

Estado actual de la resistencia a meticilina en el género *Staphylococcus spp* y detección de *Enterococcus spp* vancomicina resistentes en hospitales de Cuba

Leonora González Mesa,¹ Janet Morffi Figueroa,² Loreta Nadal Becerra,³ Carlos Vallin Plous,⁴ Rolando Contreras⁴ y Gloria Roura⁵

RESUMEN

La resistencia a meticilina en el género *Staphylococcus spp* es un problema creciente en el ámbito mundial. La producción de una PBP alterada (PBP2a) con baja afinidad a betalactámicos, mediada por el gen *mec A*, es la responsable de esta resistencia. Mientras que los *Staphylococcus spp* todavía permanecen sensibles a vancomicina, algunos *Enterococcus spp* han adquirido la capacidad de neutralizar esta droga. En nuestro país no se conocen datos actualizados sobre la tasa de infección por *S. aureus* meticilina resistente (SAMR), ni sobre la circulación de este germen en la comunidad, tampoco existen reportes de *Enterococcus spp* vancomicina resistente (EVR). En este estudio fueron analizadas 774 cepas, colectadas en hospitales del país. Se determinó el mecanismo de resistencia utilizando métodos sugeridos por las guías NCCLS. El 9.3 % (23) de los *S. aureus* aislados en los hospitales y 4.0% (7) *S. aureus* aislados en la comunidad, fueron SAMR, portadores del gen *mec A*, el 69.9 % (72) de *Staphylococcus coagulasa negativo*, fueron resistentes a oxacilina. En la detección del *Enterococcus spp* vancomicina resistente (EVR), se encontró una cepa portadora de este fenotipo. Nuestros resultados revelan que en nuestro país los SAMR no son un problema en los hospitales, ni en el ambiente comunitario, a pesar de que se reporta por primera vez la circulación de estos en la comunidad y la circulación de EVR en el ambiente hospitalario, su frecuencia es muy baja lo que refleja los avances obtenidos en la aplicación de políticas encaminadas a racionalizar el uso y consumo de antibióticos.

Palabras clave: *Staphylococcus spp*, *Enterococcus spp*, multiresistencia, gen *mec A*, uso racional de antibióticos.

La era antibiótica moderna se inició hace más de 60 años con el descubrimiento de la penicilina. Tras los primeros resultados de la administración de este antibiótico, la humanidad concibió la idea de eliminar las enfermedades ocasionadas por *Staphylococcus aureus*, causantes del 50 % de mortalidad por bacteriemia entre el 1936 y 1955.¹ Después de 2 años de introducción de la penicilina, aparecieron cepas resistentes. La industria farmacéutica respondió a este desafío con la síntesis de la meticilina en 1959, primera generación de penicilinas semisintéticas, para el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus* resistentes a penicilina. A solo 2 años fue descrito el primer *S. aureus* meticilina resistente (SAMR) y en 1963 el primer brote nosocomial epidémico.²

Los SAMR son resistentes a todos los betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos), por presentar el gen *mec A* que codifica para la producción de una nueva proteína fijadora de penicilina (PBP 2a), que presenta baja afinidad por estos antibióticos; como resultado de transposición y la integración de sitios específicos en el cromosoma los SAMR presentan además resistencia a otros

grupos de antibióticos como los macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas, sulfas y quinolonas, y queda como única opción terapéutica el antimicrobiano glucopéptido vancomicina.^{2,3}

Mientras que los *Staphylococcus spp* todavía permanecen sensibles a vancomicina, algunos *Enterococcus spp* han adquirido la capacidad de neutralizar la actividad bactericida de esta droga. La vancomicina es considerada el antibiótico de último recurso contra patógenos grampositivos.⁴

Los *Enterococcus spp* son los responsables de infecciones nosocomiales como la endocarditis, bacteriemias, infecciones del tracto urinario y sepsis neonatal.⁵ De las 20 especies descritas hasta el momento, solo *E. faecalis* y *E. faecium* representan el 90 % de los aislados.⁶ La identificación de *Enterococcus spp* a nivel de especie es importante para una adecuada terapia en determinadas infecciones, en particular endocarditis.⁷

Los *Enterococcus spp* son intrínsecamente resistentes a numerosos agentes antimicrobianos, como las cefalosporinas, penicilinas semisintéticas resistentes a penicilinasas, a bajos niveles de aminoglucósidos y clindamicina, además poseen la capacidad de adquirir resistencia a otros agentes antimicrobianos y más recientemente a vancomicina.⁸

La resistencia a vancomicina en *Enterococcus spp* (EVR) fue detectada en 1980 y desde entonces ha existido un alarmante incremento en la incidencia de este tipo de resistencia, sobre todo en la mayoría de las cepas aisladas en las unidades de cuidados intensivos.⁹

En 1988 se describe el primer brote en vivo de infecciones enterocócicas resistentes a vancomicina en un hospital londinense.¹⁰ Las cepas de EVR actualmente se dividen en 3 clases, *vanA*, *vanB* y *vanC*, de acuerdo con el fenotipo expresado por el gen que esté presente; el fenotipo más frecuente es *vanA*, que confiere altos niveles de resistencia a vancomicina y teicoplanina.¹¹

En Cuba no existen reportes de la circulación de EVR, ni tampoco de la frecuencia de aislamientos de SAMR en la comunidad, solo datos que aportaron trabajos anteriores realizados en el 2002, que mostraron frecuencias de aislamientos del 20 % de SAMR aislados en hospitales.¹²

El objetivo del presente trabajo es determinar la frecuencia de aislamientos de *Staphylococcus* resistentes a meticilina, provenientes de infecciones intrahospitalarias y/o adquiridas en la comunidad y demostrar la circulación en nuestro país de cepas *Enterococcus* resistentes a vancomicina.

MÉTODOS

Microorganismos ensayados. Se analizaron 674 cepas de *Staphylococcus spp*, aisladas de la comunidad e intrahospitalarias y 100 cepas de *Enterococcus spp* aisladas de hospitales.

La conservación de las cepas se realizó por el método de crioconservación a -70 0 C, para *Staphylococcus spp*, en medio Mueller-Hinton con 30 % de glicerol y

suplementado con oxacilina (si la cepa era resistente a meticilina); en el caso de los *Enterococcus spp* se utilizó el mismo método, pero el medio infusión cerebro corazón con 30 % de glicerol y suplementado con vancomicina (para la confirmación si la cepa era vancomicina resistente).

Las cepas *S. aureus* 1870, sensible a meticilina y *S. aureus* 1426 resistente a meticilina y las cepas de *E. faecium* 173, sensible a vancomicina y *E. faecium* 174, resistente a vancomicina, donadas por el doctor *Eddie Power* del St Thomas Hospital, en Londres, fueron utilizadas como control negativo y positivo en los ensayos.

Clasificación de las cepas. Todas las cepas de *Staphylococcus spp* fueron clasificadas según el método de Rapi-Staph y la prueba de la Staphylasa de la BioMérieux, así como los criterios morfológicos de crecimiento en placas de agar sangre de carnero al 5 % y en el medio Staphylo 110 (Merck).^{13,14} Las cepas de *Enterococcus spp* se identificaron por el sistema API 20 Strep (BioMérieux) y posteriormente se confirmaron según criterios de *Facklam y Collins*.⁶

Ensayos de susceptibilidad. Se utilizó el método de difusión en discos para la determinación de la susceptibilidad para *Staphylococcus spp* de los siguientes antibióticos: penicilina G (P), oxacilina (OX), eritromicina (E), clindamicina (DA), tetraciclina (TE), ciprofloxacina (CIP), cotrimoxazol (SXT), gentamicina (CN), cloranfenicol (C) y vancomicina (VA) (Unipath-Oxoid).

Para los *Enterococcus spp* se probaron los discos de antibióticos siguientes: penicilina G (P), vancomicina (VA), teicoplanina (TEC), tetraciclina (TE), ciprofloxacina (CIP), cloranfenicol (C), eritromicina (E), gentamicina (CN) 120 µg/mL, nitrofurantoína (F), y rifampicina (RD) (Unipath-Oxoid), según NCCLS.¹⁵

Ensayo de crecimiento en placas de oxacilina para Staphylococcus spp y en placas de vancomicina para Enterococcus spp. Las cepas de *Staphylococcus spp* fueron sembradas en medio Mueller-Hinton agarizado que contenía oxacilina (Smithkline Beecham Pharmaceuticals) a 6 µg/mL más 4 % NaCl e incubada a 35 °C por 24 h; las cepas capaces de crecer en este medio fueron clasificadas como meticilino resistentes (SMR). Los *Enterococcus spp* capaces de crecer en medio agar infusión cerebro corazón con 6 µg/mL de vancomicina (sigma) a 35 °C por 24 h, son clasificadas como EVR, según lo recomendado en las guías NCCLS.¹⁵

Determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC). Cada cepa SMR y EVR se le determinó la concentración mínima inhibitoria por el método de microdilución en caldo, según NCCLS, 15 con una concentración inicial de células de aproximadamente 5×10^5 ufc/mL. Los antibióticos utilizados fueron oxacilina (Smithkline Beecham Pharmaceuticals), penicilina (sigma) y vancomicina (sigma) a concentraciones desde 0,25 hasta 256 mg/mL.

Detección de la presencia del gen mecA, en SAMR. Para la detección de la presencia del gen *mecA*, se utilizó la metodología descrita por *Steven M. Salisbury* y otros, de reacción múltiple en cadena de la polimerasa utilizando los primers descritos por *Predari* y otros y los primers universales modificados por *Relman* y otros para la identificación del RNA 16S ribosomal. Los reactivos utilizados para la reacción fueron obtenidos de *Amersham*, Inglaterra.¹⁶

Detección del genotipo de resistencia a vancomicina en (EVR). El genotipo vanA fue confirmado por la amplificación del respectivo gen, por reacción múltiple en cadena de la polimerasa (RCP). La secuencia de primer de oligonucleótidos, las condiciones para la amplificación y la confirmación del gen se realizaron según la descripción de Clark N y Cooksey B.¹⁷

RESULTADOS

Fueron analizadas 674 cepas de *Staphylococcus spp*, 266 aisladas de la comunidad y 408 de origen intrahospitalario de 6 hospitales pediátricos del país.

De las 266 cepas de *Staphylococcus spp* de la comunidad, el 65,4 % (174) fue *S. aureus* y el 34,5 % (92) *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN). Los *S. aureus* (4,0 %), 7 presentaron resistencia a meticilina por el método de Kirby-Bauer, todas estas cepas crecieron en placas con oxacilina y fueron portadoras del gen *mec A*.

Los aislados de origen intrahospitalario, de un total de 408, el (60,2 %) (246) correspondió *S. aureus* y el 39,7 % (162) SCN. De los *S. aureus*, el 10,1 % (25) mostró resistencia a meticilina por Kirby-Bauer, el 9,3 % (23) creció en placas de oxacilina y fue portador del gen *mec A*. En el caso de las cepas de SCN, la presencia del gen *mec A* condiciona el 69,9 % (72) de la resistencia a oxacilina, mientras que el 18,4 % (19) mostró valores de MIC borderline entre 2 y 8 µg/mL, lo que indica la presencia del fenotipo de resistencia heterogéneo.

La tabla 1 resume los ensayos realizados a las cepas y el porcentaje de resistencia encontrado para cada método utilizado; se muestran los valores de resistencia a la eritromicina y el porcentaje de cepas portadoras del fenotipo inducible de resistencia a todos los antibióticos macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLS).

Tabla 1. Resultados obtenidos en las cepas de *Staphylococcus spp* analizadas

Cepas	Resistencia Oxa por KB	OSP	Gen mecA	Resistencia Peni por KB	?-lactamasas	Resistencia Eritro por KB	Fenotipo inducible MLS
<i>S.aureus</i> (comunidad) N=174	7 (4,0 %)	7 (4,0 %)	7 (4,0 %)	164 (94 %)	164 (100 %)	58 (33,3 %)	15 (8,6 %)
<i>S.aureus</i> (hospitales) N=246	25 (10,1 %)	23 (9,3 %)	23 (9,3 %)	236 (95 %)	236 (100 %)	118 (47,9 %)	70 (28,4 %)
SCN (hospitales) N=162	103 (85,1 %)	91 (88,3 %)	72 (69,9 %)	150 (92 %)	150 (100 %)	129 (74,0 %)	0 (0 %)

SCN: *Staphylococcus coagulasa negativo*, Oxa: oxacilina, KB: método de Kirby-Bauer, OSP: crecimiento en placas de oxacilina, Peni: penicilina, Eritro: eritromicina, MLS: macrólidos-lincosamidas y estreptograminas.

Las 30 cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina, aisladas de la comunidad e intrahospitalarias, que crecieron en placas de oxacilina, mostraron valores de MIC > 16

µg/mL, lo que indica así que el mecanismo prevalente de resistencia es el homogéneo, por la presencia del gen *mec A*.

Solamente 2 cepas presentaron valores de MIC entre 2 y 8 µg/mL, las cuales no mostraron resistencia cruzada con otras familias de antibióticos, lo que indicó la posible presencia de proteínas de unión a penicilinas (PBP) modificadas.

Todas las cepas resistentes a meticilina fueron resistentes a penicilina y el 100 % productoras de penicilinasas. Los porcentajes de resistencia encontrados para las cepas SMR frente a otras familias de antibióticos se presentan en la tabla 2.

Las cepas SAMR se mostraron sensibles a ciprofloxacina, clindamicina y vancomicina, por lo que pudieran ser opciones terapéuticas en el tratamiento de infecciones causadas por estos microorganismos.

Tabla 2. Porcentaje de resistencia para otros antibióticos en cepas de *Staphylococcus spp* meticilina resistentes

Antibióticos	<i>S. aureus</i> meticilina resistentes de la comunidad (%) N=7	<i>S. aureus</i> meticilina resistentes intrahospitalarios (%) N=23	SCN meticilina resistentes intrahospitalarios (%) N=72
Penicilina	100	100	100
Oxacilina	100	100	100
Eritromicina	59	76	73
Clindamicina	10	12	14
Gentamicina	45	55	58
Cloranfenicol	40	45	43
Ciprofloxacina	9	10	12
Cotrimoxazol	62	76	64
Tetraciclina	51	58	50
Vancomicina	0	0	0

Para los estudios de detección del EVR se analizaron un total de 100 cepas, procedentes de 3 hospitales. Para la caracterización a nivel de especie se utilizó la prueba de fermentación de azúcares (sorbitol y arabinosa). Como resultado se obtuvo que el 84 % fueron *E. faecalis*, 11 % *E. faecium* y 5 % *E. spp*.

Los ensayos de susceptibilidad realizados mostraron que una cepa de *E. faecium* portaba el fenotipo EVR para el 1,6 % de frecuencia de aparición; los valores de MIC para vancomicina fueron 256 µg/mL y para la teicoplanina de 32 µg/mL; se realizó la amplificación del respectivo gen, por reacción múltiple en cadena de la polimerasa (PCR) y fue confirmado el genotipo *vanA*.

La tabla 3 muestra los resultados de la susceptibilidad de *Enterococcus spp* . a los diferentes antibióticos probados en el estudio.

Tabla 3. Resultados de los ensayos de susceptibilidad frente a las cepas *Enterococcus spp*

Cepas	VA (%)	CN (%)	TEC (%)	TE (%)	P (%)	CIP (%)	NOR (%)	C (%)	F (%)	RD (%)	E (%)
<i>E.faecalis</i>	0	40	0	70	0	30	30	55	30	55	55
<i>E.faecium</i>	25	25	25	60	50	0	0	25	37	25	25
<i>E.spp</i>	0	33	0	66	0	33	33	33	33	33	33

VA: vancomicina, CN: gentamicina, TEC: teicoplanina, TE: tetraciclina, P: penicilina, CIP: ciprofloxacina, NOR: norfloxacina, C: cloranfenicol, F: nitrofurantoína, RD: rifampicina y E: eritromicina.

Ninguna de las especies de *Enterococcus* presentaron resistencia a altos niveles de aminoglucósidos. *E. faecalis* mostró elevada resistencia a tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol y rifampicina y *E. faecium* a tetraciclina y penicilina; en el caso de la penicilina; la resistencia está condicionada por beta lactamasas.

DISCUSIÓN

Los resultados indican que la resistencia a meticilina en estos medios, es baja tanto en las aisladas de hospitales como en las provenientes de la comunidad; si lo comparamos con los resultados obtenidos en estudios anteriores, donde se obtuvo 20 % de SAMR,¹² se puede decir que la incidencia de estas cepas disminuyó. Los datos disponibles indican que la resistencia a meticilina en *S. aureus*, no es un problema en América Latina, donde según un estudio de *Resist Net*¹⁸ la prevalencia del SAMR osciló entre 5 y 26 % en diversos países suramericanos. Sin embargo, el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos (NNIS), reportó un incremento del 40 % en la frecuencia de cepas de SAMR hacia 1999, comparado con el basal de 1994-1998. Adicionalmente se describe que la mortalidad en sujetos que presentan bacteriemia por este agente se encuentra entre 15-60 %.^{19,20}

Los resultados descritos en este estudio para las cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativo resistentes a meticilina (69,9 %) superan los niveles declarados para estas cepas en los estudios realizados en el 2002 (42 %) 12 y superan los diferentes reportes encontrados en EU (57 %), Canadá (51 %), Europa (59 %) y América Latina (68 %).^{21,22} Este resultado no es alarmante, pero si constituye una alerta en nuestro país, teniendo en cuenta que el nicho ecológico y las frecuencias de infección por este germen están relacionados con el uso de dispositivos invasivos, como catéteres, o casos de pacientes que son dializados o que reciben repetidos y prolongados tratamientos.²³ El número de aislados SCN resistente a oxacilina está en aumento, es necesario seguir muy de cerca el uso de los antibióticos glucopéptidos (vancomicina), ya que este tipo de aislado limita la terapia a este antibiótico. Las infecciones causadas por *S. aureus* intermedios y resistentes a vancomicina (SA-VIR) son raros; hasta la fecha en Estados Unidos solo se han reportado 8 casos de SAVI y 2 casos de SAVR, lo que representa un verdadero desafío para la terapia antimicrobiana.²⁴ En este estudio todas las cepas SAMR ensayadas se mostraron sensibles a vancomicina.

Los *Enterococcus spp* han emergido en todo el mundo como importantes patógenos nosocomiales, son causantes de infección en pacientes transplantados y con bacteriemia

nosocomial.²⁵ La resistencia a la vancomicina en los enterococos fue descrita por primera vez en Europa en 1986, casi 30 años después de su introducción clínica, e esta resistencia ha alcanzado una gran relevancia en Estados Unidos, donde aproximadamente la mitad de las cepas la presentan, llega a afectar al 95 % de los *E. faecium*, y en países como España no supera el 5 %.²⁶ Afortunadamente en nuestro país representa solamente un 1,6 %. La resistencia de los enterococos a los glucopéptidos ha traído 2 consecuencias clínicas importantes: dificultades terapéuticas y riesgo de diseminación entre ellos y a otros patógenos como *S. aureus*.

E. faecalis mostró elevada resistencia a tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol y rifampicina. *E. faecium* mostró elevada resistencia a tetraciclina y penicilina, en el caso de la penicilina la resistencia esta condicionada por beta lactamasas.

En conclusión, la frecuencia de aparición de cepas de SAMR fue bajo, tanto en el ambiente intrahospitalario (10,1 %), como en el comunitario (4,0 %). Sin embargo, los aislados de *Staphylococcus coagulasa* negativo resistentes a meticilina (69,9 %), alcanzaron niveles de emergencia declarados para estas cepas, lo cual nos alerta que hay que seguir una vigilancia estricta a este patógeno. Todas las cepas SAMR resultaron sensibles a los glucopéptidos y quinolonas presentando altos porcentos de resistencia a eritromicina, cotrimoxasol y tetraciclina.

Se demostró la presencia de una cepa de *E. faecium* resistente a vancomicina, portadora del gen *Van A*.

SUMMARY

Frequency of methicilline-resistant *Staphylococcus* spp and vancomycin-resistant *Enterococcus* isolates in Cuban hospitals

Resistance to methicilline in *Staphylococcus* spp genus is a growing problem worldwide. The production of an altered penicillin-fixing protein with low *mecA* gen-mediated affinity to beta-lactams is responsible for this resistance. Although *Staphylococcus* spp still remain susceptible to vancomycin, some *Enterococcus* spp have acquired the capacity of neutralizing this drug. In Cuba, there was no updated data either on the rate of infection by methicilline-resistant *Staphylococcus* spp or on the circulation of this germ in the community; neither are there reports on vancomycin-resistant *Enterococcus* spp presence. In this study, 774 strains collected from hospitals in the country were analyzed. The mechanism of resistance was determined by the methods suggested in the NCCLS guidelines. The 9.3 % (23) and 4.0 % (7) of *S. aureus* isolates from the hospitals and the community respectively were methicilline-resistant carriers of *mecA* gen whereas 69.9 % (72) of negative *Staphylococcus coagulase* isolates showed resistance to oxacillin. Also, a vancomycin-resistant *Enterococcus* spp-carrying strain was detected. Our results revealed that in Cuba the methicilline-resistant *S. aureus* is not a problem neither at hospitals nor at the community setting. Despite the fact that the circulation of these germs in the community setting and also the circulation of vancomycin-resistant *Enterococcus* spp at hospital setting have been reported for the first time, their frequency is very low as a consequence of the advances in the implementation of policies aimed at a more rational use and consumption of antibiotics.

Key words: Staphylococcus spp, Enterococcus spp, multiresistance, mecA gen, rational use of antibiotics

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neu H. The crisis in antibiotic resistance. *Science*. 1992;257:1064.
2. Anonymus. Antibiotic that resist resistance. *Science*. 1995;270:724.
3. Pausen IT, Firth N, Skurray RA. Resistance to antimicrobial agents other than beta-lactams. In: Archer GL, Crossey K (eds). *The Staphylococci in human disease*. New York : Churchill Livingtone; 1996. p. 175-212.
4. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6:428-42.
5. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infections. *Am J Med*.1991;91 (Suppl. 3B):72S-5S..
6. Facklam RR, Collins MD. Identification of *Enterococcus* species isolated from human infections by a conventional test scheme. *J Clin Microbiol*. 1989;27:731.
7. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev*.1990;3:46-65.
8. Gray JW, Pedler S. Antibiotic resistant enterococci. *J Hosp Infect*. 1992;21(1):1-14.
9. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE . Emergence of vancomycin resistant enterococci in New York City . *Lancet*. 1993;342(8863):76-91.
10. Handwerger S, Raucher B, Altarac C. Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin Infect Dis*. 1993;16:750-5.
11. Gol HS Unal S, Cercenado E, Thauvin C. A gene conferring resistance to vancomycin but not teicoplanin in isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* demostrated homology with vanB, and vanC genes of enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1993;37(8):1604-9.
12. González I, Niebla A, Roura G, González L, Fernando Travieso F, Lemus M, et al Resistencia a las penicilinas en la Habana , Cuba y su incidencia en el género *Staphylococcus* . Frecuencia de aparición de estafilococos resistentes a meticilina. *Rev Panamer Infectol*. 2002;5(1):30-44.
13. Van Griethuysen A, Bes M, Etienne J, Zbinde R, Kluytmans J. An International Multicenter Evaluation of a new Latex *Agglutination* Test for Identification of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6 sup 1:163.
14. Oxoid Limited, Basingtoke, hampshire, England . Diagnostic Reagents. Staphytest Plus. DR85OM. 2000. p. 1- 87.
15. National Commitee for Clinical laboratory Standards. Approved Standard M2-A5, M7-A3. 13, No. 24 and 25. NCCLS. Villanova. PA. 2000.
16. Murakami K, Minamide W, Wada K, Nakamura E, Teraoka H, Watanabe S. Identification of methicillin-resistant strains of Staphylococci by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1991;29:2240-4.
17. Clark NC, Cooksey RC, Hill BC, Swenson JM, Tenover FC. Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from U.S hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1993;37:2311-2317.
18. Resist Net, Grupo colaborativo. La resistencia a los antibióticos en América Latina: Importancia de los programas ARTENIS y RESISTNET. En Salvatierra-González R, Benguigui Y. Resistencia antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención. OPS. 2000. p. 39-53.

19. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin- Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2003;36:53-590.
20. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than Methicillin- susceptible *S. aureus* ? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. Clin Infect Dis. 2003;37:1453-60.
21. Marty L, Jarlier V. Surveillance of multiresistance bacteria: justification, role of the laboratory, indicators and recent French data. Pathol Biol (Paris). 1998;46:217.
22. Cunha BA. Antibiotic resistance. Control strategies. Crit Care Clin. 1998;14:309.
23. Echevarria Zarate J, Iglesias Quilca D. Estafilococo meticilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los gram positivos. Rev Med Hered. 2003;14(4):195-203.
24. Scott K, Fridkin, Jeff Hageman, Linda K, McDougal, et al. Epidemiological and Microbiological Characterization of Infections Caused by *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin, United States, 1997-2001. Clin Infect Dis. 2003;36:429-39.
25. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermeo B, Cerda E y Grupo de Estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2001. Med Intensiva. 2003;27:13-23.
26. Barberán López J. Tratamiento antibiótico de las infecciones graves por enterococos. Rev Med Intensiva. 2004;4(9):1-6. **Disponible en:** <http://remi.uninet.ed>

Recibido: 26 de junio de 2005. Aprobado: 28 de julio de 2005.

Lic. *Leonora González Mesa*. Centro de Química Farmacéutica. Calle 200 y Ave. 21, Reparto Atabey, Aptdo. 16042, CP 11600, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: Leonora.gonzalez@cnic.edu.cu

¹Licenciada en Biología. Especialista en Microbiología.

²Licenciada en Microbiología. Aspirante a Investigadora.

³Técnico Medio en Farmacia Industrial.

⁴Doctor en Ciencias. Investigador Titular.

⁵Técnico Medio en Microbiología.