

RESISTENCIA A LOS GLUCOPÉPTIDOS EN *Enterococcus*

Antonio Oliver Palomo

Servicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

INTRODUCCIÓN

Los enterococos, a pesar de formar parte de la flora intestinal de los individuos sanos, son uno de los principales patógenos nosocomiales, en claro ascenso durante las últimas décadas. Reconocidos hace ya más de un siglo como una causa importante de endocarditis, actualmente constituyen, en el ámbito hospitalario, la segunda causa de infección urinaria y de infección de herida, así como la tercera de bacteriemia. La especie aislada con mayor frecuencia es *Enterococcus faecalis* (80-90%), seguida de lejos por *Enterococcus faecium* (5-10%), aunque esta diferencia parece estar disminuyendo en los últimos años debido a la mayor diseminación hospitalaria de los clones de *E. faecium* resistentes a los antibióticos.

Los enterococos son intrínsecamente resistentes a un gran número de antibióticos incluyendo β -lactámicos, lincosaminas, aminoglucósidos y trimetoprim-sulfametoxazol y, además, presentan una gran capacidad para adquirir nuevas resistencias. También son de forma natural altamente resistentes a las cefalosporinas y penicilinas resistentes a la penicilinasasa, hecho que ha favorecido enormemente su selección en el ambiente hospitalario. Aunque, a diferencia de *E. faecium*, *E. faecalis* es generalmente sensible a la penicilina y ampicilina, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para estos β -lactámicos son entre 10 y 100 veces más altas que en los estreptococos. Además de esta resistencia intrínseca, tanto los antibióticos β -lactámicos como los glucopéptidos, presentan actividad bacteriostática frente a los enterococos (y no bactericida, como ocurre en la mayoría de patógenos gram-positivos) lo cual hace necesario recurrir a combinaciones con aminoglucósidos para conseguir el efecto bactericida necesario para el tratamiento de infecciones graves como la endocarditis o la meningitis.

La amplia diseminación de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina durante la década de los ochenta determinó la necesidad de incrementar el uso de la vancomicina, antibiótico glucopéptido de segunda línea hasta entonces, para el tratamiento de las infecciones nosocomiales por patógenos gram-positivos. Coincidiendo con esta circunstancia aparecen en 1986 las primeras cepas de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) hoy ampliamente distribuidas a escala mundial, creando un serio problema para el tratamiento de la infección enterocócica debido a la escasez de alternativas terapéuticas. En junio de 2002, el panorama del tratamiento de las infecciones por bacterias gram-positivas ha sufrido un fuerte revés ya que se ha documentado el primer caso de resistencia de alto nivel a la vancomicina en *Staphylococcus aureus* por transferencia horizontal de los genes de resistencia desde *E. faecalis* en un paciente de Michigan.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS GLUCOPÉPTIDOS EN *Enterococcus*

El mecanismo de acción de los antibióticos glucopéptidos como la vancomicina y la teicoplanina se basa fundamentalmente en su unión al dipéptido terminal D-alanina-D-alanina del precursor del peptidoglucano, inhibiendo la síntesis de la pared celular. Existen diferentes fenotipos de resistencia a los glucopéptidos en *Enterococcus*, producidos por diferentes determinantes genéticos de resistencia, denominados VanA, VanB, VanC, VanD, VanE y VanG

(Tabla1). Todos estos fenotipos comparten un mecanismo de resistencia muy similar basado, en definitiva, en la modificación de la diana de actuación de los glucopéptidos, es decir, en la modificación del dipéptido D-alanina-D-alanina, que será sustituido bien por D-alanina-D-lactato o por D-alanina-D-serina, los cuales, a su vez, presentan baja afinidad por estos antibióticos.

Tabla 1. Fenotipos de resistencia a los glucopéptidos en *Enterococcus*.

Fenotipo	CMI (µg/ml)		Especies más frecuentes	Tipo resistencia	Transferible
	Vancomicina	Teicoplanina			
VanA	64->1024	16-512	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	Adquirida	Sí
VanB	4-1024	≤0,5	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	Adquirida	Sí
VanC	2-32	≤0,5	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i>	Intrínseca	No
VanD	128	4	<i>E. faecium</i>	Adquirida	No
VanE	16	0,5	<i>E. faecalis</i>	Adquirida	No
VanG	16	≤0,5	<i>E. faecalis</i>	Adquirida	No

Fenotipo VanA

El fenotipo VanA de resistencia a glucopéptidos se caracteriza por presentar resistencia inducible de alto nivel tanto a la vancomicina como a la teicoplanina. Genéticamente este fenotipo se debe a la presencia del transposón Tn1546, descrito por primera vez en *E. faecium*. El Tn1546 se encuentra generalmente en plásmidos transferibles aunque, ocasionalmente, puede encontrarse en el cromosoma. El mecanismo de resistencia a glucopéptidos es complejo, interviniendo en él siete genes diferentes localizados en el Tn1546; *vanA*, *vanR*, *vanS*, *vanH*, *vanX*, *vanY* y *vanZ*. El gen principal para la resistencia es *vanA*, que codifica para una proteína que actúa como D-alanina-D-lactato ligasa. Este metabolito, que presenta baja afinidad por los glucopéptidos, sustituirá a la D-alanina-D-alanina (diana de los glucopéptidos) en el peptidoglucano. Para que se produzca la resistencia a los glucopéptidos son necesarias, además, al menos dos proteínas adicionales: VanH y VanX. VanH es una deshidrogenasa necesaria para la síntesis del D-lactato, sustrato necesario para la actividad de VanA; VanX es una dipeptidasa que hidroliza el dipéptido D-alanina-D-alanina impidiendo, por tanto, su incorporación al peptidoglucano. VanR y VanS, por otro lado, constituyen un sistema regulador de dos componentes, que regula la expresión de *vanA*, *vanH*, y *vanX*. Tanto la vancomicina como la teicoplanina son capaces de activar este sistema de regulación, induciendo la expresión del mecanismo de resistencia. Finalmente, VanY y VanZ son proteínas secundarias no esenciales para la resistencia; la primera es una carboxipeptidasa que elimina los residuos de D-alanina terminales que se hayan incorporado ya al peptidoglucano y la segunda incrementa ligeramente las CMIs de teicoplanina específicamente, por un mecanismo todavía desconocido.

Fenotipo VanB

Este fenotipo se caracteriza por resistencia inducible, de moderado ó alto nivel a la vancomicina pero no a la teicoplanina. Los elementos genéticos responsables de este fenotipo de resistencia se sitúan en elementos transponibles similares al transposón Tn1546, aunque, al contrario de lo que ocurre con el fenotipo VanA, su localización es generalmente cromosómica, siendo menos frecuente la plasmídica. Concretamente, se han descrito dos transposones

responsables de la diseminación del fenotipo VanB, el Tn1547 y el Tn5382. El Tn5382 se ha encontrado, además, formando parte de un elemento transponible de mayor tamaño, que contiene también el gen de la PBP5, responsable de la resistencia de alto nivel a la penicilina en *E. faecium*. Existe un alto porcentaje de homología (aproximadamente, 70%) entre las proteínas VanA, H y X de ambos fenotipos (denominadas VanB, VanH_B, y VanX_B en este caso). Por el contrario, las proteínas VanR y VanS (reguladoras) son bastante diferentes, con sólo un 25-30% de homología. Una característica del sistema regulador de VanB, es ser insensible a la teicoplanina, glucopéptido que permanecerá activo frente a las cepas que presentan este fenotipo al no expresarse la resistencia. No obstante, no es recomendable el uso de la teicoplanina para el tratamiento de las infecciones por enterococos con fenotipo VanB, ya que ha sido documentado, tanto *in vitro* como *in vivo*, el desarrollo de resistencia de alto nivel a este antibiótico, producida por mutaciones localizadas, precisamente, en el sistema regulador.

Fenotipo VanC

El fenotipo VanC se caracteriza por resistencia de bajo nivel a la vancomicina pero no a la teicoplanina. Este fenotipo, de localización siempre cromosómica, es característico de algunas especies de enterococo raramente encontradas en muestras clínicas: *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*, y *Enterococcus flavescens*. En este caso, a diferencia de lo que ocurriría en los fenotipos VanA y VanB, la proteína principal para la resistencia (VanC) sintetiza el dipéptido D-alanina-D-serina en vez de D-alanina-D-lactato.

Fenotipos VanD, VanE y VanG

Se han descrito en los últimos años tres fenotipos más de resistencia a los glucopéptidos; VanD, VanE y VanG. Los tres se deben a determinantes genéticos distintos de los clásicos VanA, B, o C, están localizados en el cromosoma y, aparentemente, son de naturaleza no transferible. De momento, ninguno de ellos parece estar tan ampliamente diseminado como los fenotipos VanA o VanB, ya que únicamente se han encontrado en unas pocas cepas, de forma muy localizada. El fenotipo VanD se caracteriza por resistencia moderada a la vancomicina y baja a la teicoplanina, mientras que los fenotipos VanE y VanG se caracterizan por resistencia de bajo nivel a vancomicina y sensibilidad a teicoplanina (tabla 1).

Enterococo dependiente de vancomicina

Un fenómeno interesante, aunque afortunadamente infrecuente, es el de la dependencia de vancomicina, encontrada en algunas cepas de enterococo con fenotipos VanA o VanB. Estas cepas no sólo son resistentes a la vancomicina sino que, además, requieren de su presencia para crecer, haciendo necesario el uso de medios de cultivo suplementados con este antibiótico para su detección en el laboratorio. Esta dependencia se debe a mutaciones que inactivan la síntesis del dipéptido D-alanina-D-alanina en cepas con fenotipo VanA o VanB de tal forma, que estos mutantes sólo serán viables cuando, en presencia de vancomicina, se induzca la síntesis del dipéptido alternativo D-alanina-D-lactato.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A LOS GLUCOPÉPTIDOS EN *Enterococcus*

Desde que fueron aisladas las primeras cepas de ERV en 1986 de pacientes británicos y franceses, son muchos los países en los que se han detectado estas cepas formando parte de brotes epidémicos de menor o mayor tamaño o incluso alcanzando situaciones endémicas, como en Estados Unidos. La prevalencia de ERV es todavía baja en la mayoría de los territorios (<5%), con la excepción de aquel país, donde los porcentajes de resistencia rondan ya el 20%

según muestran los resultados del reciente estudio SENTRY (Tabla 2). El fenotipo de resistencia a la vancomicina más frecuente escala mundial es el VanA, probablemente debido a su mayor capacidad de diseminación por la frecuente localización plasmídica del Tn 1546.

Tabla 2. Distribución geográfica de la resistencia a los glucopéptidos en los enterococos.

Localización	Período de estudio	% cepas resistentes	
		Vancomicina	Teicoplanina
Canadá	1997	1	1
	1998	2	0
	1999	0	0
Estados Unidos	1997	14	10
	1998	14	10
	1999	17	14
Sudamérica	1997	0	0
	1998	1	1
	1999	2	2
Europa	1997	3	3
	1998	3	3
	1999	1	1
Asia	1998	2	0
	1999	1	0

Desde el punto de vista epidemiológico existen grandes diferencias en cuanto a la diseminación de los ERV en Estados Unidos y Europa. Por un lado, como hemos visto, la prevalencia de ERV en el ambiente hospitalario es mucho mayor en Estados Unidos, lo cual, parece estar relacionado con un elevado consumo de este antibiótico en los últimos años. Por otro lado, en este país la prevalencia en la comunidad es baja. En Europa, por el contrario, a pesar de que la incidencia de infección por ERV es baja, la frecuencia de colonización en pacientes no hospitalizados es relativamente alta y, además, se ha detectado un alto grado de colonización por este microorganismo en animales de granja. Diversos estudios publicados correlacionan esta alta prevalencia de ERV extrahospitalario con el uso de la avoparcina, glucopéptido utilizado como promotor de crecimiento en la industria alimentaria. A este respecto se ha demostrado que el uso en la producción de alimentos de antibióticos como las quinolonas, las tetraciclinas o los propios glucopéptidos, favorecen el desarrollo de resistencias en la flora bacteriana habitual de los animales de granja. El uso de los antibióticos con este fin, al contrario que en Europa, no está permitido en Estados Unidos lo cual, podría explicar las diferencias epidemiológicas encontradas.

Cuando hablamos de la diseminación de la resistencia a la vancomicina, como ocurre con cualquier otro tipo de resistencia transferible, debemos considerar, por un lado, la capacidad de las cepas resistentes para perpetuarse y diseminarse (diseminación vertical) y por otro, la movilidad del elemento genético responsable entre las distintas cepas (diseminación horizontal), bien sea por mecanismos de transposición o de conjugación. Por lo tanto, cuando nos encontramos ante situaciones epidémicas de resistencia, estas pueden ser debidas básicamente a dos circunstancias, o a la conjunción de ambas:

- a) Elevada diseminación de una única cepa de ERV en una unidad, institución, país o, incluso, a escala mundial, favorecida en muchas ocasiones por asociación con factores de virulencia o de resistencia medioambiental, creando las denominadas "epidemias de clones".

Respecto a este tipo de diseminación, cabe destacar que una misma cepa de ERV ha sido encontrada en tres continentes distintos.

- b) Elevada diseminación del elemento genético (por ejemplo el transposón Tn1546 que confiere el fenotipo VanA de resistencia a los glucopéptidos, o el plásmido en el que se encuentre dicho transposón) creando las denominadas “epidemias de genes”. En este caso la situación epidémica se caracteriza por la heterogeneidad de los aislados resistentes dentro de una misma especie, la presencia de epidemias mixtas producidas por varias especies del mismo género (*E. faecalis* y *E. faecium*) o, incluso, la aparición de resistencias en otros microorganismos; a este respecto, los genes responsables del fenotipo VanA han sido detectados no sólo en diversas especies de *Enterococcus* sino también en otros microorganismos gram-positivos como los en los géneros *Corynebacterium* y *Lactococcus*, en *Arcanobacterium haemolyticum* y, recientemente, como ya se ha comentado, en *S. aureus*.

Es importante para la detección, seguimiento y control de los brotes por ERV (o cualquier otro patógeno nosocomial multirresistente) disponer de esta información epidemiológica. Las técnicas de epidemiología molecular se han convertido en los últimos años en herramientas de gran utilidad para este fin. Para el seguimiento epidemiológico del ERV concretamente, se deben realizar estudios de epidemiología molecular a tres niveles: a) técnicas de tipificación molecular, como la electroforesis de campo pulsado, que permiten conocer la clonalidad de los ERV, b) análisis de los plásmidos presentes para detectar elementos comunes de transmisión entre cepas distintas, y c) análisis del elemento genético responsable de la resistencia a la vancomicina mediante técnicas de PCR o hibridación. De acuerdo con la información publicada hasta la fecha, lo más frecuente en los hospitales con ERV suele ser una diseminación secuencial de la resistencia a la vancomicina en dos etapas; en los estadios iniciales generalmente se detectan brotes epidémicos por clones únicos de ERV mientras que, en los más avanzados, se detectan múltiples clones debido a la diseminación horizontal de la resistencia.

Entre los factores de riesgo para la colonización y la infección por ERV se han encontrado la duración de la hospitalización, el área en que el paciente está ingresado (mayor riesgo en las Unidades de Cuidados Intensivos, unidades quirúrgicas y onco-hematológicas) y la gravedad de la enfermedad de base (mayor riesgo en los pacientes con cáncer, fracaso renal, neutropenia y trasplante hepático). Asimismo, otro factor de riesgo importante es el tratamiento con antibióticos que desplacen la flora intestinal normal, como las cefalosporinas de tercera generación, la propia vancomicina o los antibióticos frente a bacterias anaerobias como el metronidazol y la clindamicina. Por último, entre los factores de riesgo se encuentra la proximidad con otro paciente colonizado o infectado por ERV, ya que la transmisión se produce a través de las manos del personal sanitario, objetos inanimados o del instrumental médico. La rápida detección de pacientes, personal o ambientes colonizados, y la instauración de las medidas de barrera oportunas, son de crucial importancia para el control de los brotes nosocomiales por éste y cualquier otro patógeno multirresistente.

DETECCIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS GLUCOPÉPTIDOS EN EL LABORATORIO

La detección temprana de los pacientes colonizados o infectados por ERV es uno de los factores esenciales para prevenir su diseminación nosocomial. Sin embargo, la detección de la resistencia a los glucopéptidos en *Enterococcus* no siempre es fácil, especialmente cuando ésta es de bajo nivel como en ocasiones ocurre en cepas con fenotipos VanB o VanC. El análisis de los resultados del Control de Calidad adjunto, en el que se utiliza una cepa de *E. faecalis* con

fenotipo VanB, pone de manifiesto estas dificultades. La cepa utilizada presenta una CMI para vancomicina de 32 µg/ml, lo cual la sitúa justo por encima del punto de corte de resistencia según los criterios del NCCLS. Únicamente el 52,7% de los laboratorios participantes informó esta cepa como resistente a la vancomicina, mientras que el 33,5% lo hizo como intermedia y el 13,4% como sensible. Es destacable que la mayoría de los laboratorios que informaron la cepa como sensible a la vancomicina, utilizaron la técnica de difusión con discos.

Por lo tanto, los laboratorios de microbiología deben disponer de técnicas para detectar correctamente los ERV ya que, de lo contrario, su prevalencia podría ser subestimada, como demuestran varios estudios publicados. Como ocurre para la mayoría de los microorganismos y antibióticos, las técnicas más sólidas para determinar la actividad de la vancomicina en *Enterococcus* son las de dilución, tanto en agar como en caldo. No obstante, para la correcta detección del ERV es necesario prolongar la incubación hasta las 24 h.

Aunque la técnica de difusión con discos está reconocida por el NCCLS y se han establecido puntos de corte para la vancomicina y la teicoplanina, específicos para *Enterococcus* (Tabla 3), para la correcta detección de las cepas ERV han de tenerse en cuenta una serie de consideraciones: a) las placas deben incubarse durante 24 h completas, b) los halos de inhibición deben examinarse usando una fuente de iluminación directa, a través de las placas, c) cualquier crecimiento en el interior del halo de inhibición debe considerarse como resistencia, y d) las cepas con halos de inhibición de la categoría intermedia deben comprobarse mediante la determinación de la CMI.

Tabla 3. Recomendaciones del NCCLS para la determinación de la sensibilidad a los glucopéptidos en *Enterococcus*.

Método	Condiciones	Criterios
Difusión con discos ^a	Vancomicina-30µg (mm)	≥17S 15-16I ≤14R
	Teicoplanina (30µg) (mm)	≥14S 11-13I ≤10R
Dilución en agar o caldo	Vancomicina (µg/ml)	≤4 S 8-16I ≥32R
	Teicoplanina (µg/ml)	≤4 S 16I ≥32R
Test de cribado	Depositar 1-10µl de suspensión 0,5 McF en placas de BHI ^b con 6 µg/ml vancomicina	Positivo ^c : crecimiento de más de una colonia

^aConsideraciones para la difusión con discos: ver texto.

^bAgar infusión cerebro-corazón.

^cDebe confirmarse mediante la determinación de la CMI.

Varios trabajos publicados demuestran que el E-test® es una alternativa útil para la determinación de la actividad de los glucopéptidos en *Enterococcus* aunque para la correcta interpretación de los resultados es necesario tener en cuenta las mismas consideraciones que con la difusión con discos. En cuanto a los métodos comerciales automatizados y semiautomatizados de determinación de CMI, los resultados publicados son dispares aunque en general, estos métodos detectan bien las cepas con resistencia de alto nivel pero fallan frecuentemente en la detección de fenotipos con menor grado de resistencia.

Otra herramienta útil para la detección de ERV, recomendada por el NCCLS, es la realización de la prueba de cribado de la resistencia a la vancomicina. Este método consiste en depositar entre 1 y 10 µl de una suspensión 0,5 MacFarland del enterococo en placas de agar infusión cerebro-corazón suplementadas con 6 µg/ml vancomicina. El crecimiento de al menos

una colonia tras 24 h de incubación se considera resistencia presuntiva que debe ser confirmada posteriormente mediante la determinación de la CMI. Este sistema puede ser especialmente útil en aquellos laboratorios que no realizan de forma habitual pruebas cuantitativas en los enterococos.

Un factor importante en la detección en el laboratorio de la resistencia a la vancomicina, sobre todo desde el punto de vista epidemiológico, es la correcta identificación de la especie. *Enterococcus gallinarum*, *E. casseliflavus*, y *E. flavescens* pueden confundirse, en la práctica diaria, con las cepas clínicas de *E. faecium*, si no se les realiza el estudio del pigmento y de la movilidad. Resulta importante distinguir estas especies de *Enterococcus*, con fenotipo VanC intrínseco, de *E. faecalis* y *E. faecium* con fenotipos VanA o VanB adquiridos ya que, mientras que las primeras se aíslan generalmente de pacientes ambulatorios y presentan una escasa repercusión hospitalaria, las segundas representan potencialmente un grave problema para el control de la infección nosocomial. A este respecto, se han publicado varios procedimientos en los últimos años para directamente detectar mediante PCR múltiple los distintos fenotipos de resistencia a los glucopéptidos.

Por último, es importante para el control de la infección hospitalaria detectar no sólo los pacientes infectados, sino también aquellos con colonización gastrointestinal por ERV. Los estudios de colonización recomendables dependerán de la situación epidemiológica concreta de cada hospital, aunque básicamente pueden ser de tres tipos: a) estudios de colonización únicamente en los pacientes que comparten habitación con otro al que se le ha detectado un ERV, b) estudios de colonización en todos los pacientes de la unidad en la que se detecta un ERV, c) estudios transversales periódicos de colonización gastrointestinal a todos los pacientes en unidades de mayor riesgo, como las UCI, unidades hemato-oncológicas y unidades de transplantados. Para el estudio de la colonización gastrointestinal pueden usarse torundas rectales o perirrectales que deberán ser inoculadas en medios selectivos suplementados con vancomicina. Varios trabajos publicados encuentran que el medio habitualmente utilizado para el aislamiento de *Campylobacter*, resulta útil para este fin. El uso de medios selectivos suplementados con vancomicina permite, además, la detección de las cepas dependientes de vancomicina, que no crecen en los medios de cultivo convencionales.

TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR ENTEROCOCO RESISTENTE A LA VANCOMICINA

La resistencia intrínseca de los enterococos a un elevado número de antibióticos, su elevada capacidad para adquirir nuevas resistencias y la tolerancia de los antibióticos β -lactámicos y glucopéptidos, reduce enormemente las alternativas terapéuticas, especialmente para el tratamiento de las infecciones graves, como la endocarditis y la meningitis, que requieren para su resolución un efecto bactericida. *Enterococcus faecalis* continúa siendo casi uniformemente sensible a la ampicilina, (aunque se han encontrado algunas cepas productoras de β -lactamasa de forma aislada) con lo cual, combinándola con un aminoglucósido, y siempre que no haya resistencia de alto nivel a estos antibióticos, se puede conseguir actividad bactericida. El mayor problema lo constituyen las cepas de *E. faecium* resistentes a la vancomicina ya que, al ser generalmente resistentes también a la ampicilina, es prácticamente imposible conseguir una combinación de antibióticos con efecto bactericida. En algunos estudios se ha encontrado un efecto sinérgico entre diversas combinaciones de varios β -lactámicos con vancomicina, quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas o rifampicina frente a este tipo de cepas de *E. faecium*, pero ninguna de ellas ha demostrado una actividad bactericida consistente.

Para el tratamiento de la mayoría de las infecciones enterocócicas, en las que un efecto bacteriostático es suficiente, podrían utilizarse antibióticos como las tetraciclinas, el cloranfenicol y las quinolonas, siempre que las cepas sean sensibles, lo cual, por otro lado, no es ya demasiado frecuente. Asimismo, la nitrofurantoina y la fosfomicina mantienen cierta actividad y pueden ser útiles en el tratamiento de las infecciones urinarias por ERV.

Entre los antibióticos de nuevo desarrollo, la quinupristina-dalfopristina, combinación de dos estreptograminas parenterales, presenta una buena actividad frente a *E. faecium*, aunque no frente a *E. faecalis*. Los porcentajes de resistencia a esta combinación en *E. faecium* según muestran los estudios iniciales son bajos, en torno al 5%, aunque, sin embargo, el desarrollo de resistencia durante el tratamiento ha sido documentado posteriormente en un número no despreciable de casos. Otro de los antibióticos de nuevo desarrollo con buena actividad frente a los ERV es el linezolid, representante de una nueva clase de antimicrobianos sintéticos, las oxazolidinonas. En los estudios iniciales se encontró que los enterococos eran uniformemente sensibles a este antibiótico aunque, como en el caso de la quinupristina-dalfopristina, los primeros casos de resistencias no han tardado en publicarse. Por último, otros antibióticos con actividad frente a ERV, actualmente en fase de ensayos clínicos, son la daptomicina, las glicilglicinas, los quetólidos y la ramoplanina.

BIBLIOGRAFIA

ANÓNIMO. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. MMWR 2002; 51: 565-567.

ANÓNIMO. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twelfth informational supplement. NCCLS 2002; 21: Documento M100-S12.

ARTHUR M, COURVALIN P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1563-1571.

CETINKAYA Y, FALK P, MAYHALL CG. Vancomycin-resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 686-707.

DONALD EL, KELLER N, BARTH A, RONALD RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: Results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-199. Clin Infect Dis 2001; 32 (Suppl 2): S133-145.

GOLD HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. Clin Infect Dis 2001; 33: 210-219.

LECLERCQ R, COURVALIN P. Resistance to glycopeptides in enterococci. Clin Infect Dis 1997; 24:545-556.

LECLERCQ R, DERLOT E, DUVAL J, COURVALIN P. Plasmid mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319:157-161.

MUNDI LM, SAHM DF, GILMORE M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 513-522.

MURRAY BE. Diversity among multidrug resistant enterococci. *Emerging Infect Dis* 1998; 4:37-47.

TENOVER FC, TOKARS J, SWENSON J, PAUL S, SPITALNY K, JARVIS W. Ability of clinical laboratories to detect antimicrobial agent-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1695-1699.

WOODFORD N. Epidemiology of the genetic elements responsible for acquired glycopeptide resistance in enterococci. *Microb Drug Resist* 2001; 7: 229-236.

WOODFORD N, JOHNSON AP, MORRISON D, SPELLER DCE. Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:585-615.