JS, King MD, Ray SM, White N, Blumberg HM. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as a cause of health care-associated infections among patients with prosthetic joint infections. *Am J Infect Control*. 2005;33:385-91.
81. Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, Bozdogan B, Courvalin P, et al. Global distribution of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:594-600.
82. Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 1994;7:117-40.
83. Von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:677-85.
84. Bannerman TL. *Staphylococcus*, *Micrococcus*, and other catalase-positive cocci that grow aerobically. En: Murray PE, Baron EJ, Jorgensen JJ, Pfaller MA, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington: American Society for Microbiology; 2007. p. 384-404.
85. Rupp ME, Archer GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis*. 1994;19:231-43.

86. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2004;3:7.
87. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17:237-41.
88. Venkatesh MP, Placencia F, Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonate and child: an update. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006;17:120-7.
89. Miragaia M, Couto I, Pereira SF, Kristinsson KG, Westh H, Jarlov JO, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* clones: evidence of geographic dissemination. *J Clin Microbiol*. 2002;40:430-8.
90. Widerstrom M, Mønsen T, Karlsson C, Wistrom J. Molecular epidemiology of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in a Swedish county hospital: evidence of intra- and interhospital clonal spread. *J Hosp Infect*. 2006;64:177-83.
91. Krediet TG, Mascini EM, van Rooij E, Vloeswijk J, Paauw A, Gerards LJ, et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci causing sepsis in a neonatal intensive care unit over an 11-year period. *J Clin Microbiol*. 2004;42:992-5.
92. Van der Zwet WC, Debets-Ossenkopp YJ, Reinders E, Kapi M, Savelkoul PH, van Elburg RM, et al. Nosocomial spread of a *Staphylococcus capitis* strain with heteroresistance to vancomycin in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2520-5.
93. Ross TL, Fuss EP, Harrington SM, Cai M, Perl TM, Merz WG. Methicillin-resistant *Staphylococcus caprae* in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2005;43:363-7.
94. Chaves F, García-Álvarez M, Sanz F, Alba C, Otero JR. Nosocomial spread of a *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus* strain causing sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4877-9.
95. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S114-32.
96. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med*. 2000;342:710-21.
97. Bivasco F, Vignaroli C, Valardo PE. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:403-17.
98. Cercenado E, Garcia-Leoni ME, Diaz MD, Sanchez-Carrillo C, Catalan P, de Quiros JC, et al. Emergence of teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1765-8.
99. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:1018-32.
100. Ross JE, Anderegg TR, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Trends in linezolid susceptibility patterns in 2002: report from the worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;52:53-8.
101. Potoski BA, Adams J, Clarke L, Shutt K, Linden PK, Baxter C, et al. Epidemiological profile of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci. *Clin Infect Dis*. 2006;43:165-71.
102. Martins Teixeira L, Facklam RR. Enterococcus. En: Murray PE, Baron EJ, Jorgensen JJ, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington: American Society for Microbiology; 2007. p. 422-33.
103. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:686-707.
104. Cleveland DB. Movable genetic elements and antibiotic resistance in enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990;9:90-102.
105. Murray BE. Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:2355-9.
106. Fontana R, Bertolini G, Amalfitano G, Canepari P. Characterization of penicillin-resistant *Streptococcus faecium* mutants. *FEMS Microbiol Lett*. 1984;25:21-5.
107. Oteo J, Cuevas O, Navarro C, Aracil B, Campos J. Trends in antimicrobial resistance in 3469 enterococci isolated from blood (EARSS experience 2001-06, Spain): increasing ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:1044-5.
108. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*. 1988;1:57-8.
109. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med*. 1988;319:157-61.
110. Kaplan AH, Gilligan PH, Facklam RR. Recovery of resistant enterococci during vancomycin prophylaxis. *J Clin Microbiol*. 1988;26:1216-8.
111. Depardieu F, Bonora MG, Reynolds PE, Courvalin P. The vanG glycopeptide resistance operon from *Enterococcus faecalis* revisited. *Mol Microbiol*. 2003;50:931-48.
112. Stinear TP, Olden DC, Johnson PD, Davies JK, Grayson ML. Enterococcal vanB resistance locus in anaerobic bacteria in human faeces. *Lancet*. 2001;357:855-6.
113. Ballard SA, Pertile KK, Lim M, Johnson PD, Grayson ML. Molecular characterization of vanB elements in naturally occurring gut anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1688-94.
114. Domingo MC, Huletsky A, Bernal A, Giroux R, Boudreau DK, Picard FJ, et al. Characterization of a Tn5382-like transposon containing the vanB2 gene cluster in a *Clostridium* strain isolated from human faeces. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:466-74.
115. Guardabassi L, Christensen H, Hasman H, Dalsgaard A. Members of the genera *Paenibacillus* and *Rhodococcus* harbor genes homologous to enterococcal glycopeptide resistance genes vanA and vanB. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4915-8.
116. Tenover FC, McDonald LC. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:300-5.
117. Warren DK, Nitin A, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. Occurrence of co-colonization or co-infection with vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:99-104.
118. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;58:163-70.
119. Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9:454-60.
120. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32:470-85.
121. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50:59-69.
122. Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:821-8.
123. Coque TM, Willems RJ, Fortun J, Top J, Diz S, Loza E, et al. Population structure of *Enterococcus faecium* causing bacteremia in a Spanish university hospital: setting the scene for a future increase in vancomycin resistance? *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2693-700.
124. Nallapareddy SR, Wenxiang H, Weinstock GM, Murray BE. Molecular characterization of a widespread, pathogenic, and antibiotic resistance-receptive *Enterococcus faecalis* lineage and dissemination of its putative pathogenicity island. *J Bacteriol*. 2005;187:5709-18.
125. Ruiz-Garbajosa P, Bonten MJ, Robinson DA, Top J, Nallapareddy SR, Torres C, et al. Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecalis* reveals hospital-adapted genetic complexes in a background of high rates of recombination. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2220-8.