

ARTÍCULO ORIGINAL

Sensibilidad antimicrobiana *in vitro* en aislamientos de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* obtenidos de pacientes hospitalizados

Manuel Medell, Marcia Hart, María Luisa Batista

Departamento de Microbiología, Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba

Introducción. Actualmente se considera a *Enterococcus* spp. como uno de los agentes de infección hospitalaria más importantes, siendo su resistencia a los antibióticos un problema importante en los centros de salud.

Objetivos. Caracterizar la resistencia antimicrobiana en 50 cepas de *Enterococcus* spp. aisladas de muestras clínicas de pacientes hospitalizados.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo observacional de corte transversal en 50 aislamientos clínicos de estas especies microbianas. Se trabajó un aislamiento por paciente. La identificación y la sensibilidad a los antibióticos se realizaron por métodos automatizados y convencionales. El análisis fenotípico de los mecanismos de resistencia a glucopéptidos se hizo según las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Resultados. De 50 aislamientos, 30 (60,0 %) y 20 (40,0 %) pertenecían a las especies de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, respectivamente. La resistencia global expresada por este género fue de 38/50 (76,0 %) para ampicilina; 33/50 (66,0 %) para gentamicina de alto nivel; 34/50 (68,0 %) para estreptomycin de alto nivel; 26/50 (52,0 %) para ciprofloxacina; 4/50 (8,0 %) para linezolid; 17/50 (34,0 %) para teicoplanina; 25/50 (50,0 %) para vancomicina; 31/50 (62,0 %) para minociclina; 34/50 (68,0 %) para tetraciclina y 9/50 (18,0 %) para nitrofurantoina. Frente a los glucopéptidos, 25/50 (50,0 %) y 10/50 (20,0 %) de los aislamientos presentaron los mecanismos Van A y Van B, respectivamente.

Conclusiones. Podemos concluir que la mayoría de las veces, las cepas aisladas en el Hospital Hermanos Ameijeiras mostraron porcentajes de resistencia por encima de lo reportado en la literatura científica consultada. El alto porcentaje de cepas con resistencia a la vancomicina podría influir en la aparición de otros géneros Gram positivos con resistencia a este fármaco. Se reporta por primera vez en un hospital cubano resistencia de *E. faecium* a linezolid.

Palabras clave: *Enterococcus*, farmacorresistencia microbiana, antibacterianos, vancomicina.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.2122>

In vitro antimicrobial susceptibility in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from hospitalized patients

Introduction: *Enterococcus* spp is currently considered as one of the most important nosocomial pathogens. The antibiotic resistance of this group of bacteria is a particularly important problem in health centers.

Objective: To characterize the antibiotic resistance of 50 *Enterococcus* spp strains isolated from hospitalized patients clinical samples.

Materials and methods: We conducted a cross-sectional descriptive observational study in 50 clinical isolates of *Enterococcus* spp. Only one isolate per patient was analyzed. The identification and antibiotic susceptibility were studied by conventional and automated methods. The phenotypic analysis of glycopeptide resistance mechanisms was performed as recommended by the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Results: Of 50 isolates obtained from clinical samples, 30 (60.0%) belonged to *Enterococcus faecalis* and 20 (40.0%) to *Enterococcus faecium*. The global resistance expressed by this genre was as follows: Ampicillin, 38/50 (76.0%); high-level gentamicin, 33/50 (66.0%); high-level streptomycin, 34/50 (68.0%); ciprofloxacin, 26/50 (52.0%); linezolid, 4/50 (8.0%); teicoplanin, 17/50 (34.0%); vancomycin, 25/50 (50.0%); minocycline, 31/50 (62.0%); tetracycline, 34/50 (68.0%); nitrofurantoin, 9/50 (18.0%). As regards glycopeptides, 25/50 (50.0%) showed a Van A mechanism and 10/50 (20.0%) a Van B mechanism.

Contribución de los autores:

Manuel Medell: caracterización de cepas y redacción del documento.

Marcia Hart y María Luisa Batista: recolección de cepas y revisión del manuscrito.

Conclusions: The isolates obtained at Hospital Hermanos Ameijeiras showed higher resistance rates than those reported in the consulted literature. The high percentage of vancomycin-resistant strains might have influenced the development of other Gram-positive bacteria resistant to this drug. This is the first report on *Enterococcus faecium* resistant to linezolid in a Cuban hospital.

Key words: *Enterococcus*; drug resistance, microbial; anti-bacterial agents, vancomycin.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.2122>

El género *Enterococcus* spp. está conformado por bacterias Gram positivas de morfología cocoide, agrupadas en pares o cadenas cortas, anaerobias facultativas y negativas frente a la catalasa. Dichas bacterias hidrolizan la esculina en presencia de sales biliares al 40 % y de la L-pirrolidoniil- β -naftilamida; además, poseen antígeno del grupo D de Lancefield (1).

Antiguamente, estos microbios se consideraban como no invasivos y con un bajo nivel patogénico que solamente colonizaba el aparato digestivo de humanos y animales. Sin embargo, *Enterococcus* spp. comenzó a asociarse con diversos cuadros infecciosos, sobre todo en el ámbito hospitalario (2) y, en la actualidad, se ha convertido en uno de los principales patógenos hospitalarios a nivel mundial (3).

Se conocen hasta la fecha 36 especies de este género, pero solo 26 han sido asociadas a enfermedades en humanos (4), siendo las especies *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* las que más se relacionan con una amplia variedad de infecciones, sobre todo en los pacientes hospitalizados de manera prolongada (5).

Uno de los tratamientos de elección para combatir las infecciones enterocócicas generalmente se basa en la combinación sinérgica de dos antimicrobianos (un betalactámico o glucopéptido con un aminoglucósido), o se recurre a un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) como vía alternativa cuando hay sensibilidad a algún otro componente (6).

Sin embargo, se conoce que el género *Enterococcus* ha desarrollado una creciente resistencia a estos tratamientos, lo que ha obligado a crear nuevas rutas terapéuticas (7). El linezolid es uno de los antimicrobianos creados en respuesta a esta elevada multirresistencia, y aunque tiene buena

efectividad y biodisponibilidad para bacterias coccoides Gram positivas, desde el año 2001 han aparecido en varios países cepas de *Enterococcus* spp. mutadas con mecanismos de resistencia a este fármaco (8). Es por ello que la variabilidad genética de este género y su habilidad para burlar la acción de los antimicrobianos más novedosos constituyen una verdadera preocupación y un reto en todos los ámbitos.

En el Hospital Hermanos Ameijeiras, centro donde se realizó esta investigación, no había información científica sobre el comportamiento de estas especies, por lo que se realizó el presente trabajo con el objetivo de caracterizar la resistencia a los antibióticos en 50 aislamientos o cepas recolectadas en muestras clínicas provenientes de pacientes hospitalizados en dicho hospital.

Materiales y métodos

El Hospital Hermanos Ameijeiras es un hospital de tercer nivel ubicado en La Habana, Cuba; cuenta con 625 camas, 15 servicios médicos y 12 unidades quirúrgicas, así como con tres unidades de cuidados intensivos.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo observacional de corte transversal durante los años 2011 y 2012.

El universo de estudio incluyó los aislamientos de *Enterococcus* spp. obtenidos en el Laboratorio de Microbiología de este hospital durante el periodo de observación; la muestra quedó conformada por 50 aislamientos o cepas que cumplieron con los criterios establecidos.

Solo fueron incluidas las especies de *Enterococcus* recolectadas en pacientes con más de tres días de hospitalización. Se trabajó una cepa o aislamiento por paciente.

El procesamiento de las diferentes muestras y el diagnóstico microbiológico, así como su recolección, los métodos de siembra, la incubación, las coloraciones y otros procedimientos técnicos se realizaron según las normas y procedimientos establecidos por el Hospital Hermanos Ameijeiras, los cuales están disponibles en su página web (9).

Correspondencia:

Manuel Medell, Departamento de Microbiología, Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro entre Belascoain y Márquez González, Centro Habana, La Habana, Cuba
dcauetoc@infomed.sld.cu, mmedellg@infomed.sld.cu

Recibido: 17/04/13; aceptado: 31/08/13

Identificación y sensibilidad microbiana

Estos dos pasos se realizaron siempre a partir de cultivos puros, en agar sangre (Biolife®, Milán, Italia) con 5 % de sangre de carnero y Cromocent-ENT (Biocen, Bejucal, Cuba), medio selectivo para *Enterococcus* spp. Posteriormente, se empleó el equipo de lectura automatizada Vitek2Compact® (bioMérieux, Francia) y se realizaron las pruebas convencionales pertinentes (10).

Para determinar género y especie se utilizaron en el equipo las tarjetas ID-GP indicadas para *Enterococcus* spp. y *Staphylococcus* spp. (10), y en paralelo se llevaron a cabo las siguientes pruebas bioquímicas: hidrólisis de la bilis esculina, PYR (L-pirrolidoniol-β-naftilamida), tolerancia a 6,5 % de NaCl, catalasa, arginina, lactosa, sacarosa, arabinosa, xilosa, rafinosa, adonitol, sorbitol, manitol, y movilidad y crecimiento en 0,04 % de telurito.

Conjuntamente con la identificación se realizó la prueba automatizada para determinar la sensibilidad antimicrobiana empleando las tarjetas ATP-577 (10), con la cual se pudieron determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) con 13 antimicrobianos. Los puntos de corte utilizados para medir la resistencia fueron los siguientes: para ampicilina, CMI \geq 32 μ g/ml; para gentamicina de alto nivel, CMI $>$ 500 μ g/ml; para estreptomina de alto nivel, CMI $>$ 2.000 μ g/ml; para ciprofloxacina, CMI \geq 8 μ g/ml; para levofloxacina, CMI \geq 8 μ g/ml; para eritromicina, CMI \geq 8 μ g/ml; para quinupristina/dalfopristina, CMI \geq 4 μ g/ml (sólo para *E. faecium*); para linezolid, CMI \geq 8 μ g/ml; para teicoplanina, CMI \geq 32 μ g/ml; para vancomicina, CMI \geq 32 μ g/ml; para minociclina, CMI \geq 16 μ g/ml; para tetraciclina, CMI \geq 8 μ g/ml, y para nitrofurantoina, CMI \geq 64 μ g/ml.

Para corroborar la resistencia a vancomicina, teicoplanina y linezolid fue necesario el uso de tiras de E-test® a una concentración de 0,5 de McFarland e incubación a 35 °C durante 16 a 18 horas en agar Muller-Hilton. La resistencia a combinaciones terapéuticas con aminoglucósidos se corroboró con el uso de discos de estreptomina y gentamicina con carga de 300 y 120 μ g, respectivamente.

La detección de los mecanismos de resistencia a glucopéptidos se realizó también por métodos automatizados y convencionales, y se determinó siguiendo los pasos establecidos por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (11).

En el análisis de la resistencia antimicrobiana, así como de la detección de los mecanismos que la inducen, se emplearon los puntos de corte propuestos por el *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) (12).

Todos los medios de cultivos fueron estrictamente examinados antes de su uso; no se utilizaron aquellos cultivos con presencia de colonias ambientales, medios turbios, con cambio en la coloración o presencia de gas. Se empleó la cepa de *E. faecalis* ATCC 2912 para el control de las pruebas bioquímicas y de sensibilidad microbiana.

Análisis estadísticos

Se analizaron los datos utilizando números absolutos y porcentajes. Se realizaron cálculos de densidad por 1.000 días de camas ocupadas y tasas de prevalencia. Los datos se procesaron y analizaron con el programa estadístico SPSS 16®.

Resultados

En los dos años de estudio se obtuvieron 50 aislamientos o cepas de *Enterococcus* spp. a partir de muestras clínicas. La mayoría de ellos se obtuvieron de muestras de sangre, orina y secreciones de la herida quirúrgica en las siguientes proporciones: 20/50 (40,0 %), 10/50 (20,0 %) y 9/50 (18,0 %), respectivamente. Se determinó también que 25/50 (50,0 %) de los aislamientos provenían de las unidades de cuidados intensivos, 10/50 (20,66 %), de las salas de hematología especial, y el resto, de los servicios de cirugía, urología y quemados (cuadro 1).

Del total de aislamientos de *Enterococcus* spp., 30/50 (60,0 %) correspondieron a la especie *E. faecalis* y 20/50 (40,0 %), a *E. faecium*. La

Cuadro 1. Distribución de muestras clínicas y servicios hospitalarios (N=50)

Muestras	n	%
Hemocultivos	20	40
Urocultivos	10	20
Herida quirúrgica	9	18
Catéter semicuantitativo	7	14
Líquido pericárdico	2	4
Líquido cefalorraquídeo	2	4
Servicios		
Unidades de atención al grave	25	50
Hematología	10	20
Neurocirugía	1	2
Quemados	2	4
Cirugía	8	16
Urología	3	6
Trasplantes	1	2

resistencia encontrada frente a los siguientes antibióticos en las dos especies, respectivamente, fue la siguiente: ampicilina, 24/30 (80,0 %) y 14/20 (70,0 %); gentamicina de alto nivel, 21/30 (70,0 %) y 12/20 (60,0 %); estreptomina de alto nivel, 24/30 (80,0 %) y 10/20 (50,0 %); ciprofloxacina, 15/30 (50,0 %) y 11/20 (55,00 %); levofloxacina, 14/30 (46,70 %) y 11/20 (55,0 %); eritromicina, 24/30 (80,0 %) y 14/20 (70,0 %); quinupristina/dalfopristina (solo en *E. faecium*), 2/20 (10,0 %); linezolid, 0/30 (0,0 %) y 4/20 (20,0 %); teicoplanina, 9/30 (30,0 %) y 8/20 (40,0 %); vancomicina, 15/30 (50,0%) y 10/20 (50,0 %); minociclina, 23/30 (76,7 %) y 8/20 (40,0 %); tetraciclina, 24/30 (80,0 %) y 10/20 (50,0%), y nitrofurantoina, 5/30 (16,7 %) y 4/20 (20,0 %) (figura 1).

Durante los años 2011 y 2012, los aislamientos de *E. faecalis* con resistencia a vancomicina presentaron una densidad de 0,14 y 0,07 por cada 1.000 días con camas ocupadas y una tasa de prevalencia de 0,19 y 0,10 %, respectivamente; mientras que los de *E. faecium* presentaron una densidad de 0,9 y una tasa de prevalencia de 0,11 % en el año 2011 y una densidad de 0,05 y una tasa de prevalencia de 0,08 % al año siguiente. La distribución de estos parámetros estadísticos por servicio hospitalario se ilustra en el cuadro 2.

Los estudios fenotípicos realizados demostraron dos mecanismos principales de resistencia a gluco-

péptidos; 25/50 (50,0 %) de las cepas presentaron el mecanismo VanA y 10/50 (20,0%), el mecanismo Van B (cuadro 3).

Discusión

Encontramos que del total de aislamientos de *Enterococcus* spp. obtenidos de muestras clínicas en los pacientes hospitalizados, la especie *E. faecalis* fue predominante en cuanto al número de aislamientos y la resistencia antibiótica comparada con *E. faecium*, siendo esta frecuencia de aparición similar a lo reportado por otros autores (13). La resistencia a los antibióticos de ambas especies es motivo de verdadera preocupación a nivel mundial; ya se sabe que estos microorganismos presentan resistencia intrínseca a numerosos agentes antimicrobianos, como las cefalosporinas, las penicilinas semisintéticas resistentes a penicilinasas, a bajos niveles de aminoglucósidos, clindamicina y quinupristina-dalfopristina (sólo en *E. faecalis*) y que, además, poseen la capacidad de mutar y adquirir nuevos mecanismos de resistencia a otros fármacos (14).

Las combinaciones terapéuticas en ocasiones se utilizan para *Enterococcus* spp. multirresistentes, pues se ha demostrado, por ejemplo, que estas especies poseen resistencia intrínseca a bajos niveles de aminoglucósidos, pero su asociación con otro antimicrobiano que actúe a nivel de la pared

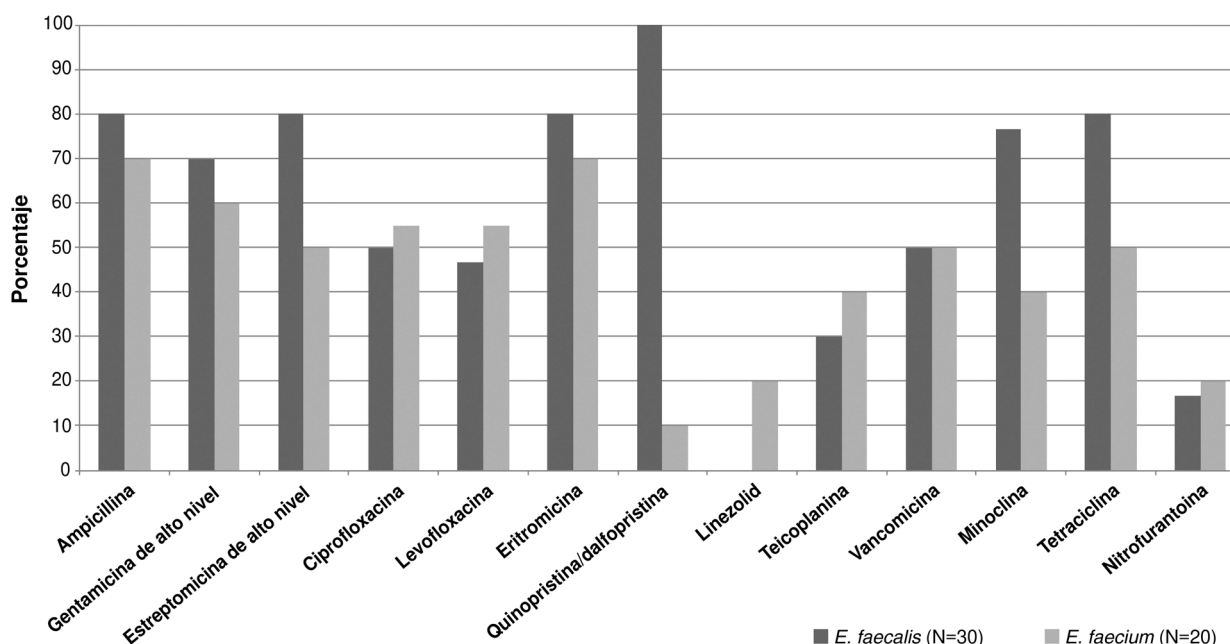


Figura 1. Resistencia antimicrobiana *in vitro* en cepas aisladas de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, Hospital Hermanos Ameijeiras, 2011-2012

Cuadro 2. Comportamiento de la resistencia a vancomicina en los diferentes servicios del Hospital Hermanos Ameijeiras, 2011-2012.

Datos estadísticos	2011							
	UCI	Hematología	Neurocirugía	Quemados	Cirugía	Urología	Trasplantes	Total
Días de camas ocupadas (A)	10.632	9.822	7.327	3.272	23.308	8.157	5.879	68.397
Total de pacientes hospitalizados (B)	1.074	599	542	86	1.824	701	246	5.072
Número de <i>E. faecium</i> RV (C)	3	1	0	0	2	0	0	6
Número de <i>E. faecalis</i> RV (D)	6	1	1	1	1	0	0	10
Densidad de casos de <i>E. faecium</i> RV (C/A*1000)	0,28	0,10	0,0	0,0	0,08	0	0	0,9
Densidad de casos de <i>E. faecalis</i> RV (D/A*1000)	0,56	0,10	0,13	0,31	0,04	0	0	0,14
Tasa de prevalencia de <i>E. faecium</i> RV (C/B*100)	0,27	0,16	0	0	0,10	0	0	0,11
Tasa de prevalencia de <i>E. faecalis</i> RV (D/B*100)	0,55	0,16	0,18	1,16	0,05	0	0	0,19
	2012							
Días de camas ocupadas (A)	14 119	9.891	7.949	3.211	22.642	8.120	4.754	70.688
Total de pacientes hospitalizados (B)	1.094	552	451	66	1.778	770	238	4.949
Número de <i>E. faecium</i> RV (C)	3	0	0	0	1	0	0	4
Número de <i>E. faecalis</i> RV (D)	3	0	0	0	2	0	0	5
Densidad de casos de <i>E. faecium</i> RV (C/A*1000)	0,21	0	0	0	0,04	0	0	0,05
Densidad de casos de <i>E. faecalis</i> RV (D/A*1000)	0,21	0	0	0	0,08	0	0	0,07
Tasa de prevalencia de <i>E. faecium</i> RV (C/B*100)	0,27	0	0	0	0,05	0	0	0,08
Tasa de prevalencia de <i>E. faecalis</i> RV (D/B*100)	0,27	0	0	0	0,11	0	0	0,10

RV: resistente a vancomicina

Cuadro 3. Mecanismos de resistencia a glucopéptidos encontrados en las cepas estudiadas

Mecanismos	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>		Total	
	n	%	n	%	n	%
Van A	15	50	10	50	25	50
Van B	5	16,6	5	25	10	20
Salvaje	10	33,3	5	25	15	30
Total	30	100	20	100	50	100

Van A: resistencia alta a vancomicina con concentración inhibitoria mínima (CIM)>32 µg/ml y resistencia a teicoplanina con CIM>6 µg/ml. Resistencia inducida por bajas concentraciones de vancomicina.

Van B: resistencia intermedia (CIM entre 8 y 16 µg/ml) o alta (CIM sobre 32 µg/ml, pero podría ser >1.000 µg/ml) a vancomicina y sensible a teicoplanina.

celular (betalactámico o glucopéptido) produce un efecto sinérgico de gran utilidad para el tratamiento, lo que durante un tiempo fue una solución en los casos de infecciones causadas por este germen resistentes a múltiples medicamentos.

Sin embargo, estos microorganismos adquirieron determinantes genéticos asociados a la producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos, lo que conlleva la expresión de altos niveles de resistencia a estos compuestos y la pérdida de dicho efecto sinérgico (15). Algunos estudios realizados en el 2005 en hospitales de Cuba (16) y Colombia

(17) reportaron bajos porcentajes de cepas de *Enterococcus* spp. hospitalario con resistencia a estas combinaciones, lo que contrasta con los resultados que aquí se exponen. No obstante, según el *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net), desde 2009 la resistencia a estas combinaciones farmacológicas ya se considera entre moderada y alta en países europeos, como España, en donde la resistencia de *Enterococcus* spp. a combinaciones con gentamicina osciló entre 25 y 50 %, y con estreptomycinina, entre 25 y 70 % (18,19).

Los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) también se consideraban antibióticos con muy buena acción frente a *Enterococcus* spp. multirresistente. El primer hallazgo de resistencia a vancomicina se reportó en 1989 y desde ese momento se desató una ola de resistencia en varios hospitales del mundo que no ha dejado de crecer (11).

La resistencia a estos antibióticos es de vital interés clínico, ya que puede adquirirse a través de combinaciones de plásmidos de células bacterianas de *Enterococcus* spp. donante a receptor en la conjugación, no solo dentro de la especie, sino que puede transmitirse a otras bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus* por medio del gen Van A, que es transferido por un transposón (TN1546) localizado en un plásmido de conjugación de multirresistencia.

En esta investigación las cepas resistentes a vancomicina presentaron una tasa de prevalencia relativamente baja con respecto a la literatura consultada, pues el comportamiento de dichas cepas en los últimos años ha sido de 1 y 3 % en Latinoamérica (20); de 1 y 5 % en España (21), y de 30 y 50 % en Estados Unidos e Inglaterra, respectivamente (22). El principal factor de riesgo para la aparición de la resistencia a glucopéptidos es el uso de antimicrobianos como la vancomicina, cefalosporinas de segunda o tercera generación, metronidazol y clindamicina. El uso de la vancomicina es más frecuente en los países desarrollados, por lo que en estos se presenta mayor prevalencia de cepas resistentes (23). En el Hospital Hermanos Ameijeiras las infecciones enterocócicas no son comunes. El mapa de infecciones hospitalarias de este centro indica un predominio de aquellas causadas por *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM), lo que

podría influir en la baja prevalencia con respecto a los otros países en donde las infecciones enterocócicas deben ser más frecuentes.

Sin embargo, el elevado porcentaje de resistencia de las cepas estudiadas a estos antibióticos, principalmente a vancomicina en la especie *E. faecalis*, ofrece mayor controversia y, sin duda alguna, es una gran preocupación para este centro hospitalario, ya que los análisis de sensibilidad contrastaron radicalmente con la bibliografía científica consultada (11,17,18,24). Dicho resultado podría estar relacionado con algún brote hospitalario provocado por *E. faecalis* resistente a este fármaco, algo que no se pudo corroborar a pesar de que las muestras provenían de pacientes con estadía hospitalaria superior a los tres días; también podría explicarse por el prolongado uso de la vancomicina en el centro, ya que dicho antibiótico se ha utilizado desde sus inicios para casos de infecciones graves, principalmente causadas por SARM. Atendiendo a estos resultados, sería aconsejable una reestructuración o renovación de este antibiótico y el fortalecimiento de las medidas y programas dirigidos al control de infecciones hospitalarias en el Hospital Hermanos Ameijeiras, principalmente en las unidades de cuidados intensivos, donde encontramos una densidad de casos superior a la de los otros servicios del centro.

Por otra parte, *E. faecium* mostró una resistencia acorde a la bibliografía científica (25). La resistencia de estas especies a la vancomicina y la teicoplanina está relacionada con la expansión en todo el mundo de un complejo 'clonal' específico. Entre los seis fenotipos o mecanismos de resistencia utilizados por los enterococos para resistir a la acción de los glucopéptidos, se encuentran los denominados Van A y Van B (26,27). Con respecto al fenotipo Van A, se obtuvieron resultados semejantes a los de otros autores (11,26,28), ya que, al parecer, este es el más frecuente en los aislamientos clínicos, aunque se han reportados brotes hospitalarios aislados producidos por estos microbios con fenotipo Van B (29).

El linezolid es otro antimicrobiano clave para eliminar las infecciones producidas por *Enterococcus* spp. multirresistente a los antibióticos, pues sus novedosos mecanismos de acción inhiben la síntesis proteica por su interacción con la subunidad 50S, pero en una zona diferente a la de otros antimicrobianos, y la resistencia se debe a mutaciones de los genes de la subunidad 23S del ARN ribosómico, lo que disminuye la afinidad del antibiótico por el ribosoma (30).

El primer hallazgo de resistencia a este fármaco se dio a conocer en el 2001 en los Estados Unidos (31) y consecutivamente fue apareciendo en países como Alemania (32), Italia (33), Austria (34) y Canadá (35). Los reportes nacionales más recientes no informan resistencia a este antibiótico en nuestro país (36); es por ello que consideramos este como el primer caso de resistencia a linezolid en cepas de *E. faecium*. No tenemos explicación clara para este resultado, ya que este antimicrobiano no se usa en nuestro centro, aunque podríamos especular que la aparición de dicha cepa proviene de algún paciente extranjero o de colaboradores internacionales, principalmente de América Latina o África, y que pudo haberse diseminado a otros tres pacientes por mal lavado de manos, materiales contaminados, etc.

En contraste con nuestros resultados, Lu, *et al.*, encontraron 100 % de sensibilidad a linezolid en los hospitales asiáticos (37).

La daptomicina es el primer miembro de una nueva familia de antimicrobianos conocidos como lipopéptidos cíclicos. Este fármaco presenta una actividad bactericida potente, rápida y dependiente de la concentración. Además, ha demostrado mantener su actividad contra cocos Gram positivos, especialmente enterococos resistentes a múltiples medicamentos (38). Numerosos estudios de diferentes países han demostrado una elevada sensibilidad a este fármaco en gran número de cepas de *Enterococcus* multirresistentes con concentraciones mínimas inhibitorias repetidamente bajas (39). Así, pues, la daptomicina podría ser una nueva opción terapéutica en el centro, ya que los porcentajes de resistencia a los otros antimicrobianos fueron elevados.

Podríamos concluir que, la mayoría de las veces, las cepas aisladas en el Hospital Hermanos Ameijeiras mostraron porcentajes de resistencia por encima de lo reportado en la literatura científica consultada. El alto porcentaje de cepas con resistencia a vancomicina podría ser indicativo de algún brote hospitalario, lo que podría haber influido en la aparición de otros gérmenes Gram positivos con resistencia a este fármaco. Se reporta por primera vez en un hospital de Cuba resistencia a linezolid en *E. faecium*.

Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo no tienen conflicto de intereses.

Financiación

Este trabajo fue financiado por el Hospital Hermanos Ameijeiras y el Ministerio de Salud Pública de Cuba.

Referencias

1. **Porte L, Hervé B, Prat S, Chanqueo L.** *Enterococcus* sp. Parte I. Rev Chil Infect. 2007;24:231.
2. **Sood S, Malthotra M, Das B, Kapil A.** Enterococcal infection and antimicrobial resistance. Indian J Med Res. 2008;128:111-21.
3. **Ortega LM.** Enterococos: actualización. Rev Haban Cienc Méd. 2010;9:40-6.
4. **Chen A, Zervos M.** Enterococcus: Antimicrobial resistance in enterococi, epidemiology, treatment and control. En: Mayera DL, editor. Antimicrobial drug resistance. New York: Human Pres; 2009. p. 715-33.
5. **Baldaserrí L, Creti R, Recchia S, Patarachia M, Alfarone G, Orefici G.** Virulence factors in enterococcal infections of orthopedic devices. Int J Artif Organs. 2006;29:402-6.
6. **Lester C, Sandvang D, Olsen S, Shonheyder H, Jarlov J, Bangsberg J, et al.** Emergence ampicillin resistant *Enterococcus faecium* in Danish hospital. J Antimicrob Chemother. 2008;62:1203-6. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn360>
7. **López AI, Ferrer I, Alcalá L, Vidal M, Villuendas MC, Vicente M, et al.** Sensibilidad antibiótica a daptomicina en aislados clínicos de *Enterococcus* spp. y detección de mutaciones en lia FSR. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:16-388.
8. **Thomas E, Dobbs A, Mukesh P, Ken B, Waites, Stephen A, et al.** Dispersión nosocomial de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina y al linezolid en un centro médico de alta complejidad. J Clin Microbiol. 2006;44:3368-70.
9. **Hospital Hermanos Ameijeiras.** Procedimientos de Microbiología. La Habana: Hermanos Ameijeiras Hospital; 2012. Fecha de consulta: 16 de diciembre de 2011. Disponible en: http://intranet.hha.sld.cu/web_hha/microbiologia
10. **bioMérieux.** Marcy l'Etoile (FR): bioMérieux S.A; c1996-2012. VITEK® 2 Compact; 2012. Fecha de consulta: 12 de octubre de 2012. Disponible en: http://www.biomerieux-diagnostics.com/servlet/srt/bio/clinicaldiagnostics/dynPage?open=CNL_CLN_PRD&doc=CNL_PRD_CPL_G_PRD_CLN_64&pubparams.sform=1&lang=en.
11. **Morosinia MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C.** Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30:325-32 <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.009>
12. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty first informational supplement. Document M100-S21. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
13. **Sánchez MI, Martín D, Valladares C, Gastañares MJ, Torres C, Borque L.** Sensibilidad del género *Enterococcus* a nuevos antimicrobianos. Rev Esp Quimioterp. 2004; 17:184-8.
14. **Tannock G, Cook G.** Enterococci as member of the intestinal microflora of humans. En: Gilmore M, Clewell D, Courvalin

- P, Dunny G, Murray B, Rice L, editors. The Enterococci: Pathogenesis, molecular biology, and antibiotic resistance. Washington, D.C.: ASM Press; 2002. p. 101-24.
15. **Cercenado E.** Update of antimicrobial resistance in Gram-positive microorganisms. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:10-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(10\)70035-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(10)70035-X)
 16. **González L, Morffi J, Nadal L, Vallín C, Contreras R, Roura G.** Estado actual de la resistencia a metilicina en el género *Staphylococcus* spp. y detección de *Enterococcus* spp. vancomicina resistentes en hospitales de Cuba. *Rev Cubana Farm*. 2005;39:50-5.
 17. **Pulido E, Bonilla D, Rojas A.** Infección nosocomial por *Enterococcus*, Hospital San José, 2005-2007. *Repertorio en Medicina y Cirugía*. 2009;18:135-43.
 18. **Arias CA, Murray BE.** Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:637-55. <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.6.5.637>
 19. **Cattoir V, Leclercq R.** Enterococci resistant to glycopeptides. *Med Sci (Paris)*. 2010;26:936-42. 1 <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/20102611936>
 20. **Perozo M, Armino J, González C, Josefina M, Pérez G, María M, et al.** Resistencia a vancomicina en cepas de *Enterococcus faecium* aisladas en un hospital universitario. *Kasmera*. 2011;39:50-5.
 21. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2010. <http://dx.doi.org/10.2900/35994>
 22. **Díaz M, Rodríguez C, Zhurbenko R.** Aspectos fundamentales sobre el género *Enterococcus* como patógeno de elevada importancia en la actualidad. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2010;48:147-61.
 23. **Varas J, Demetrio AM, Osorio W.** Vigilancia, prevención y control de infecciones intrahospitalarias por enterococos resistentes a vancomicina. *Rev Obstet Ginecol*. 2008; 3:133-6.
 24. **Silva F, Cifuentes M, Pinto E.** Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: consolidando una red. *Rev Chil Infect*. 2011;28:19-27. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000100004>
 25. **Freitas AR, Novais C, Ruiz-Garbajosa P, Coque TM, Peixe L.** Dispersion of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* isolates belonging to major clonal complexes in different Portuguese settings. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75:4904-7. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.02945-08>
 26. **Mazuski JE.** Vancomycin-resistant *Enterococcus*: risk factors, surveillance, infections, and treatment. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008;9:567-71. <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2008.9955>
 27. **Peterson JF, Doern CD, Kallstrom G, Riebe KM, Sander T, Dunne WM Jr, et al.** Evaluation of Spectra VRE, a new chromogenic agar medium designed to screen for vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4627-9. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01676-10>
 28. **Torres C, Escobar S, Portillo A, Torres L, Rezusta A, Ruiz-Larrea F, et al.** Detection of clonally related vanB2-containing *Enterococcus faecium* strains in two Spanish hospitals. *J Med Microbiol*. 2006;55:1237-43.
 29. **Werner G, Klare I, Fleige C, Geringer U, Witte W, Just HM, et al.** Vancomycin-resistant vanB-type *Enterococcus faecium* isolates expressing varying levels of vancomycin resistance and being highly prevalent among neonatal patients in a single ICU. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1:21. <http://dx.doi.org/10.1186/2047-2994-1-21>.
 30. **Yaslani S, Mobarez A, Doust H, Satari M, Teymorneyad O.** Linezolid vancomycin resistant *Enterococcus* isolates from clinical samples in Tehran hospitals. *Indian J Med Sci*. 2009;63:299-302. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5359.55117>
 31. **Jhonshon AP, Tysall L, Stockdale MV, Woodford N, Kaufmann ME, Warner M, et al.** Emerging linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from two Austrian patients in the same intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:751-4.
 32. **Mutnick AH, Enne V, Jones RN.** Linezolid resistance since 2011: SENTRY antimicrobial surveillance program. *Ann Pharmacother*. 2003;37:769-74. <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1C437>
 33. **Bonora MG, Ligozzi M, Luzzani A, Solbiati M, Stepan E, Fontana R.** Emergence of linezolid resistance in *Enterococcus faecium* not dependent on linezolid treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:197-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-006-0100-8>
 34. **Werner G, Bartel M, Wellinghausen N, Essig A, Klare I, Witte W, et al.** Detection of resistance mutation to linezolid in *Enterococcus* spp. by fluorescence *in situ* hybridization (FISH). *J Clin Microbiol*. 2007;45:3421-3. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00179-07>
 35. **Zhanell GG, DeCorby M, Laing N, Weshnowski B, Vashisht R, Tailor F, et al.** Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care unit in Canada: Result of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1430-7. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01538-07>
 36. **Quñones D.** *Enterococcus* aislados en Cuba: resistencia microbiana, virulencia y diversidad genética (tesis). Ciudad de La Habana: Instituto Pedro Kourí; 2011.
 37. **Lu CH-L, Chuang Y, Chang H, Chen Y, Wang J, Chan SH.** Microbiological and clinical characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in Taiwan: Implication of sequence type for prognosis. 2012;45:120-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks181>
 38. **Levine D, Lamp K.** Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: Experience from a registry. *Am J Med*. 2007;120:28-33.
 39. **Araos R, García P, Chanqueo L, Labarca J.** Daptomicina: características farmacológicas y aporte en el tratamiento de infecciones por cócáceas gram positivas. *Rev Chil Infect*. 2012;29:127-31. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000200001>