

Experiencia en vigilancia epidemiológica y colonización por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina en una Unidad de Cuidados Intensivos

Déborah Stepanik², Teresa Zitto³, Horacio López³, Cristina Silva², Carlos Karmazyn¹, Jorge Neira¹

1 Unidad de Cuidados Intensivos. Sanatorio Trinidad Palermo.

2 Laboratorio de Microbiología y Control de Infecciones. Sanatorio Trinidad Palermo.

3 Centro de Infectología "Horacio López".

Sanatorio Trinidad Palermo

Buenos Aires

RESUMEN

Introducción: La incidencia de infecciones nosocomiales producidas por enterococos vancomicina-resistente (EVR) se ha ido incrementando marcadamente en los últimos años. Los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos presentan alto riesgo de adquirir estas infecciones debido a la severidad de las enfermedades de base, el uso de antimicrobianos de amplio espectro, mayor número de procedimientos invasivos y la prolongada internación.

Objetivo: Este estudio describe la experiencia de tres años en la vigilancia de *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente y colonización de pacientes internados en una unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Materiales y Métodos: Lugar: el estudio se realizó en la UCI del Sanatorio Trinidad Palermo. Vigilancia: desde 2000 a agosto de 2002, se realizó la vigilancia de hisopados rectales a través de cultivos cuatrimestrales en los pacientes internados; entre 2002 a octubre de 2003 se incorporó la búsqueda en pacientes derivados desde otras instituciones y la implementación de los aislamientos de contacto, hasta descartar la presencia de EVR. En octubre se detectó la colonización en pacientes. Técnica microbiológica: se realizaron sembrando muestras en agar sangre bilis esculina azida. Las pruebas de sensibilidad se realizaron utilizando el antibiograma por difusión siguiendo las normas del NCCLS. La tipificación molecular se realizó mediante electroforesis en Campo Pulsado (PFGE).

Resultados: Se estudiaron 168 hisopados rectales en la UCI (95 entre 2000-2002 y 73 entre 2002-2003). En octubre de 2003 se detectó la colonización de 8 pacientes por EVR. La realización de PFGE determinó que los EVR se encontraban genéticamente relacionados correspondiendo a distintos subtipos del clon B, sugiriendo la diseminación clonal del mismo. A partir de la colonización se instrumentó la búsqueda sistemática de EVR en hisopados rectales en los pacientes que ingresaban a la unidad derivados de otras instituciones, los que recibían antibióticos por más de 5 días y en los que la internación se prolongaba por más de 3 semanas.

Conclusión: la implementación de las medidas de control de infecciones y de estrategias de vigilancia para la diseminación de los pacientes colonizados, puede facilitar el control de la diseminación de EVR dentro de una institución.

Palabras clave: *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente, colonización, UCI.

ABSTRACT

Experience in surveillance, epidemiology and colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an Intensive Care Unit

Introduction: The incidence of nosocomial infections produced by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) has clearly increased over the last few years. Patients in intensive care unit are at higher risk of acquiring this kind of infections because of the severity of their underlying diseases, the extensive use of broad-spectrum antimicrobial agents, the increased number of invasive procedures and prolonged hospital stay.

Objective: This study describes the changes in the surveillance methods for the detection of colonization with VRE over a 3 year period.

Methods: Setting: the study was performed in the Intensive Care Unit at the Sanatorio Trinidad Palermo. Design: In a first period (from 2000 to August 2002) the surveillance was made by sampling perirectal swabs of the hospitalized patients every 4 months. In a second period (from October 2002 to October 2003) the incoming patients derived from other institutions were also swabbed and those tested positive were isolated according to the guidelines of contact and standard precautions. Bacteriological methods: the samples were cultured in bile-esculine-azide agar pla-

tes. Antibiotic susceptibility testing was performed by the disk-diffusion technique according to the methods defined by NCCLS. Pulsed field gel electrophoresis (PFGE) was performed for molecular typification. **Results:** One hundred and sixty eight perirectal swabs were tested negative for VRE (95 in the first period, and 73 in the second period). In October 2003, 8 patients tested positive. The PFGE determined that the VRE found were genotypically related and belonged to different subtypes of clon B, suggesting horizontal transmission. Regarding these results, systematic perirectal swabbing was implemented in all incoming patients derived from other institutions, in all patients receiving broad-spectrum antimicrobial treatment for more than 5 days and those patients whose hospital-stay was longer than 3 weeks. **Conclusion:** the use of measures and surveillance strategies for infection control can smooth the progress of the spread of VRE in a health care facility.

Key words: vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, colonization, ICU.

Introducción

El surgimiento de la resistencia de las bacterias gram positivas a los antibióticos tradicionales ha sido uno de los grandes problemas de las últimas décadas, en todo el mundo. Esto ha sido demostrado con cepas de adquisición intrahospitalarias de *S. aureus* meticilino-resistente (MRSA) que, últimamente, se han extendido a cepas adquiridas en la comunidad.¹ Posteriormente, surgió la resistencia de *Streptococcus pneumoniae*, a penicilina y macrólidos. El uso intrahospitalario de cefalosporinas, selecciona cepas de enterococos (*E. faecalis* y *E. faecium*) que se constituyen en un aspecto etiológico frecuente de las infecciones nosocomiales. Con el uso masivo de vancomicina, requerida para tratar las infecciones nosocomiales por *S. aureus* multiresistentes, surgieron cepas de enterococo resistentes a vancomicina (EVR)²

Desde el primer aislamiento clínico de enterococo resistente a vancomicina (EVR), descrito en 1988,³ la prevalencia del mismo se ha incrementado en el mundo. En Estados Unidos en 1990, el National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) notificaba una resistencia menor al 5% de EVR aumentando entre el 20% - 30% en el año 2000.⁴

En Argentina se aisló el primer caso en 1996.⁵ Desde entonces, EVR ha emergido como cepas colonizantes o infectantes en varios hospitales siendo la prevalencia notificada de 0,9% en 1998, 1,6% en 1999 y 2% en 2000.⁶

Las infecciones producidas por enterococos vancomicina-resistentes se asocian a mayor morbilidad, a altas tasas de mortalidad, a tratamientos más costosos e impactan en el control y prevención de infecciones nosocomiales.⁷

Otra implicancia de estos microorganismos resistentes es la transferencia de material genético a patógenos más virulentos como *Staphylococcus aureus* demostrada en condiciones experimentales.⁸ En el año 2002, en Michigan y Pennsylvania, se documentaron 2 aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina conteniendo el gen *van A* proveniente de enterococo vancomicina-resistente.^{9,10}

Los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos presentan alto riesgo de adquirir infecciones nosocomiales debido a la severidad de las enfermedades de base, el uso de antimicrobianos de amplio espectro, el mayor número de procedimientos invasivos y la internación prolongada.^{11,12}

En 1994, la Universidad del Hospital de Virginia (University of Virginia Hospital), introdujo un programa de vigilancia activa de EVR a través de hisopados rectales para identificar a los pacientes de alto riesgo colonizados por este patógeno.¹³

En 1995, el Comité Asesor de Prácticas en el Control de Infecciones Hospitalarias (Hospital Infection Control Practices Advisory Comité) publicó las recomendaciones para prevenir la diseminación de vancomi-

cino-resistencia.¹⁴ Ellas incluyen el uso prudente de vancomicina, la educación del personal acerca de la epidemiología de EVR, precauciones en el aislamiento y manejo de los pacientes colonizados e infectados

Existen evidencias que las infecciones causadas por EVR pueden reducirse a través de la vigilancia rutinaria en los pacientes de alto riesgo infectados colonizados y las medidas de aislamiento.^{15,16}

El objetivo de este trabajo fue describir la estrategia de vigilancia activa de *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente (EVR), la colonización de pacientes internados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y las medidas en el control de las infecciones nosocomiales implementadas en la Institución.

Material y métodos

Lugar: el estudio se realizó en el Sanatorio Trinidad Palermo, institución privada polivalente que cuenta con 120 camas. La Unidad de Cuidados Intensivos cuenta con 26 camas divididas en 2 unidades de 14 y 12 camas, respectivamente. La internación de los pacientes es polivalente (UCI postoperatoria, médica, de CICV y de recuperación cardiovascular). La tasa de ocupación es superior al 90%. El total de pacientes ingresados durante el año 2002 fue de 1.746 y en 2003 de 1.844. El total de pacientes en ARM fue de 489 en 2002 (35% de días cama) y de 493 en 2003 (37% de días/cama). La estadía promedio fue de 4,8 en 2002 y de 5,2 en 2003. El APACHE al ingreso promedio fue de 13,5 en 2002 y de 13,9 en 2003. El TISS promedio del 2002 fue de 27,9 y el de 2003 de 28,2.

Vigilancia epidemiológica: la búsqueda de EVR en los pacientes hospitalizados en la UCI, se dividió en dos períodos. A partir del mes de noviembre del año 2000, se comenzó a realizar cortes de prevalencia de EVR a través de hisopados rectales cada 4 meses a los pacientes internados en la UCI.¹⁷

En el año 2002, se incorporó a dicha vigilancia la realización de hisopados rectales a los pacientes que ingresaban a la UCI provenientes de otras instituciones, implementando el aislamiento de contacto, según las recomendaciones del CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA) hasta descartar la presencia de EVR.¹⁸

Técnica microbiológica: los estudios microbiológicos se realizaron sembrando las muestras en agar bilis esculina azida con el agregado de 6 mg/l de vancomicina y en caldo púrpura de bromocresol azida (Merck), subcultivando este último a las 24hs en agar base sangre con el agregado de un disco de 30ug de vancomicina.^{19,20,21,22,23}

Los microorganismos aislados fueron identificados siguiendo un esquema de pruebas bioquímicas propuesto por Facklam y colaboradores.²¹ Las pruebas de sensibilidad se realizaron utilizando el antibiograma por difusión siguiendo las normas del National Committee for Clinical Laboratory Standards.²²

La técnica de tipificación molecular empleada fue Electroforesis en Campo Pulsado (PFGE) en un equipo CHEF-DRIII, la enzima de restricción usada fue SmaI y realizada en el Servicio Antimicrobianos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".

Control y prevención de infecciones: la institución desarrolla un programa de control y prevención de infecciones nosocomiales desde el año 1997. El mismo es llevado a cabo por médicos infectólogos y la enfermera en control de infecciones. Desde el año 2000, el programa realiza la vigilancia del consumo de los antibióticos y en 2002 se incorporó el uso restringido en la UCI de algunos antimicrobianos (vancomicina, carbapenemes y piperacilina-tazobactam).

Resultados

Desde noviembre de 2000 hasta agosto de 2002 se estudiaron 95 hisopados rectales sin detectar presencia de EVR en los pacientes hospitalizados en la UCI.

Ante la internación de pacientes con EVR derivados desde otras instituciones, se comenzó con la búsqueda sistemática de EVR. Desde agosto de 2002 hasta octubre de 2003 se evaluaron 73 hisopados rectales sin la detección de este microorganismo.

Caso A: paciente de sexo masculino de 78 años, diabético, obeso, ex tabaquista, hipertenso y con insuficiencia renal. El paciente había recibido múltiples esquemas antibióticos, entre ellos: vancomicina, imipenem, metronidazol, ciprofloxacina, levofloxacina, cotrimoxazol, ceftazidima, minociclina y piperacilina-tazobactam. Ingresó al Sanatorio el 25/9/03 con diagnóstico de diarrea aguda. Se le realizó la búsqueda de EVR con resultado positivo y se le indicó el aislamiento de contacto. La tipificación molecular fue VRE M4523 que pertenecía al tipo clonal A.

Se realizaron los cultivos de vigilancia en todos los pacientes internados en la UCI y se detectaron 8 pacientes colonizados con *Enterococcus faecium*.

Todos los cultivos tuvieron el mismo antibiotipo.

La cepa de *Enterococcus faecium* mostró resistencia a vancomicina, teicoplanina, ampicilina, alto nivel de resistencia a estreptomicina y fue sensible a linezolid, cloranfenicol, quinupristin/dalfopristin, minociclina, no presentando alto nivel de resistencia a gentamicina.

Caso B: en uno de los pacientes colonizados, la tipificación molecular fue VRE M4522, tipo clonal B3.

Con los resultados obtenidos de la tipificación molecular, se determinó que los casos A y B no se encontraban relacionados genéticamente.

El último corte de vigilancia (cua-

trimestral) había sido realizado a mediados de mayo de 2003 y las colonizaciones se detectaron el 1° de octubre de 2003. Por lo tanto se evaluaron a los pacientes que pudieron ingresar a Terapia a partir de la fecha del corte hasta la fecha de la colonización. Se detectó en ese período que uno (caso C) de los 8 pacientes colonizados había ingresado a la UCI el 7/9/03.

Caso C: paciente mujer de 74 años, hipertensa, con reemplazo de válvula mitral por endocarditis infecciosa en el año 1993 y de válvula aórtica por insuficiencia aórtica. Estuvo internada 2 meses previamente a la internación en el sanatorio. Recibió tratamiento con los siguientes antimicrobianos: clindamicina, ceftazidima, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, vancomicina, imipenem, metronidazol, foperazona-sulbactam y minociclina. La tipificación molecular fue VRE M4563, tipo clonal B1.

Se estudió la relación clonal sólo en 4 de los 8 casos detectados.

Los VRE M4522, M4563 y M4564 se encontraban genéticamente relacionados y pertenecían a distintos subtipos del clon B: B3, B1, B2, respectivamente. El VRE M4523 pertenecía al tipo clonal A.

En los pacientes colonizados con EVR se implementaron los aislamientos de contacto, que incluyeron: habitaciones individuales, uso de camisolín y de guantes limpios, retirarse los guantes y el camisolín en la habitación del paciente e inmediatamente lavarse las manos; después del lavado de manos no tocar las superficies de la habitación del paciente, establecer los elementos no críticos (estetoscopio, termómetro, tensiómetro) para los pacientes colonizados por EVR y no utilizarlos con los otros pacientes. Dado que los pacientes con EVR pueden permanecer colonizados por largos períodos, las medidas de aislamiento se mantuvieron hasta el egreso de los mismos.

Discusión

En los últimos años se ha documentado el aumento de la resistencia antimicrobiana.²⁴ Uno de los microorganismos que emergió como patógeno problema fue EVR, con implicancias en el tratamiento y en las medidas de control y prevención de infecciones a fin de evitar su diseminación.

Está ampliamente demostrado que los pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos presentan alto riesgo de colonizarse o infectarse por microorganismos multiresistentes. En un estudio realizado por el Grupo Argentino de EVR, coordinado por el "I. Malbrán", en 30 hospitales de nuestro país observaron que las cepas de EVR provenían en el 77% de los casos de pacientes colonizados y que la mayoría (46,5%) de los aislamientos se produjeron en las UCI.⁵

El reservorio primario para la diseminación de EVR en una institución de salud es la colonización gastrointestinal asintomática de los pacientes.⁵ Está claramen-

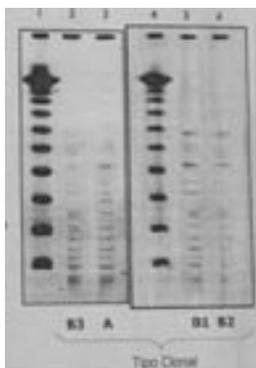


Figura 1. Corrida electroforética (PFGE) de los VRE.

te demostrada la transmisión cruzada a través de las manos contaminadas del personal, los objetos inanimados y la transmisión de paciente a paciente²⁶

En este estudio se demostró que los VRE M4522, M4563 y M4564 pertenecían a distintos subtipos del mismo clon: B3, B1 y B2, respectivamente. Por lo tanto, se podría sugerir la diseminación clonal de VRE del tipo B en nuestra institución. Se consideró que el caso C (VRE M4563) fue el aislamiento primario que se instaló en la UCI y que produjo la diseminación horizontal y no el caso A.

La diseminación de EVR es multifactorial¹⁷ e incluye: el incumplimiento de las precauciones de contacto,^{18,27} la exposición a los agentes antimicrobianos y que al erradicar la flora intestinal normal se facilita la instalación de EVR^{28,29} y que los pacientes colonizados actúan como potenciales reservorios.^{30,31}

Para limitar la diseminación de EVR se deben focalizar los esfuerzos en cumplir con las medidas de aislamiento,³² la apropiada higiene de las manos y limitar el uso de antibióticos.¹³ Es por ello que el programa de control y prevención de infecciones de la institución implementó la ficha de restricción del uso de antimicrobianos en la UCI.

La vigilancia activa de pacientes de alto riesgo de EVR previene nuevas colonizaciones e infecciones.²⁴ Por lo tanto, a partir de la colonización de pacientes con EVR, se instrumentó desde octubre de 2003, que la vigilancia para la búsqueda de EVR en hisopados rectales se realizaría:

1. En aquellos pacientes que ingresaban a UCI derivados de otra institución,
2. En aquellos que permanecían en la unidad tratados con vancomicina, clindamicina y cefalosporinas de 3ra generación por más de 5 días^{33,34,35}
3. En los pacientes cuya internación se prolongaba por más de 3 semanas.¹⁵

En el caso de pacientes colonizados con EVR, se realizaron hisopados rectales semanalmente a todos los pacientes que internados en la Unidad hasta no detectar ningún paciente nuevo durante un período de 3 semanas consecutivas. Posteriormente la frecuencia se reduce a efectuarlos mensualmente hasta el egreso de los pacientes.²⁴

En los pacientes colonizados con EVR se implementaron los aislamientos de contacto hasta el egreso de los mismos, según las recomendaciones para prevenir la diseminación de vancomicina-resistencia del Hospital Infection Control Practices Advisory Committee.¹⁶

Con estas medidas se controló la colonización detectada. Desde la implementación de la vigilancia intensificada en los pacientes de UCI, se aislaron pacientes colonizados pero no se ha observado diseminación horizontal entre los mismos.

Esto ha sido demostrado en algunos estudios en donde la implementación de la vigilancia activa en los pacientes de alto riesgo para EVR previene nuevas colonizaciones e infecciones y que, asociado a las medidas de aislamiento, reduciría la transmisión horizontal de EVR en una institución.²⁴

Dado el alcance mundial del problema de las resistencias bacterianas es necesario el control de estos microorganismos multirresistentes y la prevención de la aparición de nuevas cepas resistentes. Con el objetivo de controlar la infección nosocomial de microorganismos resistentes, es necesaria la difusión y el cumplimiento de las medidas específicas de aislamiento.

Agradecimientos: los autores expresan su agradecimiento a las doctoras Alejandra Corso, Paula Gaggioli y al equipo del Servicio de Antimicrobianos, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" por su asesoramiento técnico y la realización de la tipificación molecular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner B, Standiford HC, John Jf, Korvick JA, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 1993; 94: 313-28
2. Morris JG Jr, Shay DK, Hebden JN, Mccarter RJ Jr, Perdue BE, Jarvis W, et al. *Enterococci* resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. *Ann Intern Med* 1995; 123: 250-9
3. Uttley A, Collins C, Naidoo J, George R. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988; 1:57-8.
4. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001; 29:404-21.
5. Marín M, Mera J, Arduino R, et al. First report of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated in Argentina. *Clin Infect Dis* 1998; 26:235-236
6. Reunión anual regional de los países participantes en la red de monitoreo/ vigilancia de la resistencia de los antibióticos. Organización Panamericana de la Salud. Celebrando 100 años de Salud. <http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/EER/red-paraguay-2001-informes.pdf>
7. Montecalvo M, Jarvis W, Uman J, et al. Costs and savings associated with infections control measures that reduced transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:437-42
8. Noble WC, Virani Z, Cree Z. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett.* 1992; 72:195-8

9. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:565-7
10. Public health dispatch: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania, 2002. MMWR. Morb Mortal Wkly Rep. 2002; 51:902.
11. Montecalvo MA, deLencastre H, Carraher M, et al. Natural history of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16:680-5.
12. Boyce JM. Vancomycin-resistant *Enterococcus*: detection, epidemiology, and control measures. Infect Dis Clin North AM 1997;11:367-8
13. Calfee DP, Giannetta ET, Durbin L, et al. Control of Endemic Vancomycin-Resistant *Enterococcus* among Inpatients at a University Hospital. Clin Infect Dis 2003; 37:326-32.
14. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44:1-13
15. Hendrix CW, Hammond JM, Swoboda SM, et al. Surveillance strategies and impact of vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in critically ill patients. Ann Surg 2001; 233:259-65
16. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, et al. Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. N Engl J Med 2001; 344:1427-33.
17. Togneri A, Lopardo H, Corso A. Bacteriemia por *Enterococcus gallinarum* con alto nivel de resistencia a glicopéptidos: primer caso documentado en Argentina. Rev Arg Microbiología. 2003; 35:96-99
18. Garner JS, Guideline for isolation precautions in hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:53-80
19. Ieven M, Vercauten E, Descheemaeker P, et al. Comparison of direct plating and broth enrichment cultura for the detection of intestinal colonization by glycopeptide-resistant enterococci among hospitalized patients. J Clin Microbio 1999;37:1436-40
20. Facklam RR, Sahn DF. Enterococcus. In: Murray PR, ed. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington, DC: ASM Press, 1995:308-14
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 9th informational supplement. NCCLS document M100-S9. Wayne, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999
22. Price CS, Paule S, Noskin GA, Peterson LR. Active Surveillance Reduces the Incidence of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia. Clin Infect Dis 2003;37:921-928
23. Brown DFJ, Walpole E. Evaluation of selective and enrichment media for isolation of glycopeptide resistant enterococci from faecal specimens. J Antimicrob Chemother 2003; 51:289-96
24. Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn TE, et al. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States Hospital. Clin. Infect. Dis. 2004; 38:78-85
25. Corso A, Gagetti P, Rodriguez M, Melano R, Ceriana P, Faccione D and VRE Argentina n Group. Molecular characterization of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* from 30 hospitals in Argentina. 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Illinois. 2001, Abstract: A3747
26. Woodford N, Jhonson A, Morrison D, et. al. Current perspectives on glycopeptide resistance. Clin Microbiol Rev 1995 ;8 :585-615
27. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995; 16:105-13
28. Barza MGM, Jacobous NV, Gorbach SL. Effect of broad-spectrum parenteral antibiotics on composition of intestinal microflora of humans. Antimicrob. Agents Chemother. 1987;31:202-6
29. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. N Engl J Med 2000; 343:1925-32
30. Montecalvo MA, Shya DK, Gedris C, et al. A semiquantitative analysis of the fecal flora of patients with vancomycin-resistant enterococci: colonized patients pose an infection control risk. Clin Infect Dis 1997; 25:929-30
31. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, et al. The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an importance infection control variable. Arch Intern Med 1998; 158:1127-32
32. Slaughter S, Hayden MK, Nathan C, et al. A comparison of the effect of universal gloves and gowns with that of glove use alone on acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit. Ann Intern Med 1996; 125:448-6
33. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care units. Ann Intern Med 2001;135:175-8
34. Lautebach E, LaRosa LA, Marr AM, et al. Changes in the prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Response to Antimicrobial Formulary Interventions: Impact of Progressive Restrictions on Use of Vancomycin and Third-Generation Cephalosporins. Clin Infect Dis 2003; 36:440-6
35. Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, et al. Acquisition of Vancomycin-Resistant Enterococci during Scheduled Antimicrobial Rotation in an Intensive Care Unit. Clin Infect Dis. 2003; 33:1517