

Enterococo resistente a vancomicina en un hospital universitario: características clínicas y epidemiológicas de 100 casos, 1998-2003

Ospina Sigifredo*
Franco Liliána*
Robledo Jaime**
Vélez Lázaro***
Patiño Luz Adriana*
Ochoa Jesús Ernesto*

Resumen

Introducción: el enterococo resistente a vancomicina (ERV) se ha convertido en una causa importante de infección nosocomial, especialmente en unidades de cuidado intensivo y unidades hematooncológicas. Se hace entonces necesario conocer la dinámica epidemiológica en cada institución con el fin de implementar medidas de control. El propósito de este estudio fue caracterizar desde el punto de vista epidemiológico, microbiológico y clínico, 100 pacientes con ERV en un hospital universitario, en el período comprendido entre junio de 1998 y marzo de 2003. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio descriptivo prospectivo en 100 pacientes con aislamiento de ERV en sitio diferente a materia fecal, hospitalizados durante el período de estudio. El proceso microbiológico se hizo por método automatizado Vitek (Biomerieux) y en algunos casos por método manual, difusión en disco. Los datos de las variables fueron tomados directamente por los investigadores a medida que se iban presentando los casos; la información se organizó y se tabuló en una base de datos en Epi Info 6.04, a partir de la cual se hizo el

análisis. A lo largo del estudio se implementaron varias medidas de control. **Resultados:** la edad promedio de los pacientes fue de 45 años. ERV se aisló con más frecuencia en secreciones purulentas de cavidad abdominal o herida quirúrgica (36%), orina (30%), y sangre (19%). La especie más frecuente fue *E. faecium* (87%), con fenotipo VanA. Los posibles factores de riesgo fueron el uso previo de antibióticos, la hospitalización en UCI, los días estancia, las cirugías previas, y la neutropenia. La respuesta al tratamiento fue buena y aparentemente las medidas de control han permitido mantener la endemia a niveles aceptables dada la complejidad del hospital. **Conclusiones:** ERV afecta con más frecuencia a pacientes crónicamente enfermos, con estancia prolongada, hospitalizados en UCI, con uso previo de antibióticos y con cirugía abdominal. Estos hallazgos son similares a los informados por otros autores en la literatura. **Palabras clave:** Enterococo resistente a vancomicina, factores de riesgo, medidas de control, hospital universitario. ☼

Infectio 2003; 7(4): 195-202

Recibido para evaluación: 11/11/2003 - Aceptado para publicación: 2/12/2003

* Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.
** Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín.
*** Universidad de Antioquia, Medellín.

Correspondencia: soox@elhospital.org.co

Este trabajo obtuvo el 2º puesto en la categoría Clínica Epidemiológica en el Congreso Colombiano de Enfermedades Infecciosas.



Introducción

El enterococo se encuentra normalmente en el tracto intestinal de humanos y animales, pero cada vez tiene un papel más importante como agente causal de infección nosocomial. Las especies más frecuentes son *Enterococcus faecalis* hasta en un 85 a 90% y *E. faecium* con un 5 a 10% (1-4). Son altamente tolerantes a condiciones ambientales adversas (3,5), y en el ser humano causan infecciones del tracto urinario, sepsis intraabdominal, infección de herida quirúrgica, y bacteremia; ocasionalmente se aísla de líquido pleural (6). Estas pueden ocurrir en cualquier paciente, pero las infecciones más serias ocurren en aquellos severamente inmunocomprometidos (1-3,7,8). La proporción de mortalidad en casos de bacteremia puede alcanzar 60 a 70%, y puede atribuirse claramente a la infección en la mitad de los casos (2).

Estos microorganismos son intrínsecamente resistentes a varios agentes antimicrobianos y tienen la capacidad de adquirir resistencia a casi todos los agentes antimicrobianos conocidos, incluyendo la vancomicina. El incremento de resistencia de *E. faecium* a penicilina y ampicilina llevó al amplio uso de la vancomicina como droga de elección para el tratamiento de estas cepas, generándose con el tiempo también alta resistencia a este antibiótico (1).

Los primeros aislamientos de enterococo resistente a vancomicina se informaron en Europa y Estados Unidos a finales los años 80, y rápidamente se extendieron a otras regiones del mundo (9-11). En Colombia los primeros casos fueron detectados en el año 1998 en el hospital objeto de este estudio (12).

Diferentes estudios han demostrado como principales factores de riesgo para adquirir infección por ERV los siguientes: trabajador de la salud portador de ERV en materias fecales, proximidad de pacientes infectados con ERV, hospitalización en una unidad de cuidados intensivos, exposición a agentes antimicrobianos como vancomicina, cefalosporinas de tercera generación, carbapenems, metronidazol y clindamicina, uso de vancomicina oral para el tratamiento de enterocolitis por *Clostridium difficile* o el uso de vancomicina parenteral para el tratamiento de infección relacionada con catéter intravascular, duración prolongada de la hospitalización, necesidad de transferencia intrahospitalaria a otra sala, reexploración quirúrgica después de trasplante de hígado, uso de sondas de alimentación enteral o sucralfate, la severidad del

estado clínico basado en el APACHE II, hospitalización en un servicio de malignidad hematológica y de trasplante de médula ósea, cirugía intraabdominal o torácica, insuficiencia renal, hospital con más de 200 camas y de tipo universitario, catéter venoso central o sonda vesical (1-3,13-18).

En un estudio realizado en este hospital con los primeros 27 casos se identificaron a través de un diseño tipo casos y controles, como factores de riesgo los siguientes: la insuficiencia renal, la anemia, la nutrición parenteral total, la cirugía abdominal previa, mayor cantidad de días entre el ingreso y la infección, el mayor número de antibióticos previos, y el uso previo de metronidazol, ceftazidima, cefotaxima, imipenem, ciprofloxacina, vancomicina, y ampicilina/sulbactam. Igualmente se asoció con mayor mortalidad y mayor número de días estancia (15).

La especie predominante de ERV en los diferentes estudios es *E. faecium* fenotipo VanA, y usualmente con una diseminación monoclonal; *E. faecalis* es la segunda especie más frecuente con un fenotipo variable (1,3,13,19). En un estudio realizado en este hospital con los primeros 23 casos de *E. faecium* se logró identificar por medio de estudio de biología molecular la presencia del gen vanA, y su estrecha relación en el patrón molecular, lo que permitió confirmar no solo el fenotipo sino mediante el estudio de epidemiología molecular demostrar la diseminación clonal de la cepa (20).

Para el tratamiento de la infección por ERV se han propuesto varias alternativas como ampicilina a altas dosis en infusión continua y tetraciclinas; teicoplanina para el fenotipo VanB, y nitrofurantoina para los aislamientos de orina. Ahora se dispone también de linezolid, una nueva alternativa que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las cepas multirresistentes (1,5,7,21-23).

A pesar de dichas alternativas, los esfuerzos deben concentrarse en limitar la diseminación de los microorganismos a través de medidas ampliamente conocidas como: uso prudente de antibióticos, educación, implementación de medidas de control de la infección, detección y manejo de portadores en materia fecal, aislamiento de contacto, limpieza y desinfección de superficies ambientales, y estudios epidemiológicos que orienten el comportamiento del microorganismo. (2,3,13).

El propósito de este estudio fue determinar las principales características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de los pacientes con aislamiento de ERV durante un período de más de 4 años.



Materiales y Métodos

El hospital donde se realizó este estudio es de carácter universitario, con 650 camas, y de alto nivel de complejidad.

Tipo de estudio y población

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo, en el cual se incluyeron 100 pacientes con aislamiento de ERV, durante el período comprendido entre junio de 1998 y marzo de 2003. Se tuvo en cuenta el aislamiento de primera vez en sitio diferente a materia fecal, y no se consideraron aislamientos repetidos en el mismo paciente. Se definió el caso como infección cuando así lo establecía el infectólogo y además instauraba terapia específica. La colonización también se definió a criterio del infectólogo.

Microbiología

Para la identificación de las cepas y la realización de pruebas de sensibilidad se utilizó el sistema Vitek (Biomérieux SA). Para sensibilidad a teicoplanina, doxiciclina, minociclina y linezolid se utilizó el método de difusión de disco (24). La sensibilidad, la resistencia y la alta resistencia se definió con base en lo establecido por el Comité Nacional para Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS) de los Estados Unidos (25). Se utilizó como control la cepa ATCC 29212.

Recolección y Análisis de la información

Los datos de las variables epidemiológicas, clínicas y microbiológicas se obtuvieron a partir de las historias clínicas de los pacientes y de los registros del laboratorio de microbiología. Los investigadores tuvieron conocimiento de todos los pacientes al momento del diagnóstico y pudieron seguir la evolución hasta el alta.

La información fue tabulada y procesada en una base de datos en el programa EpiInfo 6.04. Para el análisis de la información se utilizaron distribuciones de frecuencias absolutas y relativas, y para establecer la asociación de algunas variables con la mortalidad se utilizó la razón de disparidad con su correspondiente intervalo y valor de p, considerándose significativa si menor de 0.05.

Durante todo el estudio se mantuvo la confidencialidad de la información y no se realizó ninguna intervención que atentara contra la integridad del paciente.

Resultados

Se estudiaron un total de 100 pacientes en

quienes se aisló ERV, durante el período de estudio. El número de pacientes por año pasó de 11 en 1998 a 36 en el 2002. En el gráfico 1 se presenta el número de casos absoluto según mes y año de aislamiento.

La proporción de incidencia por 1000 egresos fue de 0.4 x 1000 en 1998 y 1999, 0.5 x 1000 en el 2000, 1 x 1000 en el 2001, 1.7 x 1000 en el 2002, y 0.9 x 1000 en el primer trimestre de 2003.

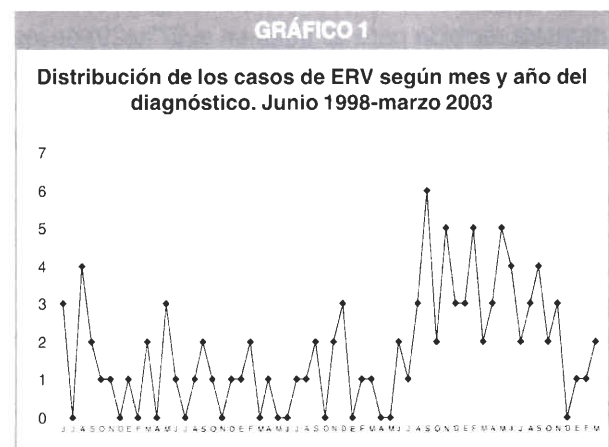
Los primeros casos se presentaron en el servicio quirúrgico, y se fueron extendiendo a otros sitios del hospital; en el año 2000 ya se había aislado en todas las áreas, incluyendo las urgencias y las salas pediátricas. En las unidades de cuidados intensivos los casos se empezaron a hacer más frecuentes a partir del año 2000.

La edad promedio fue de 45 años (<1 – 87). El 8%(8) menores de 15 años de los cuales cuatro de un año o menos, el 39%(39) entre 15 y 44 años, el 19%(19) entre 45 y 59 años, y el 34%(34) 60 años o más. El 51%(51) fueron del sexo masculino.

Los pacientes ingresaron al hospital por trauma, la mayoría por arma de fuego, en el 30% de los casos; por infección en el 17%(17); por enfermedad cardiovascular en el 16%(16), la mayoría enfermedad arterial oclusiva crónica; por cáncer el 12% (12); y por causas diferentes el 25%(25).

El proceso infeccioso que generó el estudio microbiológico en donde se aisló ERV fue en primer lugar la infección del tracto urinario en el 30%(30) de los pacientes (Cuadro 1).

La especie más frecuentemente aislada fue *E. faecium* en el 87%(87), seguida por *E. faecalis* en el 13%(13). El primer caso de *E. faecium* resistente a vancomicina se presentó en junio de 1998, mientras que el primero de *E. faecalis* se presentó en junio de 2002. El patrón de resistencia de *E. faecium* se



CUADRO 1

Distribución de los casos de ERV según diagnóstico del proceso infeccioso que generó la solicitud

Diagnóstico	Numero	Porcentaje
Infección del tracto urinario	30	30%
Bacteremia	19	19%
Sepsis abdominal	13	13%
Infección del sitio quirúrgico	13	13%
Osteomielitis	7	7%
Empiema	3	3%
Peritonitis	3	3%
Ulcera de presión infectada	3	3%
Vaginitis	2	2%
Neumonía	2	2%
No definida	2	2%
Sepsis	1	1%
Sinusitis	1	1%
Ulcera genital	1	1%
Total	100	100%

mantiene a lo largo del período de estudio con un fenotipo VanA, con alto nivel de resistencia a vancomicina y teicoplanina, y además resistente a ampicilina, ciprofloxacina, gentamicina de alta concentración, estreptomycin de alta concentración, pero sensibles a tetraciclina, doxiciclina, minociclina y linezolid y en los casos de orina a nitrofurantoina. En algunos aislamientos de los últimos meses se presentó también resistencia a tetraciclina. La mayoría de *E. faecalis* tuvieron el siguiente patrón de sensibilidad: sensibles a teicoplanina, ampicilina, tetraciclina, minociclina, doxiciclina, linezolid y nitrofurantoina; resistentes a vancomicina, ciprofloxacina, gentamicina y estreptomycin de alta concentración.

El ERV se identificó como único germen en la muestra recibida para estudio, en el 97%(29) de los casos de infección del tracto urinario, en el 74%(14) de los casos de bacteremia, en el 33%(1) de los casos de infección del sitio quirúrgico y en el 15%(2) de los casos de sepsis abdominal.

En los cuadros 2 y 3 se presentan las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes estudiados, según variables cuantitativas y cualitativas respectivamente.

El infectólogo definió la presencia del ERV como infección en el 57% (57) de los casos, como colonización en el 27% (27) y quedó como no definido en el 16% (16). El 50% (50) de los pacientes

recibió tratamiento dirigido al ERV, para lo cual se utilizó Linezolid 1.200 mg/día en el 28% (28) de los casos, ampicilina 12 g/día en infusión en el 20% (20), Nitrofurantoina 400 mg/día en el 20% (20), en los casos de infección de tracto urinario; doxiciclina 200 mg/día en el 16% (16), minociclina en el 6% (6), y combinaciones en el 10% (10). En el 39% (39) de los pacientes se pudo evaluar la respuesta al tratamiento desde el punto de vista clínico, encontrándose mejoría en el 92% (36) y falla en el 8% (2). Desde el punto de vista microbiológico se obtuvo suficiente información de seguimiento en 10 casos, de los cuales hubo curación en el 90%(9).

El 32% (32) de los pacientes falleció. De éstos el 69% (22) lo hizo a causa de sepsis. La mediana de los días entre el aislamiento del ERV y la muerte fue de cinco días (0-54). Al comparar la muerte con la comorbilidad del paciente se encontró una asociación estadísticamente significativa con la presencia de neutropenia, RD 6.1 (0.95-49.6) p=0.03. La muerte estuvo igualmente asociada a la hospitalización en UCI con una RD: 4.6(1.4-15.2) p=0.003.

En el transcurso de la epidemia se hicieron varios estudios de superficies y objetos inanimados como parte de las diferentes estrategias de intervención, encontrándose en un caso en la unidad de cuidados intensivos médica, ERV en un recipiente plástico para el baño del paciente, y en el teléfono,



CUADRO 2

Distribución de los casos de ERV según características clínicas y epidemiológicas (variables cuantitativas)

Característica	Valor: \bar{x} (min-max)
Días entre ingreso y diagnóstico de ERV	23 (1-90)
Días estancia	46 (4-146)
Número de antibióticos previos	3.3 (0-8)
Días Ceftriaxona previos al diagnóstico	4.7 (0-30)
Días Imipenem previos al diagnóstico	4.7 (0-45)
Días Ciprofloxacina previos al diagnóstico	4.4 (0-35)
Días Vancomicina previos al diagnóstico	4 (0-30)
Días Clindamicina previos al diagnóstico	3.2 (0-27)
Días Ampicilina/sulbactam previos al diagnóstico	2.0 (0-17)
Días Metronidazol previos al diagnóstico	1.8 (0-30)
Días Amikacina previos al diagnóstico	1.8 (0-24)
Días hospitalización en UCI previos al diagnóstico	6.2 (0-60)
Número de cirugías previas	1.9 (0-9)

CUADRO 3

Distribución de los casos de ERV según características clínicas y epidemiológicas (variables cualitativas)

Característica	Proporción (n=100)
Hospitalización en servicio quirúrgico	49%
Hospitalización en servicio médico	39%
Hospitalización en unidad de cuidado intensivo	18%
Cirugía previa	66%
Cirugía abdominal	36%
Toracostomía	7%
Amputación de miembro inferior por Enfermedad Arterial Oclusiva Crónica	9%
Otra infección intrahospitalaria concomitante	53%
Portador en materia fecal de ERV	73% (n=33)
Mortalidad global	32% (69% por sepsis)

concomitantemente con el aislamiento en pacientes. En otra oportunidad en la unidad hematológica después del fallecimiento de un paciente con ERV, este se aisló de la baranda de la cama, de la perilla de la puerta del baño y de un recipiente plástico para el baño del paciente. En ambos casos fue necesario realizar cierre temporal de los servicios y estrictos procesos de desinfección, y adelantar actividades educativas con los trabajadores de la salud reforzando los conceptos de control de la infección.

Discusión

La tendencia de los casos en el tiempo muestra claramente el inicio de la epidemia y el paso a un comportamiento endémico de difícil control. El brote se inició en las áreas quirúrgicas, y se fue presentando una diseminación clonal, demostrada en un estudio previo con electroforesis de campo pulsado (20), a todas las áreas del hospital. Hacia la mitad del período endémico empezó a presentarse con más frecuencia en las unidades de cuidado intensivo, lo que coincide con un aumento progresivo de camas en este servicio en el hospital.

Era de esperarse que un hospital universitario, con más de 600 camas, de alta complejidad, y con un uso amplio de antibióticos, esta situación apareciera y se mantuviera a niveles endémicos. El trauma principalmente por arma de fuego lleva usualmente a múltiples intervenciones quirúrgicas, muchas de ellas abdominales, hospitalizaciones

prolongadas, necesidad de unidad de cuidado intensivo, uso mayor de antimicrobianos, factores que en conjunto contribuyen también a que los pacientes de este hospital tengan mayor riesgo de infección por ERV.

La edad avanzada se presenta en este estudio como un posible factor de riesgo, dado el número de casos que ocurrieron en mayores de 60 años, para un hospital que atiende en mayor proporción población joven. La proporción de casos en niños fue baja, aunque debe intensificarse la vigilancia en unidades neonatales, en donde se han identificado altas proporciones de portadores (26).

Los sitios de aislamiento más frecuentes fueron la orina y el torrente sanguíneo, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura para este tipo de microorganismo (1-3,7,8). No siempre el aislamiento de ERV en una muestra clínica implica infección, sin embargo definir exactamente si se trata de una colonización o de una infección es bastante difícil, y no hay criterios claros en la literatura que orienten esta decisión, por lo que tendrá que hacerse con base en cada caso individual. Probablemente algo que facilite esa decisión es el hecho de encontrarlo como germen único, lo cual sucede con frecuencia en muestras de orina y sangre; no así en secreciones purulentas en donde la interpretación se hace más difícil.

Tal como está descrito en la literatura (27,28) la especie predominante fue *E. faecium* con un patrón

de resistencia alta a la vancomicina y a la teicoplanina, correspondiente a un fenotipo VanA. Este patrón de resistencia se demostró claramente en un estudio de genética y biología molecular realizado con las primeras 23 cepas aisladas en este hospital (20). El patrón de sensibilidad de *E. faecalis* es compatible con un fenotipo VanB lo cual tendrá que ser corroborado con estudios posteriores y corresponde a lo encontrado por otros (27). La sensibilidad a linezolid fue del 100% en las cepas retadas con este antibiótico, igual que la tetraciclina, doxiciclina, minociclina, y nitrofurantoina en los aislamientos de orina, constituyéndose éstas en las alternativas terapéuticas disponibles, como lo sugieren otros estudios (21).

Al analizar los posibles factores de riesgo con base en la literatura (1-3,13-19) y estudios previos, se encontraron como los más probables la hospitalización prolongada, el uso previo de ceftriaxona, imipenem, ciprofloxacina, vancomicina y clindamicina, la hospitalización en unidad de cuidado intensivo, la cirugía abdominal, la amputación de miembro inferior, y el ser portador en materia fecal. Estos mismos factores se encontraron asociados en el estudio realizado con los primeros 27 casos, con excepción de la amputación de miembro inferior y el ser portador en materia fecal, que para ese momento no se estudió (12).

La hospitalización en unidad de cuidado crítico ha sido descrita como un importante factor de riesgo desde los inicios de la epidemia en el mundo (1-3, 29, 30), y muy seguramente al hacer el ajuste por número de camas y número de casos en dicho servicio en comparación con los demás, aparezca como el área de mayor riesgo, sin embargo ese análisis no se hizo.

La proporción de pacientes quienes además de tener el aislamiento en otro sitio fueron portadores de ERV en materia fecal fue bastante alto en este estudio, y concuerda con lo informado por otros autores (28,31-33).

La respuesta al tratamiento desde el punto de vista clínico fue buena, pero por dificultades como el alta del paciente, la muerte y lo exigente del criterio de cura microbiológica fue difícil evaluar el componente de respuesta microbiológica. Este aspecto se debe mejorar para próximos estudios.

La proporción de mortalidad fue bastante alta en la población estudiada, y si se tiene en cuenta que la mayoría lo hicieron por sepsis en un corto período de tiempo después del aislamiento de ERV, pudiera

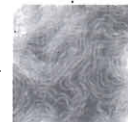
pensarse que éste fue un factor contribuyente importante, tal como lo han descrito otros autores (2). La asociación estadísticamente significativa de la muerte con la neutropenia es un hecho muy significativo para este hospital que tiene en pleno desarrollo las unidades hematooncológicas tanto de adultos como pediátrica, ya que está claramente descrita en la literatura la relación entre la presentación de casos y este tipo de pacientes (17,34-36).

ERV se comporta de manera endémica en el hospital, con una diseminación inicialmente clonal de *E. faecium*, pero que puede estar tornándose policlinal. Durante todo el período de estudio se han implementado medidas de control de la diseminación del ERV como el refuerzo de las normas de prevención de infecciones, el diagnóstico correcto y oportuno, el aislamiento de contacto y el tratamiento adecuado, y aunque los brotes esporádicos han podido ser controlados rápidamente, se requiere realizar otro tipo de estudio para evaluar el impacto de dichas medidas, las cuales han tenido resultados exitosos en otros sitios (28,37-39).

Es necesario continuar la vigilancia activa y permanente de los casos y establecer como conducta de rutina la realización del coprocultivo para ERV en pacientes de alto riesgo con el fin de realizar el aislamiento más oportunamente, ya que esperar el resultado microbiológico del sitio probable de infección puede tardar días, y por lo tanto favorecerse la diseminación del microorganismo en ese lapso.

Esta serie es la más grande publicada en el país, y permite para el caso del hospital, con la limitante de ser un estudio descriptivo, identificar una serie de situaciones susceptibles de ser intervenidas para impactar el problema o como mínimo mantenerlo bajo control, y alertar a otras instituciones con características similares a buscar el ERV activamente, si aún no lo están haciendo, antes de que se convierta en un problema mayor. 🌐

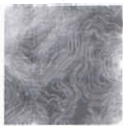
Introduction: the vancomycin-resistant enterococcus (VRE) has become an important cause of nosocomial infection, specially in intensive care units and hemato-oncological ones. It is necessary to know the epidemiological dynamics in each institution with the purpose of implementing control measures. The purpose of this study was to characterize from the epidemic, microbiological and clinical point of view, 100 patients with VRE and to



explore the result of the control measures, in an university hospital, in the period between June of 1998 and March of 2003. **Materials and methods:** it was carried out a prospective descriptive study in 100 patients with isolation of ERV in samples different to fecal ones, hospitalized during the period of study. The microbiological process was made by automated method Vitek (Biomerieux) and in some cases for manual method, disk diffusion. The data of the variables were taken directly by the investigators as they left presenting the cases; the information was organized and it was tabulated in a database in Epi Info 6.04, and it was used to do the analysis. Along the study several control measures were implemented. **Results:** the age average of the patients was of 45 years. VRE was isolated with more frequency in secretions of abdominal cavity or surgical wound (36%), urine (30%), and blood (19%). The most frequent species was *E. faecium* (87%), with VanA fenotype. The possible risks factors were the previous use of antibiotics, the hospitalization in UCI, the stay days, the previous surgeries, and the neutropenia. The answer to the treatment was good and seemingly the control measures have allowed to control the endemics at acceptable levels given the complexity of the hospital. **Conclusions:** ERV affects mainly patients with long hospitalization, with previous use of antibiotics, abdominal surgery, and hospitalization in ICU. This findings are similar to those described by others in the literature. **Key words:** Vancomycin-resistant enterococci, risk factors, control measures, university hospital.

Referencias

1. **Moellering RC.** Vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 26: 1196-9.
2. **Eliopoulos GM.** Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1997; 11: 851-865.
3. **Huycke MM, Sahm D F and Gilmore MS.** Multiple-drug resistant enterococci: The nature of the problem and an agenda for the future. *Emerging Infectious Disease*. 1998; 4: 239-249.
4. **Gómez CI.** Enterococos. En: Restrepo A y col. *Enfermedades Infecciosas. Fundamentos de Medicina*. 6th edition. Editorial CIB, Medellín. 2003; pp: 403-4.
5. **Moellering RC.** *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis*, and *Leuconostoc* species. En: Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th edition. Churchill Livingstone Inc. 1995; pp: 1826-1835.
6. **Murray BE.** The life and times of the Enterococcus. *Clinical Microbiology Reviews*. 1990; 8: 46-65.
7. **Woodgard N, Johnson AP, Morrison D and Speller DCE.** Current perspectives on glycopeptide resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995; 8: 585-615.
8. **Leclercq R and Courvalin P.** Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clinical Infectious Diseases*. 1997; 24: 545-556.
9. **Leclercq R, Derlot E, Duval J and Courvalin P.** Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *New England Journal of Medicine*. 1988; 319: 157-161.
10. **Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J and George RC.** Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*. 1988; 1: 57-8.
11. **Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA.** Vancomycin-resistant enterococci: Why are they here?, and where do they come from?. *Lancet Infect Dis*. 2001; 1(5): 314-25.
12. **Ospina S, Robledo J, Gómez CI, Mejía GI, Serna L.** Enterococo resistente a vancomicina en un hospital universitario. Descripción de los primeros casos y discusión. *Acta Médica Colombiana*. 1999; 24: 30-34.
13. **CDC.** Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1995; 44(RR 12): 1-13.
14. **Pegues DA, Pegues CF, Hibberd PL, Ford DS and Hooper DC.** Emergence and dissemination of a highly vancomycin-resistant vanA strain of *Enterococcus faecium* at a large teaching hospital. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997; 35: 1565-70.
15. **Ospina S, Robledo J, Gómez CI, Mejía GI, Serna L, Oviedo CL, Patiño LA.** Infección nosocomial por enterococo resistente a vancomicina: características clínico epidemiológicas y factores de riesgo. HUSVP, Medellín. 1998-2000. *Infectio*. 2001; 5: 14-20.
16. **MacIntyre CR, Empson M, Boardman C, Sindhusake D, Lokan J, Brown GV.** Risks factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci in a Melbourne hospital. *Infect Control and Hosp Epidemiol*. 2001; 22(10): 624-9.
17. **Suntharam M, Lankford MG, Trick WE, Peterson LR, Noskin GA.** Risks factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among hematology-oncology patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002; 43(3): 183-8.
18. **Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH.** Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8(8): 802-7.
19. **CDC.** Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States 1989-1993. *MMWR*. 1993; 42: 597-9.
20. **Panesso D, Ospina S, Robledo J, Vela MC, Peña J, Hernández O et al.** First Characterization of a Cluster of VanA-Type Glycopeptide-Resistant *Enterococcus faecium*, Colombia. *EID*. 2002; 8: 961-965.
21. **Linden PK.** Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs* 2002; 62(3): 425-41.



22. **Rice LB, Ceras LL, Rudin SB and Douskey CJ.** Abstract No LB-17. Transferable ampicillin resistance in *Enterococcus faecium* and linkage of ampicillin and vancomycin-resistance determinants. In program of the 37th ICAAC program addendum. 1997 sep 28-oct 1. Toronto, Ontario, Canada.
23. **Caron F, Carbon C and Gutman L.** Triple-combination penicillin-vancomycin-gentamicin for experimental endocarditis caused by a moderately penicillin and highly glycopeptide-resistant isolate of *Enterococcus faecium*. *Journal of Infectious Diseases*. 1991; 164: 888-893.
24. **Jorgensen JH, Turnidge JD, and Washington JA.** Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. En: Murray PR, Baron EF, Pfaller MA, Tenover FC and Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington, ASM press. 1999; pp: 1526-43.
25. **NCCLS.** Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; twelfth informational supplement. NCCLS document M100-S12 [ISBN 1-56238-454-6]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
26. **Yuce A, Karaman M, Gulay Z, Yulug N.** Vancomycin-resistant enterococci in neonates. *Scan J Infect Dis*. 2001; 33(11): 803-5
27. **Kolar M, Vagnerova I, Latal T, Urbanek K, Typovska H, Hubacek J et al.** the occurrence of vancomycin-resistant enterococci in hematological patients in relation to antibiotic use. *New Microbiol*. 2002; 25(2): 205-12.
28. **Scagnelli M, Pellizer G, de Lalla F, D'Emilio A, Rasso M, Bragagnolo L et al.** Epidemiological analysis of vancomycin-resistant enterococci in a large tertiary-care hospital in Northern Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20(9): 609-16.
29. **Broadhead JM, Parra DS, Skelton PA.** Emerging multiresistant organisms in the ICU: epidemiology, risk factors, surveillance, and prevention. *Crit Care Nurs Q*. 2001; 24(2): 20-9.
30. **Gardiner D, Murphey S, Ossman E, Jungkind D.** Prevalence and acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23(8): 466-8.
31. **Baran J Jr, Ramanathan J, Riederer KM, Kathib R.** Stool colonization with vancomycin-resistant enterococci in healthcare workers and their households. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23(1): 23-6.
32. **D'Agata EM, Horn MA, Webb GF.** The impact of persistent gastrointestinal colonization on the transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis*. 2002; 185(6): 766-73.
33. **Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Farr BM.** Duration of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23(4): 207-11.
34. **Bach PB, Malak SF, Jurcie J, Gelfand SE, Eagan J, Little C, et al.** Impact of infection by vancomycin-resistant *Enterococcus* on survival and resource utilization for patients with leukemia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23(8): 471-4.
35. **Sample ML, Gravel D, Oxley C, Toye B, Garver G, Ramotar K.** An outbreak vancomycin-resistant enterococci in a hematology-oncology unit: control by patient cohorting and terminal cleaning of the environment. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23(8): 468-70.
36. **Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM.** Risks factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(10): 1139-46.
37. **Siddiqui AH, Harris AD, Hebden J, Wilson PD, Morris JG JR, Roghmann MC.** The effect of active surveillance for vancomycin-resistant enterococci in high risks units on vancomycin-resistant enterococci incidence hospital-wide. *Am J Infect Control*. 2002; 30(1): 40-3.
38. **Ishikawa K, Hayakawa S, Katayama T, Hoshinaga K, Fukaya S, Torikai K, et al.** Epidemiological study of vancomycin-resistant enterococcus isolated from a single medical university hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 2001;7(3): 163-8.
39. **Cooper E, Paul A, O'Reilly M.** Characteristics of a large cluster of vancomycin-resistant enterococci in an Australian hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23(3): 151-3.