

***Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina: una nueva amenaza**

GERMAN ANDRÉS CONTRERAS¹

CARLOS ANDRÉS GÓMEZ²

AURA LUCIA LEAL³

MARIA DE JESÚS PÉREZ DE GONZÁLEZ⁴

MYRIAM LUCÍA NAVARRETE⁵

ARTÍCULO DE ACTUALIZACIÓN
Fecha de recepción: 28/04/05
Fecha de aprobación: 18/06/05

RESUMEN

Staphylococcus aureus resistente a la vancomicina (*Vancomycin resistant Staphylococcus aureus*, VRSA) es una causa emergente de infección en el ambiente hospitalario. Para una adecuada detección, los laboratorios deben utilizar métodos especiales de evaluación y de susceptibilidad. Algunos de estos métodos son altamente específicos, mientras que otros necesitan pruebas adicionales para definir un resultado. Actualmente, existen tres casos de VRSA descritos en los Estados Unidos; en Suramérica, 5 casos de aislamientos de *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (*Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*, VISA), y en Colombia no se han presentado los primeros reportes de VISA/VRSA. Entre los factores de riesgo para la adquisición de VISA/VRSA está la alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) y el alto consumo de vancomicina. Sin una vigilancia epidemiológica, un control de infecciones, el adecuado uso de los antibióticos y una coordinación entre las autoridades de salud pública y los hospitales, los niveles de VRSA probablemente irán en incremento. El objetivo de este artículo es revisar los aspectos epidemiológicos, los mecanismos de resistencia, el proceso diagnóstico, las opciones tera-

Infectio 2005; 9(2): 91-99

péuticas y las medidas de control de infecciones para detener el desarrollo del VRSA. **Palabras clave:** *Staphylococcus aureus*, Vancomicina, VRSA, VISA, MRSA.

ABSTRACT

Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) is an emerging cause of infections in the health care settings. For reliable detection, laboratories may need to employ special screening and susceptibility testing methods. Certain of these tests are highly specific, while others may require additional confirmatory testing for definite results. Isolations of VISA strains have been confirmed from USA, Europe, Asia, Africa and Brazil. Meanwhile the first isolations of VRSA come from the United States. Without epidemiology surveillance, suitable antimicrobials use and coordination between public health authorities and hospitals, levels of VRSA are likely to increase. The aim of this article is to review the epidemiological aspects, the mechanisms the resistance, the diagnostic process, the therapeutics options and the infection control measures to stop the development of VRSA **Key words:** *Staphylococcus aureus*, Vancomycin, VRSA, VISA, MRSA.

¹ Médico interno, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

² Grupo de Resistencia Bacteriana, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

³ Estudiante de IX semestre, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Grupo de Resistencia Bacteriana, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Directora, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Directora, Grupo de Resistencia Bacteriana, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Docente asociada, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Grupo de Resistencia Bacteriana, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Docente asociada, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Grupo de Resistencia Bacteriana, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es una causa importante de infecciones hospitalarias y adquiridas en la comunidad. Es responsable de una gran variedad de infecciones tanto en la población pediátrica como en la adulta. A su vez es causa de una gran variedad de enfermedades, tales como lesiones localizadas en piel, absesos, neumonías y sepsis. En las últimas dos décadas, se ha evidenciado un aumento de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA); este incremento, a su vez, se ha acompañado de un aumento del uso de la vancomicina. En la última década, se han reportado aislamientos de *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad intermedia a vancomicina (*Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*, VISA) y de aislamientos de *Staphylococcus aureus* francamente resistentes a la vancomicina (*Vancomycin resistant Staphylococcus aureus*, VRSA). El objetivo del presente artículo es revisar la epidemiología, los mecanismos moleculares de resistencia, el diagnóstico y las opciones terapéuticas y de control para el VRSA.

EPIDEMIOLOGÍA

El descubrimiento de la penicilina ha permitido el manejo de una gran cantidad de infecciones bacterianas; sin embargo, hacia el año de 1942 (1) se reportó el primer caso de *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina. Esto propició el desarrollo de penicilinas antiestafilocócicas como la metilina y la oxacilina. No obstante, la identificación de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (MRSA) se reportó 1 año después de la introducción de esta penicilina semisintética (2). Esta serie de eventos produjo un aumento del uso de la vancomicina y brindó, posiblemente, las bases para la selección de *S. aureus* resistentes a la vancomicina. En la década del 80, el MRSA emergió ostensiblemente y se convirtió en un microorganismo endémico en la mayoría de hospitales, especialmente, en las unidades de cuidado intensivo (3). Actualmente, un gran porcentaje de los aislamientos de *S. aureus* adquiridos en la comunidad son también MRSA en Estados Unidos (4). Tal comportamiento no es ajeno a Colombia ya que se reporta una prevalencia del 52% de MRSA en el ambiente hospitalario (5), y de acuerdo con los reportes del Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (GREBO) (6), el 61%

de los aislamientos de la unidad de cuidado intensivo corresponden a MRSA.

A partir de 1996, se informaron los primeros aislamientos de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA) (7-9). En la mayoría de estos informes se resaltaba el papel preponderante del MRSA como sustrato ideal para el surgimiento de la resistencia a vancomicina. Para junio del 2002, se habían informado ocho pacientes con infecciones causadas por cepas VISA en Estados Unidos. A la fecha, en el mundo se han presentado 3 casos de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (VRSA).

El primero de los VRSA reportado en Estados Unidos ocurrió en Michigan (10), en junio de 2002; se aisló VRSA de la punta de un catéter venoso en un paciente de 40 años. El paciente presentaba como enfermedades de base diabetes, enfermedad vascular periférica y falla renal crónica. Las muestras fueron evaluadas por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), que confirmó que los resultados de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la vancomicina era mayor de 128 µg/ml; para teicoplanina, mayor de 32 µg/ml, y para oxacilina, mayor de 16 µg/ml, por el método de microdilución en caldo. El aislamiento contenía el gen *vanA*, responsable de la resistencia a vancomicina en *Enterococcus* spp. De igual manera contenía el gen *mecA* que media la resistencia a oxacilina en *S. aureus*.

La presencia del gen *vanA* en *S. aureus* se documentó por primera vez en 1992, por medio de pruebas *in vitro* (12). Lo anterior sugiere que este determinante de resistencia a la vancomicina pudo haber sido adquirido por *S. aureus* a través de la transferencia de material genético del *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina localizado en una úlcera de los miembros inferiores del paciente.

El segundo caso ocurrió en Pennsylvania (11) en septiembre de 2002, en un paciente de 70 años de edad, el cual fue admitido en un hospital del Estado, en donde consultó por una úlcera crónica del pie y posible osteomielitis. En el cultivo de la úlcera creció *S. aureus*. Este aislamiento fue sometido a una prueba de susceptibilidad antimicrobiana que consistió en cultivar *S. aureus* en un agar con vancomicina, en donde creció satisfactoriamente, lo que hacía sospechar el hallazgo de una cepa VISA. Prue-

bas posteriores de susceptibilidad con E-test® confirmaron la resistencia a la vancomicina (VRSA). El CDC por el método de microdilución en caldo determinó una CIM de 32 µg/ml para la vancomicina. Pruebas genéticas posteriores confirmaron la presencia de los genes *mecA* y *vanA*.

El tercer caso, en marzo de 2004, ocurrió en New York (13). De un cultivo urinario obtenido de un paciente de un hogar geriátrico, se aisló *S. aureus*. El aislamiento fue evaluado por un método automatizado de susceptibilidad antimicrobiana (Microscan®) que reveló una CIM para vancomicina de 4 µg/ml. Evaluaciones posteriores usando E-test® indicaron que el aislamiento era resistente a la vancomicina (CIM > 256 µg/ml). Posteriormente, en el CDC, la cepa aislada reveló una CIM de 64 µg/ml para vancomicina. De nuevo, el aislamiento contenía los genes *mecA* y *vanA*. Las evaluaciones adicionales practicadas en el CDC con métodos automatizados como Microscan® y Vitek® no detectaron la resistencia a la vancomicina en este aislamiento VRSA. Esto último tiene un significado importante debido a que, en el medio hospitalario, estos métodos se utilizan para determinar los patrones de resistencia de los aislamientos bacterianos; por tanto, pone en evidencia las limitaciones de los métodos automatizados en la determinación de la resistencia en *S. aureus* con el enorme riesgo que esto implica.

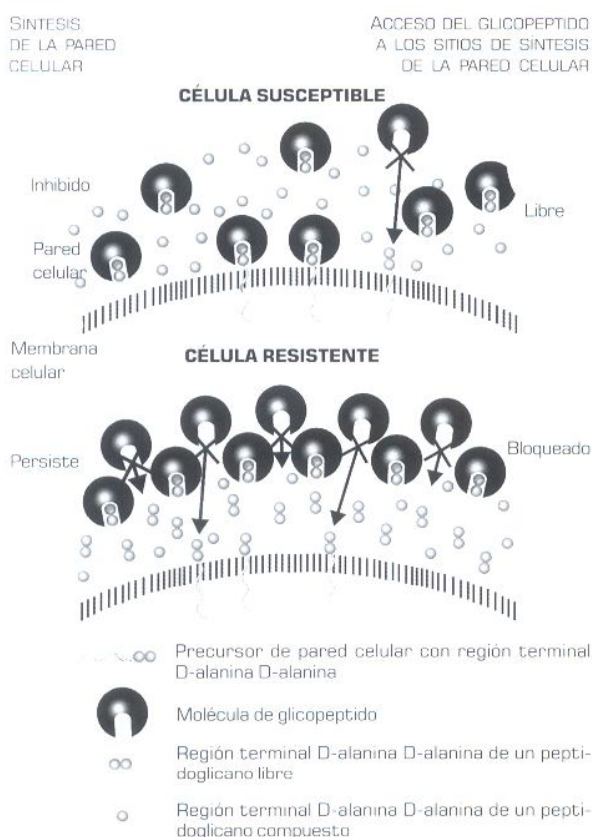
En Latinoamérica, específicamente en Brasil, se encuentran descritos 5 aislamientos VISA (14). Cuatro de estos aislamientos reportados en Brasil se aislaron de pacientes que pertenecían a la unidad de quemados y el otro aislamiento era de la Unidad de Cuidado Intensivo Ortopédico. Los 5 aislamientos se caracterizaron por poseer una CIM para vancomicina de 8 µg/ml con métodos no automatizados y una CIM de 16 µg/ml para teicoplanina con el método de E-test®. Estos 5 aislamientos obtenidos en Brasil fueron negativos para el gen *vanA*, *vanB* y *vanC*. Lo común para cada uno de estos aislamientos, excepto para el obtenido de la Unidad de Cuidado intensivo Ortopédico, fueron los largos periodos de tratamiento con vancomicina previos a la identificación. En Colombia, aún no se han presentado reportes de VISA o de VRSA; sin embargo, la alta prevalencia de MRSA reportada en nuestro país, como la observada en Estados Unidos, no descarta la posibilidad de la presencia de VISA o de VRSA.

MECANISMO DE RESISTENCIA

Para entender el mecanismo de resistencia en *S. aureus* es necesario revisar el proceso normal de la conformación de la pared bacteriana en este microorganismo.

La pared celular es una de las principales estructuras tanto de las bacterias Gram positivas como de las Gram negativas. La presión osmótica interna en la mayoría de las bacterias oscila entre 5 y 20 atmósferas. En casi todos los medios esta presión sería suficiente para hacer estallar la célula, si no fuese por la resistencia que opone la pared celular. Para poder mantener esta función de resistencia, depende de la adecuada síntesis de una estructura bioquímica denominada peptidoglicano. Este componente está conformado por dos amino-azúcares (N-acetilglucosamina y N-acetil murámico) y 10 aminoácidos. La síntesis de esta estructura se inicia en el citoplasma con la producción inicial de un monómero de N-acetilmurámico y cinco aminoácidos (L-alanina, D-ácido glutámico, L-lisina y dos D-alanina). Posteriormente, la cadena inicial se transporta a la superficie externa por medio de un canal lipídico (15) pero, antes de llegar a su destino, se suma a su estructura el componente de N-acetilglucosamina y los cinco residuos de glicina. El crecimiento del peptidoglicano como polímero depende, principalmente, de dos enzimas de la membrana citoplasmática conocidas como la glicosiltransferasa y la transpeptidasa, también conocida como la proteína ligadora de penicilina (PBP). La primera se encarga de producir enlaces entre los dos amino-azúcares y la segunda, de reconocer los residuos de D-alanina D-alanina, para, posteriormente, originar un corte entre estos dos residuos y permitir así la unión entre el penúltimo residuo de D-alanina con la cadena de pentaglicina del segundo monómero. Toda esta secuencia de acciones permite el crecimiento del peptidoglicano y, por ende, una mayor estabilidad estructural de la pared bacteriana.

La vancomicina pertenece a la familia de los glicopéptidos. Este antibiótico se caracteriza por interferir con la síntesis del peptidoglicano. El mecanismo de acción se basa en la capacidad que tiene la vancomicina para ligarse a los residuos de D-alanina D-alanina de las cadenas completas de peptidoglicano o en las cadenas nacientes de peptidoglicano (figura 1) y, por tanto, impedir la acción de la enzima transpeptidasa, con lo cual produce una disminución en la

Figura 1

polimerización del peptidoglicano mediada por las PBP (11). Una de los principales limitantes para esta acción es el número de capas de peptidoglicano que el antibiótico debe atravesar para llegar a su objetivo (15).

El mecanismo de resistencia a este antibiótico se ha descrito apartir de la primera cepa clínicamente resistente, denominada Mu50 (16). Uno de los mecanismos de resistencia que se ha descrito con mayor frecuencia en *S. aureus*, consiste en un aumento anormal del grosor de la pared celular, según se evidencia en las pruebas bioquímicas y en la observación por medio de la microscopía electrónica de transmisión (17). Como resultado del aumento en el número de capas de peptidoglicano en la pared celular, más vancomicina es atrapada en las capas superficiales (figura 1) lo que impide que el antibiótico llegue a la membrana citoplasmática; este es el lugar en donde ocurre la síntesis del peptidoglicano. Como resultado de esto, se requieren mayores concentraciones del antibiótico para saturar las diversas capas de peptidoglicano y, finalmente, bloquear su síntesis.

El engrosamiento de la pared celular es característico de las cepas resistentes a la vancomicina. Existen, principalmente, dos mecanismos relacionados en el aumento anormal del peptidoglicano. El primero se caracteriza por un aumento en la tasa de producción de peptidoglicano y el segundo se relaciona con una disminución de su degradación. Así, las nuevas capas de peptidoglicano desplazan a las viejas capas, pero estas últimas no son degradadas por las enzimas hidrolizantes de peptidoglicano, como sí sucede en las cepas sensibles. Toda esta serie de acciones conlleva una acumulación excesiva de peptidoglicano y, por tanto, un mayor obstáculo físico para la vancomicina.

Aparte de los mecanismos anteriormente descritos, existe otro factor que ayuda a generar resistencia a la vancomicina (13) y es la producción de monómeros de peptidoglicano estructuralmente diferentes al original, los cuales impiden la polimerización del peptidoglicano. Esta falta de polimerización conlleva un aumento de residuos de D-alanina D-alanina libres. Estos residuos se caracterizan por poseer una afinidad de 3 a 6 veces más por la vancomicina, a diferencia de los residuos de cepas sensibles y, por tanto, atrapan más antibiótico. A pesar de que este mecanismo colabora con la resistencia, es el aumento en el grosor de la pared lo que se considera como prerrequisito para la resistencia a la vancomicina (15).

GENÉTICA

Las tres cepas de *S. aureus* informadas como resistentes a la vancomicina en Estados Unidos se caracterizaron por la evidencia del gen *vanA*. Este gen se caracteriza por poderse inducir, ser transmitido por un elemento móvil denominado transposón Tn1546 y conferir una alta resistencia a los glicopéptidos en *Enterococcus* spp. Debido al hallazgo de este determinante genético, se llegó a sospechar que se estaba enfrentando la misma cepa. Sin embargo, la evidencia de concentraciones inhibitorias mínimas diferentes para cada uno de los aislamientos (Michigan, CIM>1.028 mg/ml; Pennsylvania, CIM>32 µg/ml, y New York, CIM>256 µg/ml) evidenció lo contrario. Gracias al estudio de Nancye *et al.* (18) se confirmó la presencia de un perfil genotípico diferente entre las dos primeras cepas (Michigan y Pennsylvania), el cual radicaba en la ausencia del elemento genético

orf1 y la presencia de dos secuencias de inserción en el Tn1546 del aislamiento de Pennsylvania, a pesar de poseer la misma secuencia de aminoácidos para el gen *vanA* entre los dos aislamientos. Estas diferencias estructurales del Tn1546 permiten concluir que los dos primeros aislamientos provienen de eventos genéticos totalmente diferentes.

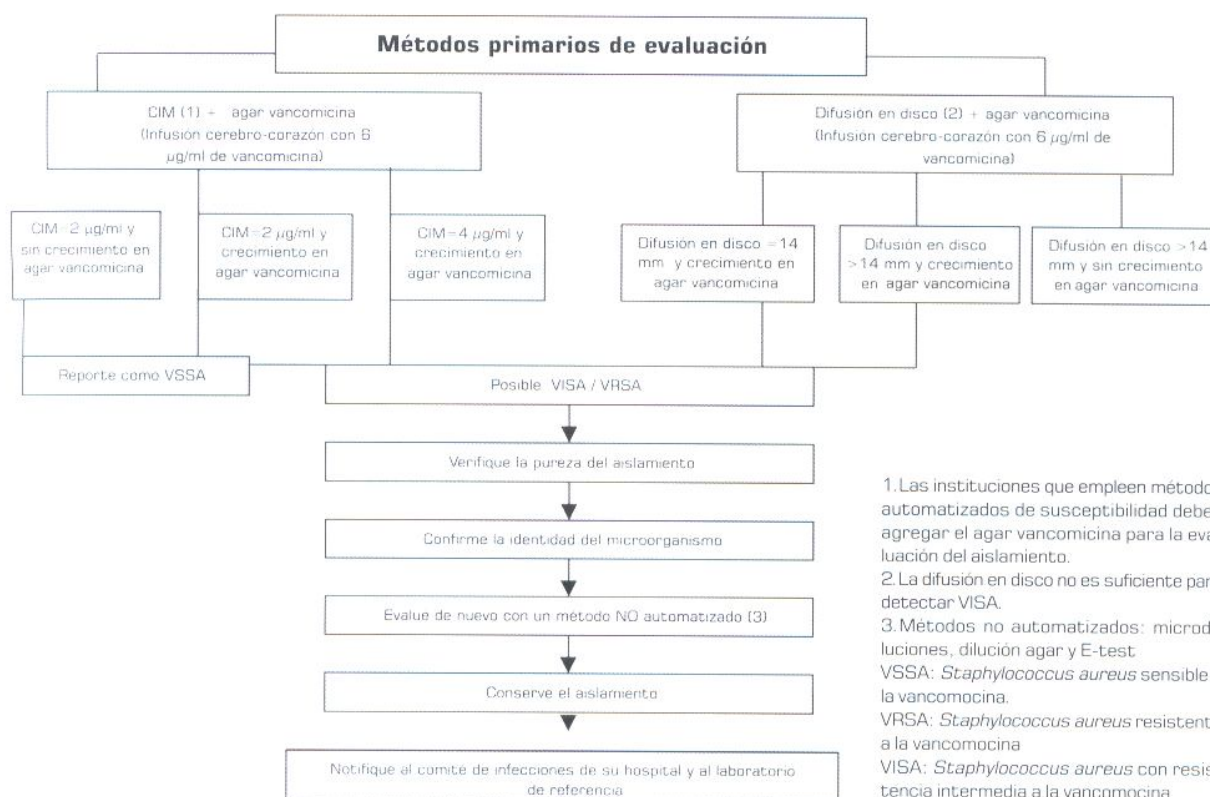
DIAGNÓSTICO

No todos los métodos de susceptibilidad microbiológica detectan aislamientos resistentes o con resistencia intermedia a la vancomicina, especialmente, los métodos automatizados y los de difusión en disco. Prueba de esto es la falla en la detección de dos de los tres aislamientos resistentes en Estados Unidos por los métodos anteriormente mencionados (11-13). Los métodos que detectan VISA y VRSA son la dilución en agar con vancomicina (el cual es una in-

fusión cerebro-corazón con 6 µg/ml de vancomicina) y los métodos no automatizados para la realización de CIM (microdiluciones, dilución agar y E-test). De tal manera que los laboratorios que utilicen los métodos automatizados o el método de difusión en disco deben incluir, también, en las pruebas, la evaluación en agar con vancomicina para aumentar la detección de VISA y VRSA. A su vez, en aquellas cepas que se hayan identificado como VISA o VRSA, se deben confirmar su autenticidad repitiendo las pruebas de susceptibilidad y de identificación microbiológicas. Una vez se sospecha la presencia de VISA o de VRSA se deben iniciar medidas específicas para el control de la infección. Además, los laboratorios deben notificar a los respectivos laboratorios de referencia de su ciudad con el fin de confirmar el aislamiento y la realización de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. El proceso diagnóstico se describe en la figura 2.

Figura 2

ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CON RESISTENCIA INTERMEDIA O TOTAL A LA VANCOMICINA



De acuerdo con las guías de la Instituto de Estandarización Clínica y de Laboratorio (CLSI), anteriormente NCCLS, define a *S. aureus* susceptible a vancomicina como aquél que tiene una CIM <4 µg/ml; *S. aureus* con resistencia a la vancomicina, CIM ≥32 µg/ml, y a las cepas con resistencia intermedia como aquéllas que poseen una CIM entre 8 y 16 µg/ml (19).

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Desde que se documentaron los primeros aislamientos de *S. aureus* con resistencia intermedia o total a la vancomicina en el ambiente clínico, se pensó en la dificultad que tendría el médico para el manejo de estas infecciones, ya que la vancomicina es considerada como un medicamento indispensable para el manejo de infecciones por organismos Gram positivos multirresistentes. Sin embargo, los patrones de susceptibilidad de los aislamientos VRSA, a pesar de su resistencia a la vancomicina, evidencian una amplia sensibilidad a otra clase de antibióticos (tabla 1).

Las opciones de tratamiento para el manejo de las infecciones causadas por VRSA se deben basar en los perfiles de susceptibilidad que el aislamiento en cuestión presente (30-32). Por tal motivo, se debe realizar un amplio panel de susceptibilidad de acuerdo con los estándares de susceptibilidad propios de *S. aureus*.

Sin embargo, esta emergencia y diseminación de resistencia entre diferentes microorganismos hizo necesario el desarrollo de otras alternativas para el tratamiento de infecciones por microorganismos Gram positivos multirresistentes, en especial, el VRSA.

Entre estas nuevas opciones terapéuticas se encuentra la daptomicina, un antibiótico caracterizado por su unión a la membrana celular por medio de un canal de calcio que produce despolarización rápida de la membrana bacteriana por medio de la expulsión de potasio, el cual se asocia con alteración en la síntesis de ADN, ARN y de proteínas (20). Ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el manejo de infecciones de tejidos blandos por microorganismos Gram positivos no resistentes y que ha mantenido una actividad *in vitro* contra las cepas VRSA y VISA en sus pruebas iniciales (21).

El linezolid es una oxazolidinona que se caracteriza por inhibir la síntesis proteica al bloquear la unión del ARNm con la subunidad ribosómica 30S (22). Su espectro es similar al de la vancomicina y su efectividad clínica está dirigida al tratamiento de infecciones por *Vancomycin resistant enterococci* (VRE) y VISA.

La quinupristina-dalfopristina es una estreptogramina que produce inhibición de la síntesis proteica al formar un complejo con la subunidad ribosómica 50S; se ha utilizado, principalmente, para el tratamiento de infecciones por *E. faecium* resistente a la

Tabla 1

PERFIL CLÍNICO Y ANTIBIÓTICO DE VRSA EN ESTADOS UNIDOS

Referencia	Enfermedad de base	Enfermedad actual	Patrón de susceptibilidad
Michigan	Diabetes, enfermedad vascular periférica y falla renal crónica	Secreción purulenta de úlcera de miembro inferior	Cloranfenicol, linezolid, minociclina, quinupristina-dalfopristina, tetraciclinas y trimetropin- sulfametoxazol
Pensylvania	Obesidad mórbida, úlcera crónica de miembros inferiores	Drenaje purulento de úlcera crónica de pie y osteomielitis	cloranfenicol, linezolid, minociclina, quinupristina-dalfopristina, rifampicina y trimetropin-sulfametoxazol.
New York	Información no disponible	Información no disponible	cloranfenicol, linezolid, minociclina, quinupristina-dalfopristina, rifampicina y trimetropin -sulfametoxazol.

Tabla 2

vancomicina y, potencialmente, para el manejo de infecciones por VISA y VRSA (18).

Tanto el linezolid como la quinupristina-dalfopristina han mostrado buena actividad bactericida *in vitro* en las infecciones por VRSA (23). Sin embargo, se necesita la creación de antibióticos más estables contra este tipo de microorganismos, teniendo en cuenta los reportes iniciales de resistencia al linezolid y a la quinupristina-dalfopristina por parte de *S. aureus* (24,25).

Entre las nuevas opciones terapéuticas que se encuentran actualmente en estudio están la oritavancina y la dalbavancina (26); son glicopéptidos sintéticos y cuya actividad antibiótica se ve relacionada con el VRE y el MRSA así como en aquellos aislamientos VISA o VRSA.

De igual manera, el grupo de las quinolonas se ve incrementado con el desarrollo de la garenoxacina, una desfluoroquinolona que actúa a nivel de la topoisomerasa IV y de la ADN girasa. Se caracteriza por retener actividad contra *S. aureus* que presentan mutaciones de los genes *grIA* o *grIB* (33). La sitaflozacin (27) es otra nueva quinolona cuyo espectro va dirigido contra microorganismos Gram positivos como el MRSA y actúa, principalmente, en la topoisomerasa. El desarrollo de la tigeciclina es una tetraciclina de amplio espectro que muestra una adecuada actividad en infecciones por microorganismos Gram positivos multirresistentes (28).

MEDIDAS DE CONTROL

En los últimos años, ante el surgimiento de las primeras cepas VISA y después de los tres hallazgos de VRSA, el CDC de Atlanta ha hecho varias recomendaciones a nivel de prevención, manejo en el laboratorio y en el control del personal hospitalario que se expone al brote de VRSA (29). Las guías del CDC tienen cuatro objetivos: 1) disminuir la probabilidad de que emerjan cepas VISA y VRSA; 2) reconocer en el laboratorio la ocurrencia de estas cepas; 3) obtener información de alternativas farmacológicas para los pacientes infectados con cepas VISA o VRSA; 4) implementar medidas urgentes para contener la infección. Las medidas específicas encaminadas a alcanzar cada uno de estos objetivos se expone en forma detallada en la tabla 2.

Tabla 2

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA DISEMINACIÓN DE *S. AUREUS* CON REDUCIDA SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A VANCOMICINA

- El laboratorio debe avisar inmediatamente al personal médico, la unidad hospitalaria y el comité de infecciones.
- Se debe aislar al paciente en una habitación privada y comenzar la atención personalizada por parte de personal especializado, con el empleo de precauciones de transmisión por contacto y uso de máscara.
- Se debe minimizar el número de personas que tienen contacto con los pacientes infectados o colonizados.
- Se debe comenzar a adelantar investigaciones epidemiológicas en Colombia.
- Se debe educar e informar al personal de salud sobre la presencia de pacientes con VISA-VRSA y de las medidas epidemiológicas que se deben tomar para el control de la infección.
- Se debe vigilar, supervisar y hacer cumplir estrictamente las precauciones de contacto y otras medidas.
- Se deben practicar cultivos basales de las manos y fosas nasales de:
 - las personas que hayan tenido contacto reciente con el paciente;
 - los profesionales de la salud que atienden al paciente, y
 - los compañeros de habitación del paciente,
- Se debe evaluar la eficacia de las precauciones mediante la supervisión del personal en busca de VISA o VRSA.
- Se debe consultar con el departamento de salud encargado antes de dar de alta al paciente, o trasladarlo a otro servicio o procedimiento o, en su defecto, notificar al servicio o institución que lo recibirá, la presencia de cepas VRSA/VISA y cuáles son las medidas adecuadas.

Tabla 2

CONCLUSIONES

Dada la potencial virulencia *S. aureus* y su papel en un gran número de infecciones tanto hospitalarias como adquiridas en la comunidad, así como también la gran prevalencia de cepas MRSA en nuestro medio, se hace necesario promover estrategias a nivel hospitalario que propendan por el uso apropiado de los antibióticos y el aislamiento adecuado de pacientes infectados con bacterias multirresistentes, y a nivel del laboratorio clínico para mejorar los métodos de detección de la resistencia a la vancomicina de *Staphylococcus aureus*. Todo lo anterior con el fin de contener el inminente problema del surgimiento de la resistencia a vancomicina en *Staphylococcus aureus*.

Agradecimientos

Agradecemos a Jorge Alberto Cortés y a Natasha Vanegas por su asistencia editorial.

REFERENCIAS

1. **RAMMELKAMP M.** Resistances of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. Proc Roy Soc Exper Biol Med 1942;51:386-9.
2. **JEVONS MP.** "Celbenin"-resistant staphylococci. Br Med J 1961;1:124-5.
3. **NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTION SURVEILLANCE (NNIS)** System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control 2004;32:470-85.
4. **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.** Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections-Los Angeles County, 2002-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:88.
5. **ARIAS C, REYES J, ZÚÑIGA M, CORTÉS L, CRUZ C, RICO C ET AL.** Multicentre surveillance of antimicrobial resistance in enterococci and staphylococci from Colombia hospitals, 2001-2002. JAC 2003;51:59-68.
6. <http://www.grebo.org/resistencia.asp>
7. **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.** Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-United States, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:764-5.
8. **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.** Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-Japan, 1996, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:624-6.
9. **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION.** Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin-Japan, 1996, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:624-6.
10. **ROTUM SS, MCMATH V, SCHOONMAKER DJ, MAUPIN PS, TENOVER FD, HILL BC ET AL.** *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from patient with fatal bacteremia. 1999; 5:147-9.
11. **CENTERS FOR DISEASE CONTROL.** Public Health Dispatch: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, Pennsylvania. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:902.
12. **NOBLE WC, VIRANI Z, CREE RG.** Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. FEMS Microbiol. Lett 1992;72:195-8.
13. **CENTERS FOR DISEASE CONTROL.** Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—New York, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;53:322-3.
14. **OLIVEIRA G, DELL ALQUILA A, MASIERO R, LEVY C, GOMES M, CUI L ET AL.** Isolation in Brazil of osocomial *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:443-8.
15. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. Lan Infect Dis 2001;1:147-55.
16. **CUI L, MURAKAMI H, KUWAHARA-ARAI K, HANAOKA H, HIRAMATSU K.** Contribution of a thickened cell wall and its gultaminenon amidated component to the vancomycin resistance expressed by *Staphylococcus aureus* MU50. Antimicrob agents Chemother 2000;44:2276-85.
17. **APPELBAUM P, BOZDOGAN B.** Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Lab Med 2004;24: 381-402.
18. **NANCYE, C. WEIGEL, L. PATEL, J. TENOVER, F.** Comparison of Tn 1546-like elements in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Michigan and Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:470-2.
19. **CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE/NCCLS.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. CLSI/NCCLS document M 100-S15 (ISBN 1-56238-556-9). Wayne, Pennsylvania: Clinical Laboratory Standards Institute; 2005.
20. **CARPENTER CF, CHAMBERS HF.** Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug resistant Gram positive pathogens. CID 2004;38: 994-1000.

21. **FUCHS PC, BARRY AL, BROWN SD.** In vitro bactericidal activity of daptomycin against staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:467-70.
22. **FORD C, HAMEL J, STAPERT D ET AL.** Oxazolidinones; a new class of Antimicrobials. *Infect Med* 1999;16:435.
23. **CHA R, BROWN WJ, RYBAK MJ.** Bactericidal activities of daptomycin, quinupristin-dalfopristin, and linezolid against vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3960-3.
24. **DOWZICKY M, TALBOT GH, FEGER C, PROKOCIMER P, ETIENNE J, LECLERQ R.** Characterization of isolates associated with emerging resistance to quinupristin/dalfopristin (Synercid) during a worldwide clinical program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:57-62.
25. **TSIODRAS S, SAKOULAS G, WENNERSTEN C, ELIOPOULOS GM, MOELLERING RM, JR., FERRARO MJ, GOLD HS.** Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.
26. **HANCOCK R.** Mechanism of action of newer antibiotics for Gram positive pathogens. *Lancet Infect Dis* 2005;5:209-18.
27. **ROUX A, LODE H.** Recent development in antibiotic treatment. *Infect Dis Clin N Am* 2003;17:739-51.
28. **GARRION MW, NEUMILLER JJ, SETTER SM.** Tigecycline: an investigational glycycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive bacterial organisms. *Clin Ther* 2005;27:12-22.
29. **CENTERS FOR CONTROL AND PREVENTION.** Investigation and control of vancomycin- intermediate and resistant *Staphylococcus aureus*: a guide for Health Departments and Infection Control personnel. Atlanta, GA: CDC; 2004.
30. **SRINIVASAN A, DICK J, PERL T.** Vancomycin resistance in *Staphylococci*. *Clin Microbiol Rev* 2000;15:430-8.
31. http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Lab/FactSheet/visa_vrsa_algo.htm
32. **SMITH TL, PEARSON ML, WILCOX KR, CRUZ C, LANCASTER MV, ROBINSON-DUNN B ET AL.** Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* working group. *N Engl J Med* 1999;340:493-501.
33. **INCE D, ZHANG X, SILVER LC ET AL.** Dual targeting of DNA gyrase and topoisomerase IV: target interactions of garenoxacin (BMS-284756, T-381 ME), a new desfluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3370-80.