

Distribución de especies y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Enterococcus* de origen clínico.

Distribution of species and antimicrobial susceptibility in Enterococcus strains of clinical origin.

Castellano-González, Maribel^{1*}; Perozo-Mena, Armindo²; Gutiérrez S, Kimberly¹; Jiménez S, Jessica¹; Urdaneta E, María¹.

¹Cátedra de Bacteriología General. Departamento de Microbiología. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia.

²Cátedra de Práctica Profesional de Bacteriología. Departamento de Microbiología. Escuela de Bioanálisis. Universidad del Zulia.

*Autor de Correspondencia: mjcastellanog@gmail.com

Resumen

A fin de establecer la frecuencia de aislamiento de las diferentes especies de enterococos, su distribución de acuerdo al tipo de muestra y servicio de atención al paciente y determinar la resistencia antimicrobiana, se analizaron 1.624 cepas provenientes de cultivos bacteriológicos de pacientes atendidos en el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, durante el período Enero 2010 - Diciembre 2015. Las especies más frecuentes fueron *E. faecalis* (52,46%) y *E. faecium* (41,38%). El mayor número de cepas se obtuvo a partir de muestras de piel y tejidos blandos (54,92%), orina (23,15%) y sangre (17,27%). Los servicios con mayor frecuencia de aislamiento fueron: hospitalización de adultos (47,71%) y hospitalización pediátrica (16,38%). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la especie de enterococos y el tipo de muestra o el servicio de atención al paciente ($p > 0,05$). Se detectó más resistencia en *E. faecium* que en *E. faecalis*. Los enterococos están adquiriendo cada vez mayor resistencia antimicrobiana y, por lo tanto, se hace necesario mantener una vigilancia permanente sobre ellos, realizar su adecuada identificación y detectar oportunamente la resistencia, con el fin de aplicar medidas preventivas adecuadas antes de que estos microorganismos causen un mayor impacto intrahospitalario.

Palabras clave: *Enterococcus*, resistencia a antibióticos, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*.

Abstract

In order to establish the frequency of isolation of the different species of enterococci, their distribution according to the type of sample and patient care service and determine the antimicrobial resistance, 1,624 strains obtained from bacteriological cultures of patients attended in the Bacteriological Reference Center at the Autonomous Service University Hospital of Maracaibo, during the period January 2010 - December 2015, were analyzed. The most frequent species were *E. faecalis* (52.46%) and *E. faecium* (41.38%). The greatest number of strains was obtained from skin and soft tissues samples (54.92%), urine (23.15%)

and blood (17.27%). Services with increased frequency of isolation were: hospitalization of adults (47.71%) and pediatric hospitalization (16.38%). It did not find statistically significant association between the specie of enterococci and sample type, or patient care service ($p > 0.05$). It was detected more resistance in *E. faecium* than in *E. faecalis*. The enterococci are acquiring ever greater antimicrobial resistance, and therefore, it is necessary to maintain permanent vigilance over them, perform their proper identification and timely detect resistance, in order to apply preventive measures before these microorganisms cause a greater intrahospital impact.

Keywords: *Enterococcus*, antibiotic resistance, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera el problema de la resistencia antimicrobiana en las bacterias patógenas como una línea prioritaria de acción para mejorar la salud humana. A nivel mundial, se ha reportado la diseminación de clones resistentes y también de genes que confieren resistencia a los agentes antimicrobianos, siendo el género *Enterococcus*, un buen ejemplo de ello (1).

Los enterococos son bacterias grampositivas, oportunistas, que habitan en el tracto gastrointestinal del hombre y muchos animales. Constituyen la segunda causa más frecuentemente reportada de infecciones de heridas quirúrgicas e infecciones urinarias de origen intrahospitalario, y la tercera causa de bacteriemia. Su resistencia a las condiciones ambientales, como el calor y la desecación, les permite una prolongada supervivencia y el insuficiente cumplimiento de los procedimientos del lavado de manos por parte del personal de salud, favorece la rápida diseminación de los enterococos en el ambiente hospitalario (2).

Los miembros del género *Enterococcus* tienen como principal característica su resistencia intrínseca a numerosos antimicrobianos, entre los que se incluyen cefalosporinas, aminoglucósidos (a concentraciones bajas), clindamicina, sulfonamidas,

trimetoprim y ácido nalidíxico. Además, pueden desarrollar resistencia adquirida a través de mutaciones o por transferencia de genes de resistencia de otras bacterias, a penicilinas (producción de betalactamasas o de proteínas ligadoras de penicilina de baja afinidad), tetraciclinas, eritromicina, rifampicina, cloranfenicol y glicopéptidos. Esto limita considerablemente las opciones terapéuticas, representando un gran desafío para el control de la infección enterocócica (3). Aunque no se consideran altamente virulentos, su resistencia intrínseca y su capacidad para adquirir resistencia a varios antibióticos de amplio espectro, les permiten provocar sobreinfecciones en pacientes que ya reciben terapia antimicrobiana (4).

Se han descrito 49 especies distintas, de las cuales 26 se han asociado con las infecciones en humanos, siendo *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, las especies más comunes (5). Su emergencia como patógeno intrahospitalario es un hecho desde finales de la década de los años 80 y está relacionada con el empleo de antibióticos de amplio espectro, el uso de técnicas invasivas diagnósticas y terapéuticas, estancias hospitalarias prolongadas, incremento de la población inmunodeprimida, habilidad para adquirir determinantes genéticos de resistencia, adquisición de factores de virulencia y su fácil diseminación en el ambiente hospitalario (6).

La resistencia de estos microorganismos frente a la terapia de primera elección (aminopenicilina/aminoglucósido) requiere tratamiento alternativo con los glicopéptidos, vancomicina o teicoplanina. La prevalencia de enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) ha aumentado drásticamente en los últimos años. Esta resistencia es inducible y está codificada por el grupo de genes *van* (principalmente, *vanA*), que son portados por transposones. La transferencia de esta resistencia puede ocurrir a través de plásmidos conjugativos. Los enterococos pueden actuar como reservorios de genes de resistencia a los antibióticos y transferir sus genes de resistencia a otras bacterias, entre ellas, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (2).

Los avances científicos en el conocimiento de la patogenia de la infección enterocócica han sido notables y demuestran dos formas de adquisición de la infección: endógena (el microorganismo proviene de la microbiota del paciente) y la exógena (adquirido del medio ambiente). Esta última adquiere gran importancia en el origen y agravamiento de las infecciones intrahospitalarias debido a la diseminación de clones multirresistentes con capacidad invasora (7).

Los estudios de epidemiología evidencian la existencia de brotes extra e interhospitalarios por la diseminación de clones de enterococos. Resulta imprescindible el estudio de la epidemiología y la estructura poblacional de las cepas para detectar y prevenir la transmisión de cepas virulentas o resistentes que puedan causar epidemias (8).

El monitoreo de la resistencia antibiótica de los enterococos aislados de muestras clínicas es una herramienta útil para obtener información sobre la prevalencia de ERV y es esencial para

controlar la propagación de la resistencia bacteriana (1). Muchos países de Europa, Asia, Australia, América del Sur y algunos en África, han reportado el incremento en la prevalencia de ERV (9).

El propósito de esta investigación fue determinar la distribución de las especies y la susceptibilidad a los antimicrobianos de aislados clínicos de enterococos en un hospital de Maracaibo.

Material y Método

Tipo y diseño de la investigación:

La presente es una investigación descriptiva, no experimental, de campo, retrospectiva (10).

Población y Muestra:

tanto la población como la muestra, estuvo representada por la totalidad de cultivos positivos para especies de *Enterococcus* aisladas entre enero de 2010 hasta diciembre 2015 en cultivos de rutina de pacientes atendidos en el Centro de Referencia Bacteriológica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (CRB-SAHUM), del estado Zulia (Venezuela).

Aislamiento, identificación y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana:

las cepas fueron aisladas siguiendo la metodología convencional para el cultivo de muestras clínicas. De las colonias sospechosas de enterococos, se realizó un frotis coloreado con Gram donde se observaron cocos grampositivos dispuestos, principalmente, en cadenas. Para la identificación de especie de enterococo se utilizó el sistema automatizado VITEK® (BioMérieux), empleando tarjetas GPI (por sus siglas en inglés, Gram Positive Identification).

La susceptibilidad a los antibióticos se determinó mediante el método de difusión en agar (Kirby & Baüer), de acuerdo con la normativa vigente del Instituto para la Estandarización de los

Laboratorios Clínicos (CLSI) (11). Los antibióticos evaluados fueron: penicilina, ampicilina, eritromicina, rifampicina, ciprofloxacina, norfloxacina, tetraciclina, minociclina, cloranfenicol, nitrofurantoina, vancomicina, teicoplanina, linezolid y quinupristin/dalfopristin (excepto para *E. faecalis* por presentar resistencia intrínseca).

Para el control de calidad de las pruebas de susceptibilidad, se utilizaron las cepas: *E. faecalis* ATCC 29212, sensible a vancomicina, y *E. faecalis* ATCC 51299, resistente a vancomicina.

Técnica de Recolección de datos: se realizó un análisis retrospectivo de todas las cepas de enterococos aisladas en la institución durante el período de estudio, utilizando la información almacenada mediante el programa WHONET™, versión 5,6.

Los datos de las cepas fueron registrados en una ficha contentiva de la información de interés: especie de *Enterococcus* aislada, servicio de atención al paciente, resistencia antimicrobiana y tipo de muestra biológica.

Criterios de Inclusión: se incluyeron todas las cepas de enterococos aisladas durante el periodo de estudio, independientemente de su procedencia biológica y paciente de origen.

Aspectos bioéticos: debido a la naturaleza del estudio no se requirió el consentimiento escrito de los pacientes. Se contó con el permiso del comité de ética del SAHUM para llevar a efecto el estudio. La identificación de los pacientes se mantuvo confidencial.

Técnica de análisis estadístico: se determinó la frecuencia relativa de las diferentes especies de *Enterococcus*. Para verificar si existe asociación entre las variables estudiadas (especie de enterococo, tipo de muestra, servicio de

atención al paciente y resistencia antimicrobiana), se utilizó el estadístico chi cuadrado ($\alpha = 0,05$). Adicionalmente, se utilizó la prueba de Kruskal Wallis para k muestras independientes a fin de comparar los porcentajes de resistencia a los antibióticos por año para cada grupo bacteriano (*E. faecium*, *E. faecalis* y otras especies de enterococos). El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete SPSS para Windows®, versión 20.

Resultados

Durante el período de estudio, se aislaron 1.624 cepas de *Enterococcus* en la institución. En la tabla 1 se presenta la distribución de especies, evidenciándose predominio de *E. faecalis* (52,46%) y *E. faecium* (41,38%). El resto de las especies encontradas presentaron en conjunto, una frecuencia de aislamiento de apenas 6,16%.

Al hacer el análisis por especie, se observa que *E. faecalis* fue la especie más aislada en piel y tejidos blandos, orina, cultivos de catéter y muestras de ambiente; mientras que *E. faecium* lo fue en muestras de sangre y líquidos estériles (Tabla 2). No se apreciaron diferencias significativas en el aislamiento de especies de *Enterococcus* de acuerdo al origen biológico de las muestras ($p > 0,05$).

La tabla 3 refleja la distribución de especies de *Enterococcus* según el servicio de atención al paciente, siendo las áreas de hospitalización de adultos y de pediatría, los servicios donde se obtuvo la mayor frecuencia de recuperación del patógeno (47,41% y 16,38%, respectivamente). No se observó diferencia significativa en el aislamiento de especies de *Enterococcus* de acuerdo al servicio de atención al paciente ($p > 0,05$).

Los porcentajes de resistencia de *E. faecalis* a los diferentes antibióticos probados, discriminados por año, aparecen reportados en la tabla 4,

observándose, en general, en orden decreciente de frecuencia, una resistencia de 84,62% para eritromicina; rifampicina 77,46%; tetraciclina 76,29%; minociclina 62,56%; cloranfenicol 40,85%; ciprofloxacina 34,27%; norfloxacina 22,88%; ampicilina 8,68%; penicilina 6,81% y 6,45% de resistencia a nitrofurantoina. No se detectó resistencia a vancomicina, teicoplanina y linezolid. Debido a su resistencia intrínseca, todas las cepas de esta especie, se mostraron resistentes a quinupristin/dalfopristin.

Para *E. faecium*, los porcentajes de resistencia a los diferentes antibióticos probados, discriminados por año, se expresan en la tabla 5, evidenciándose de manera global, en frecuencia decreciente, una resistencia de 93,00% para eritromicina; rifampicina 85,58%; penicilina 79,91%; ampicilina 76,79%; norfloxacina 66,07%; ciprofloxacina 61,76%; tetraciclina 52,23%; minociclina 44,19%; cloranfenicol 40,32%; vancomicina 30,51%; teicoplanina 30,51% y 11,16% para nitrofurantoina. La totalidad de las cepas de esta especie se

mostraron sensibles a linezolid y quinupristin/dalfopristin.

La resistencia a los antibióticos en las cepas de enterococos de especies diferentes a *E. faecium* y *E. faecalis*, aparece reflejada en la tabla 6, encontrándose los siguientes porcentajes de resistencia: eritromicina 75,00%; penicilina 55,00%; rifampicina 52,00%; ampicilina 45,00%; tetraciclina 44,00%; vancomicina 36,00%; teicoplanina 36,00%; ciprofloxacina 30,00%; minociclina 22,00%; cloranfenicol 19% y 11% de resistencia a norfloxacina. Todas las cepas de este grupo fueron sensibles a nitrofurantoina, linezolid y quinupristin/dalfopristin.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la especie de enterococo y la resistencia antimicrobiana ($p > 0,05$). Los porcentajes de resistencia antimicrobiana por año para las especies de enterococos, no fueron estadísticamente diferentes ($p > 0,05$).

Tabla 1. *Enterococcus*. Cultivos positivos por especie. CRB-SAHUM (2010-2015) (n=1.624)

Especie	Nº	%
<i>E. faecalis</i>	852	52,46
<i>E. faecium</i>	672	41,38
<i>E. avium</i>	35	2,16
<i>E. gallinarum</i>	32	1,97
<i>E. casseliflavus</i>	10	0,62
<i>E. raffinosus</i>	8	0,49
<i>E. hirae</i>	7	0,43
<i>Enterococcus</i> sp.	5	0,31
<i>E. durans</i>	3	0,18
TOTAL	1.624	100,00

Tabla 2. *Enterococcus*. Cultivos positivos según tipos de muestra y especie. CRB-SAHUM (2010-2015) (n=1.624)

Muestras	Especie																		Total	
	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>		<i>E. gallinarum</i>		<i>E. casseliflavus</i>		<i>E. avium</i>		<i>E. hirae</i>		<i>E. durans</i>		<i>E. raffinosus</i>		<i>Enterococcus sp.</i>			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Líquidos estériles	14	1,64	18	2,68	-	-	2	20,00	1	2,86	-	-	-	-	-	-	-	-	35	2,16
Piel y tejidos blandos	528	61,97	296	44,05	15	46,87	6	60,00	31	88,57	5	71,42	1	33,33	6	75,00	4	80,00	892	54,92
Sangre	101	11,85	165	24,55	8	25,00	-	-	3	8,57	1	14,29	2	66,67	-	-	-	-	280	17,24
Orina	184	21,60	177	26,34	9	28,13	2	20,00	-	-	1	14,29	-	-	2	25,00	1	20,00	376	23,15
Catéter	20	2,35	15	2,23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	35	2,16
Ambiente*	5	0,59	1	0,15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0,37
TOTAL	852	100	672	100	32	100	10	100	35	100	7	100	3	100	8	100	5	100	100	100

*Hisopados de superficie

Tabla 3. *Enterococcus*. Cultivos positivos por servicio y especie. CRB-SAHUM (2010-2015) (n=1.624)

Servicio*	Especie																		Total	
	<i>E. faecalis</i>		<i>E. faecium</i>		<i>E. gallinarum</i>		<i>E. casseliflavus</i>		<i>E. avium</i>		<i>E. hirae</i>		<i>E. durans</i>		<i>E. raffinosus</i>		<i>Enterococcus sp.</i>			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Hospitalización Adultos	445	52,23	281	41,82	10	31,24	3	30,00	19	54,27	4	57,13	1	33,33	6	75,00	1	20,00	770	47,41
Hospitalización Pediatría	104	12,21	146	21,73	5	15,63	4	40,00	5	14,30	1	14,29	1	33,33	-	-	-	-	266	16,38
Ambulatorio Adultos	128	15,02	48	7,14	9	28,12	2	20,00	4	11,43	1	14,29	-	-	1	12,50	4	80,00	197	12,13
Ambulatorio Pediatría	53	6,22	44	6,55	2	6,25	1	10,00	2	5,71	-	-	-	-	-	-	-	-	102	6,28
UCI adulto	54	6,34	78	11,61	2	6,25	-	-	2	5,71	1	14,29	1	33,33	-	-	-	-	138	8,49
UCI pediatría	12	1,41	21	3,13	1	3,13	-	-	1	2,86	-	-	-	-	1	12,50	-	-	36	2,22
Otros centros	54	6,34	53	7,88	2	6,25	-	-	2	5,71	-	-	-	-	-	-	-	-	111	6,83
Desconocido	2	0,23	1	0,14	1	3,13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	0,26
TOTAL	852	100	672	100	32	100	10	100	35	100	7	100	3	100	8	100	5	100	1624	100

*4 de las muestras ambientales provenían de los servicios de hospitalización de adultos y 2, del área de pacientes ambulatorios adultos

Tabla 4. *E. faecalis*. Resistencia antimicrobiana. CRB-SAHUM (2010-2015) (n=852)

Antibiótico	Año												TOTAL	
	2010		2011		2012		2013		2014		2015		No	%
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%		
Penicilina	8	0,94	17	1,99	6	0,70	14	1,64	13	1,53	-	-	58	6,81
Ampicilina	6	0,70	9	1,06	24	2,85	17	1,99	18	2,11	-	-	74	8,68
Rifampicina	84	9,86	47	5,52	151	17,72	158	18,54	153	17,96	67	7,86	660	77,46
Ciprofloxacina	61	7,16	33	3,87	60	7,04	51	5,99	67	7,86	20	2,35	292	34,27
Norfloxacina	-	-	45	5,28	60	7,04	70	8,22	-	-	20	2,35	195	22,81
Eritromicina	88	10,33	52	18,98	179	21,01	172	20,19	148	17,37	82	9,62	721	84,62
Nitrofurantoína	-	-	7	6,10	12	1,41	18	2,11	18	2,11	-	-	55	6,45
Cloranfenicol	24	2,82	22	2,58	52	6,10	64	7,51	186	21,83	-	-	348	40,85
Minociclina	-	-	-	-	158	18,54	166	19,48	122	14,32	87	10,21	533	62,56
Tetraciclina	68	7,98	42	4,93	153	17,96	165	19,37	140	16,43	82	9,62	650	76,29
Vancomicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Teicoplanina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Linezolid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quinupristin/dalfopristin	105	12,32	57	6,69	202	23,71	215	25,23	186	21,84	87	10,21	852	100,00

Tabla 5. *E. faecium*. Resistencia antimicrobiana. CRB-SAHUM (2010-2015) (n=672)

Antibiótico	Año												TOTAL	
	2010		2011		2012		2013		2014		2015		No	%
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%		
Penicilina	75	11,16	55	8,18	105	15,63	150	22,32	118	17,56	34	5,06	537	79,91
Ampicilina	80	11,90	33	4,91	103	15,33	157	23,36	105	15,63	38	5,65	516	76,79
Rifampicina	73	10,86	41	6,10	110	16,37	158	23,51	139	20,68	34	5,06	555	85,58
Ciprofloxacina	58	8,63	41	6,10	89	13,24	114	16,96	82	12,20	31	4,61	415	61,76
Norfloxacina	87	12,95	28	4,17%	93	13,84	123	18,30	82	12,20	31	4,61	444	66,07
Eritromicina	82	12,20	51	7,59	129	19,20	165	24,55	157	23,36	41	6,10	625	93,00
Nitrofurantóina	-	-	12	1,79	12	1,79	28	4,17	14	2,08	9	1,34	75	11,16
Cloranfenicol	6	0,89	12	1,79	27	4,02	62	9,23	164	24,40	-	-	271	40,32
Minociclina	38	5,65	-	-	99	14,73	64	9,52	72	10,71	24	3,57	297	44,19
Tetraciclina	40	4,69	30	4,46%	102	15,18	67	4,17	85	12,65	27	4,02	351	52,23
Vancomicina	40	5,95	8	1,19	47	6,99	58	8,63	47	6,99	5	0,74	205	30,51
Teicoplanina	40	4,69	8	1,19	47	6,99	58	8,63	47	6,99	5	0,74	205	30,51
Linezolid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quinupristin/dalfopristin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 6. *Enterococcus* spp*. Resistencia antimicrobiana. CRB-SAHUM (2010-2015) (n=100)

Antibiótico	Año												TOTAL	
	2010		2011		2012		2013		2014		2015		No	%
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%		
Penicilina	12	12,00	1	1,00	5	5,00	15	15,00	15	15,00	7	7,00	55	55,00
Ampicilina	6	6,00	-	-	8	8,00	15	15,00	9	9,00	7	7,00	45	45,00
Rifampicina	-	-	-	-	9	9,00	15	15,00	21	21,00	7	7,00	52	52,00
Ciprofloxacina	10	10,00	1	1,00	-	-	11	11,00	8	8,00	-	-	30	30,00
Norfloxacina	-	-	-	-	-	-	3	3,00	8	8,00	-	-	11	11,00
Eritromicina	10	10,00	-	-	11	11,00	15	15,00	25	25,00	14	14,00	75	75,00
Nitrofurantoína	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloranfenicol	4	4,00	-	-	-	-	6	6,00	9	9,00	-	-	19	19,00
Minociclina	-	-	-	-	10	10,00	12	12,00	-	-	-	-	22	22,00
Tetraciclina	6	6,00	1	1,00	15	15,00	13	13,00	8	8,00	1	1,00	44	44,00
Vancomicina	11	11,00	1	1,00	-	-	9	9,00	11	11,00	4	4,00	36	36,00
Teicoplanina	11	11,00	1	1,00	-	-	9	9,00	11	11,00	4	4,00	36	36,00
Linezolid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quinupristin/dalfopristin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**E. gallinarum*, *E. casseliflavus*, *E. avium*, *E. hirae*, *E. raffinosus*, *E. durans* y *Enterococcus* sp.

Discusión

Recientemente, se ha centrado la atención en los enterococos, no solo porque han emergido como uno de los patógenos intrahospitalarios más importantes a nivel mundial, sino también por su notable y creciente resistencia a los antimicrobianos. La identificación de especies es útil para la investigación epidemiológica de un brote y también para las decisiones clínicas, particularmente con respecto a la terapia, pues la susceptibilidad antimicrobiana varía según la especie (12,13).

Durante el período de estudio (2010-2015) se aislaron 1.624 cepas de enterococos en la institución, resultados similares a los descritos por Rodríguez y col (14), quienes reportan 1.873 cepas de enterococos aisladas de pacientes en un hospital universitario de Argentina (1996-2010) y Jia y col (15), que declaran el aislamiento de 1.157 cepas de enterococos en China (2010-2012). Sin embargo, otros estudios informan cifras menores de aislamiento para estos patógenos, lo cual podría deberse a que estos fueron realizados durante un periodo más corto (aproximadamente, un año) (2,9,12,16-18).

La literatura señala que, dentro del género, *E. faecalis* es el patógeno más comúnmente aislado, seguido de *E. faecium*; los cuales son responsables de la mayoría de las infecciones en humanos (2,4,9,12-28); observaciones semejantes a las obtenidas en la presente investigación, donde predomina *E. faecalis* (52,46%) sobre *E. faecium* (41,38%). El predominio de *E. faecalis* sobre el resto de las especies puede obedecer a su mayor patogenicidad; pero también a una mejor adaptación al hospedero humano (29). Pese a esto, es preocupante la infección causada por *E. faecium* ya que esta especie cuenta con mayor capacidad de adquirir resistencia a los antibióticos, como la penicilina y la

ampicilina (30). La capacidad de sobrevivir de este género puede verse relacionada con su resistencia natural y el hecho de que han adquirido plásmidos y transposones que transportan genes que codifican resistencia a otros antimicrobianos (31).

La prevalencia de especies de enterococos diferentes a *E. faecalis* y *E. faecium* aquí encontrada (6,16%), tiene valores comprendidos dentro del rango informado por otros autores en diversos países (1%-23%) (2,18,27,28), lo que contribuye a dificultar la comprensión de la epidemiología de estos microorganismos, ya que existen diferencias importantes entre especies obtenidas de distintas ubicaciones geográficas.

En diferentes estudios de corte, se ha descrito el tracto urinario como el sitio más común de infección, seguido de piel y tejidos blandos y sangre (9,13,16-20,24-26); mientras que en esta investigación se halló mayor frecuencia en las muestras provenientes de piel y tejidos blandos, seguidas de tracto urinario y sangre. Ortega y col (32) refieren que los enterococos, raramente son aislados como únicos patógenos en infecciones de piel y tejidos blandos, observándose frecuentemente, como parte de infecciones mixtas de heridas quirúrgicas, úlceras por decúbito, úlceras de pie diabético y en quemados; sin embargo, la presencia de infecciones mixtas no fue evaluada en esta investigación.

La alta tasa de recuperación de enterococos a partir de urocultivos reafirma que el tracto urinario es sitio común de infección, la cual ocurre, a menudo después de instrumentación del área en el paciente (13). También son recuperados frecuentemente a partir de hemocultivos, tal como se encontró en la presente investigación, lo que indica que la incidencia de bacteriemias debidas a enterococos se está incrementando,

siendo más frecuente en pacientes hospitalizados por períodos prolongados (32).

Cabe destacar, que el aislamiento de enterococos aislados de varios especímenes clínicos en el presente estudio no refleja, probablemente, la incidencia verdadera de las infecciones causadas por estos microorganismos; sino sugieren, definitivamente, la frecuencia creciente de su aislamiento, tal como lo reportan Chaudhary y col en su publicación (33). La variabilidad en el origen biológico de los enterococos puede deberse a que el género es ubicuo, encontrándose en diferentes aéreas anatómicas y su aislamiento estaría determinado por factores propios del comportamiento de los individuos susceptibles y del medio ambiente (32).

La frecuencia de las especies de enterococos también varía de acuerdo al área de atención al paciente. En la presente investigación, la asiduidad de aislamiento de especies de enterococos observada, es mayor para pacientes hospitalizados adultos y pediátricos que en pacientes ambulatorios, tal y como lo reporta la literatura revisada (15,23,24,27,29). Estos hallazgos soportan la teoría que los enterococos se aíslan cada vez más en cultivos puros de pacientes con infección. El aislamiento de *Enterococcus* en los diferentes servicios de hospitalización según Castañeda y col (34) obedece a los factores de riesgo para la colonización e infección como la estancia intrahospitalaria prolongada y particularmente en servicios de terapia intensiva, el uso de tratamientos antibióticos previos, enfermedades subyacentes, estados de inmunosupresión, utilización de procedimientos invasivos para el diagnóstico o tratamiento (incluyendo cirugía gastrointestinal), necesidad de accesos venosos centrales y el tiempo de

utilización de ellos, así como otros dispositivos relacionados.

La variabilidad encontrada en la distribución de las especies de enterococos en relación al servicio de atención al paciente corrobora que la identificación de especies del género *Enterococcus* en cada uno de los servicios hospitalarios es de vital importancia para lograr un mejor control terapéutico de estas infecciones, considerando las diferencias especie-específicas en cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana, sobre todo entre *E. faecalis* y *E. faecium* (29).

En la actualidad, la resistencia antimicrobiana es uno de los principales problemas de salud pública, especialmente en los países en desarrollo, donde la relativamente fácil disponibilidad de los antibióticos, así como su acrecentado consumo, han conducido a un uso desproporcionadamente alto y a niveles de resistencia mayores que los observados en los países desarrollados (13).

Los resultados obtenidos muestran que *E. faecium* fue más frecuentemente resistente a penicilina o ampicilina que *E. faecalis* (8,69% de resistencia global a ampicilina y 6,81% de resistencia a penicilina en *E. faecalis*; mientras que se encontró una resistencia de 76,79% a ampicilina y 79,91% a penicilina en *E. faecium*). Para el resto de las especies de enterococos estudiadas, la resistencia a estos antibióticos osciló entre 1 y 15%.

En general, en los enterococos, la resistencia a penicilina ha aumentado en los últimos años, habiéndose reportado valores tan elevados como 84,92% (17) y 97,80% (2). Para ampicilina, los reportes evidencian porcentajes de resistencia variables a ampicilina: 57,66% (2); 62,00% (13); 70,00% (26) y 78,40% (18). No obstante, en esta investigación, el porcentaje global de resistencia a penicilina y ampicilina es mucho más bajo

para *E. faecalis* en comparación a *E. faecium*, lo que permite afirmar que, en la localidad, estos fármacos, combinados con un aminoglucósido, continúan siendo agentes de primera elección para el tratamiento de infecciones urinarias no complicadas producidas por *E. faecalis*.

La resistencia a rifampicina surge de una variedad de mutaciones en el gen *rpoB* que codifica para la subunidad β de la ARN polimerasa (35). Existen reportes de 37,80% de resistencia en *E. faecalis*, incrementándose a un 40,00% en *E. faecium* y con valores de 36,00 a 43,00% en otras especies de enterococos (33). Por su parte, Kumar y col (21), reportan 27,63% de resistencia a rifampicina en *E. faecalis* y 11,12% en *E. faecium*, reportando total sensibilidad para las otras especies. Estos porcentajes son generalmente, superiores a los aquí descubiertos que corresponden a 12,91% para *E. faecalis*; 13,76% para *E. faecium* y 13,00%, para el resto de las especies.

Los datos sobre la eficacia de las fluoroquinolonas son limitados y contradictorios, de tal modo que no están actualmente recomendadas en el tratamiento empírico de las infecciones enterocócicas. La actividad de ciprofloxacina frente a enterococos es moderada y la resistencia de alto nivel a fluoroquinolonas es frecuente entre los aislados clínicos (35). La frecuencia de los enterococos resistentes a ciprofloxacina alcanza hasta 87,50% (2); mientras que en este trabajo es de 7,86% para *E. faecalis* y 16,96% en *E. faecium*. Para norfloxacina, la aparición de resistencia fue mayor, encontrándose una frecuencia de hasta 8,22% para *E. faecalis* y 18,30% en *E. faecium* en el 2013. Estos resultados prueban la diversa distribución geográfica de los enterococos resistentes a las quinolonas.

Diferentes autores comunican acrecentados porcentajes de resistencia a eritromicina en enterococos. Así, Ahki y

cols (2) en Irán, reportan 91,24% de resistencia; Fernández y Dhanashree (20), en India, expresan 81,00% de resistencia para *E. faecalis*; 90,10% para *E. faecium* y hasta un 100,00% para otras especies. Acorde con estas afirmaciones, los valores observados de resistencia a eritromicina son también elevados, encontrándose un 84,62% de resistencia en *E. faecalis*; 93,00% en *E. faecium* y 75,00% en las restantes especies en conjunto.

La nitrofurantoina puede ser usada en infecciones urinarias no complicadas; pero se ha demostrado el incremento de la resistencia a este antimicrobiano, lo cual puede obedecer a la prescripción común de esta droga para las infecciones del tracto urinario (2). Así, Boby y col (28), refieren 11,43% de resistencia a nitrofurantoina en especies de enterococos; Atray y col (13) indican una resistencia del 20,00%; Ahki y cols (2) reportan 36,50% de resistencia. Por su parte, Chaudhary y col (33) refieren 19,35% de resistencia en *E. faecalis* y total sensibilidad en *E. faecium*; Alotaibi y cols (9) reportan 54,70% de resistencia en *E. faecium* y 13,00% en *E. faecalis*. En este trabajo, se detectaron bajos niveles de resistencia a este fármaco (6,45% de resistencia en *E. faecalis*; 11,16% en *E. faecium* y 100,00% de sensibilidad en las otras especies), motivo por el cual, en la localidad, este antibiótico puede ser considerado como de elección primaria para la terapia de infecciones urinarias no complicadas.

Se han reportado altas tasas de resistencia frente a cloranfenicol en diferentes países donde *E. faecalis* mostró la más alta resistencia en comparación a *E. faecium* y las otras especies del género (15,16,20,29,33); no obstante, los resultados de esta investigación muestran al cloranfenicol como un antibiótico efectivo contra los enterococos, lo cual es similar a los hallazgos de otros autores (2).

Se encontró 76,29% de resistencia a tetraciclina y 62,56% de resistencia a minociclina en *E. faecalis*; para *E. faecium*, los porcentajes observados fueron: 52,38% de resistencia a tetraciclina y 44,19% a minociclina. Para las otras especies, la resistencia a tetraciclina fue de 44,00% y de 22,00% para minociclina. Estos resultados corroboran la existencia de una alta prevalencia de resistencia a las tetraciclinas, contribuyendo al riesgo potencial de los enterococos de actuar como reservorio de genes de resistencia, permitiendo especular que el uso frecuente de las tetraciclinas en aves de corral co-selecciona para la resistencia a los antibióticos del tipo macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLS), que pueden ser importantes como terapia alternativa para las infecciones enterocócicas en humanos (35). En la literatura, se ha asociado frecuentemente a los genes de resistencia a macrólidos con otros genes de resistencia especialmente para tetraciclinas. Esto es debido a la presencia conjunta del gen *tet(M)* determinante de la resistencia a tetraciclina, el gen integrasa del transposón *Tn916/Tn1545 (int)* y el gen *erm(B)* que codifica para la resistencia MLS. Por este motivo, al seleccionar bacterias resistentes a macrólidos, se podrían seleccionar a la vez, cepas multi-resistentes (35,36).

La emergencia de los ERV genera un desafío clínico-terapéutico global; ya que la aparición y diseminación de cepas resistentes a vancomicina y otros glicopéptidos, como la teicoplanina, limita enormemente las opciones terapéuticas (23). De manera pues, que la más reciente e importante resistencia en enterococos es la resistencia a vancomicina, la cual se ha divulgado cada vez más en todas partes del mundo, siendo más común en *E. faecium* que en *E. faecalis* (26,37). En este estudio, *E. faecium* mostró 30,51% de resistencia; mientras que el resto de las especies

diferentes a *E. faecalis* (que se mostró completamente susceptible), evidenció un 36,00% de resistencia a ambos glicopéptidos; resultados que están comprendidos dentro del amplio rango de resistencia reportados por otros estudios que oscilan entre 0-89% en los hospitales de atención terciaria (2,4,13,22,23,26,28,33). Cabe destacar que en el año 2009, Perozo y col (38) refieren un brote de infección intrahospitalaria por *E. faecium* resistente a vancomicina en la institución, alcanzando valores de 48,81% de resistencia; cifra que al compararla con las obtenidas en este estudio, reafirman que la cepa se mantiene endémica en la institución y que afortunadamente, los valores de resistencia han disminuido ligeramente. La relativa estabilidad en los porcentajes de resistencia, quizás se deba a que el empleo de vancomicina se mantiene restringido a aquellas infecciones que no responden a la antibioticoterapia inicial y a su escaso uso como droga de primera línea.

El hecho que las cepas se muestren fenotípicamente resistentes, tanto a vancomicina como a teicoplanina, indica una resistencia de alto nivel que se corresponde con el fenotipo VanA, el cual confiere resistencia a ambos glicopéptidos (19,23,27,37,38). La presencia de este gen en los aislamientos puede permitir la transferencia de la resistencia por plásmidos conjugativos no sólo a las especies de enterococos, sino también a otras bacterias como *Staphylococcus aureus*, por lo que se podría esperar en el futuro, un incremento en la resistencia a vancomicina en esta especie. La tasa de resistencia a la vancomicina (30,51%) constituye una grave amenaza que condiciona estudios de vigilancia, control de infecciones y el control de sensibilidad a antibióticos entre las cepas aisladas en el hospital (2).

Entre los nuevos fármacos con actividad frente a ERV destacan el linezolid y la combinación quinupristin/dalfopristin. En el presente estudio, se observó una completa sensibilidad a linezolid. Esto coincide con los estudios realizados por otros autores (4,9,15,17,28); aunque existen reportes de 10 a 11,30% de resistencia a este antibiótico (9,24); sin embargo, debido a lo infrecuente de la resistencia, el linezolid puede ser de suma utilidad para las cepas multirresistentes (17).

Quinupristin/dalfopristin, tiene actividad contra una amplia gama de bacterias grampositivas que son generalmente resistentes a otros agentes, incluyendo *E. faecium* resistente a vancomicina; sin embargo, las cepas de *E. faecalis* son, generalmente, resistentes; por lo tanto, no debe utilizarse esta formulación de antibióticos para tratar las infecciones por esta especie bacteriana (39). Aunque varios estudios de vigilancia han reportado la aparición de resistencia en *E. faecium* (39,40), la tasa sigue siendo baja ($\leq 10\%$), lo cual corrobora lo observado en esta investigación, donde la totalidad de las cepas de esta especie se mostraron susceptibles a este antimicrobiano.

De acuerdo a los resultados observados, puede evidenciarse que comparado con *E. faecium*, *E. faecalis* mostró un perfil antimicrobiano más susceptible a todos los antibióticos probados, situación que ha sido reportada por diferentes autores (4,9,33). La resistencia concomitante observada para varios antibióticos confirma que la multi-resistencia (resistencia a tres o más grupos de los antibióticos probados) en los enterococos es común, tal y como se reporta en otras partes del mundo (2).

La resistencia antimicrobiana fue variable, observándose en general, mayores porcentajes de resistencia, en las cepas de *E. faecium* que en *E. faecalis*, con

predominio de resistencia a eritromicina, rifampicina y tetraciclina o penicilina. La identificación de especies del género por tipo de muestra en cada uno de los servicios hospitalarios, es de vital importancia para lograr un mejor control terapéutico de estas infecciones, considerando las diferencias especie-específicas en cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana. Las cepas de enterococos están adquiriendo cada vez mayor resistencia a los antimicrobianos, por lo tanto, se hace necesario mantener una vigilancia epidemiológica permanente sobre ellas, con el fin de aplicar medidas preventivas adecuadas antes de que estos microorganismos causen un mayor impacto intrahospitalario.

Referencias Bibliográficas

1. Cars O, Hogberg L, Murray M, Nordberg O, Sivaraman S, Lundborg C, *et al.* Meeting the challenge of antibiotic resistance. *Br Med J* 2008;337:726-728.
2. Akhi M, Farzaneh F, Oskouei M. Study of enterococcal susceptibility patterns isolated from clinical specimens in Tabriz, Iran. *Pak J Med Sci* 2009;25(2):211-216.
3. Sun J, Song X, Kristiansen B, Kjaereng A, Willems R, Eriksen H, *et al.* Occurrence, population structure and antimicrobial resistance of *Enterococci* in marginal and apical periodontitis. *J Clin Microbiol* 2009;47:2218-2225.
4. Binte T, Shamsuzzaman S. Isolation and species identification of *enterococci* from clinical specimen with their antimicrobial susceptibility pattern in a tertiary care hospital, Bangladesh. *J Coast Life Med* 2015;3(10): 787-790.
5. Texeira L, Siqueira M, Facklam R, Shewmaker P. *Enterococcus*. In

- Jorgensen J, Pfaller M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock (ed) editors. Manual of Clinical Microbiology. 11th edition. ASM Press, Washington DC. Volume 1. 2015. p.403-421.
6. Sood S, Malthotra M, Das B, Kapil A. Enterococcal infections and antimicrobial resistance. Indian J Med Res 2008;128:111-121.
 7. Ruiz-Garbajosa P, Cantón R, Pintado V, Coque T, Willems R, Baquero F, et al. Genetic and phenotypic differences among *Enterococcus faecalis* clones from intestinal colonization and invasive disease. Clin Microbiol Infect 2006;12:1193-1198.
 8. Quiñones D, Abreu M, Marrero D, Álvarez A, Ortiz C, Salomé F, et al. Susceptibilidad antimicrobiana y bases genéticas de la resistencia de cepas de *Enterococcus* causantes de infecciones en Cuba. Rev Panam Salud Pública 2010;30(6):549-554.
 9. Alotaibi F, Bukhari E. Emergence of Vancomycin-resistant *Enterococci* at a Teaching Hospital, Saudi Arabia. Chin Med J 2017;130(3):340-346.
 10. Arias F. El Proyecto de Investigación. Introducción a la metodología científica. Quinta edición. Caracas, Venezuela: Editorial Episteme;2006.p. 21-24.
 11. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute;2017.p.64-67.
 12. Srivastava P, Mehta R, Nirwan P, Sharma M, Dahiya S. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Enterococcus* species isolated from different clinical samples in a tertiary care hospital of North India. Nat J Med Research 2013;3(4):389-391.
 13. Atray D, Sharma A, Atray M. Prevalence of *enterococci* and its antibiotic resistance in various clinical samples at tertiary care hospital in Southern Rajasthan, India. Int J Res Med Sci 2016;4(8):3413-3416.
 14. Rodríguez C, García S, Barberis C, Saposnik E, Weyland B, Nastro M, et al. *Enterococcus spp.*: Resistencia antimicrobiana en infecciones intrahospitalarias. Acta Bioquim Clin Latinoam 2013;47(1):155-160.
 15. Jia W, Li G, Wang W. Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species: A hospital-based study in China. Int J Environ Res Public Health 2014;11:3424-3442.
 16. Palanisamy S, Karunakaran S, Narayanan S. Antimicrobial resistance profile and characterization of *Enterococcus* species from various clinical samples in a tertiary care hospital. Int J Med Res Health Sci 2013;2(3):328-333.
 17. Manavalan J, Kannaiyan K, Velayutham A, Vadivel S, Kuthalaramalingam S. Phenotypic speciation of *enterococci* with special reference to prevalence, virulence and antimicrobial resistance. Int J Res Med Sci 2015;3(10):2623-2629.
 18. Paul M, Nirwan P, Srivastava P. Isolation of *Enterococcus* from various clinical samples and their antimicrobial susceptibility pattern in a tertiary care hospital. Int J Curr Microbiol App Sci 2017;6(2):1326-1332.
 19. Jada S, Jayakumar K. Prevalence of *Enterococcus* species from various clinical specimens in Shri Sathya Sai Medical College and Research Institute with special reference to speciation & their resistance to

- vancomycin. *Int J Med Clin Res* 2012;3(4):154-160.
20. Fernández S, Dhanashree B Drug resistance & virulence determinants in clinical isolates of *Enterococcus* species. *Indian J Med Res* 2012;137:981-985.
 21. Kumar A, Rajeshwari H, Nagaveni S, Chandrakanth K. Antimicrobial susceptibility pattern of *Enterococcus* species isolated from clinical samples in South India. *JRAAS* 2012;27:5-10.
 22. Sreeja S, Sreenivasa P, Prathab A. The prevalence and the characterization of the *Enterococcus* species from various clinical samples in a tertiary care hospital. *J Clin Diag Res* 2012;6(9):1486-1488.
 23. Pourakbari B, Mahmoudi S, Kamali M, Sabouni F, Eshagi H, Alizadeh S, et al. Clonal spread of vancomycin resistance *Enterococcus faecalis* in an Iranian referral pediatrics center. *J Prev Med Hyg* 2013;54:87-89.
 24. Medell M, Hart M, Batista M. Sensibilidad antimicrobiana *in vitro* en aislamientos de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* obtenidos de pacientes hospitalizados. *Biomédica* 2014;34(Supl.1):50-57.
 25. Shanmukhappa, D Venkatesha, Ajantha G, Amrutha B, Koppad M. Isolation, Identification and Speciation of *Enterococci* by Conventional Method and their Antibioqram. *Nat J Lab Medicine* 2015;4(2):1-6.
 26. Mukherjee K, Bhattacharjee D, Chakraborti G, Chatterjee S. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of *Enterococcus* species from various clinical samples in a tertiary care hospital in Kolkata. *IJCMR* 2016;3(6):1565-1567.
 27. Ravi D, Rompicherla V, Govindan G, Shanmugam P. Speciation of Enterococcal Isolates in a Tertiary Care Hospital and Molecular Characterisation of Vancomycin Resistant *Enterococci* (VRE). *Indian J Microbiol Res* 2016;3(1):77-81.
 28. Boby F, Ahmed S, Paul S, Nasreen S, Haque N, Roy S, et al. Antimicrobial susceptibility pattern of *Enterococci* isolated from clinical specimens at Mymensingh Medical College Hospital, Mymensingh, Bangladesh. *J Bacteriol Mycol Open Access* 2016;3(3):00061.
 29. Quiñones D, Marrero D, Falero B, Tamargo I, Llop A, Kobayashi N, et al. Susceptibilidad antimicrobiana y factores de virulencia en especies de *Enterococcus* causantes de infecciones pediátricas en Cuba. *Rev. Cubana Med Trop* 2008;60(2):123-129.
 30. Martínez P, Muñoz J, Gutiérrez A, Arriola P, Montero E, Ezpeleta C, et al. Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2007;25(8):503-507.
 31. Silva J, Asserella J, Bolados N, Herrera N, Leyton J. Resistencia a antimicrobianos en cepas de *Enterococcus* sp. aisladas en hospitales del norte de Chile. *Rev Chil Infect* 2006;23 (3):226-231.
 32. Ortega L. *Enterococcus*: actualización. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2010;9(4):507-515.
 33. Chaudhary U, Shamma M, Yadav A. Antimicrobial Susceptibility Patterns of Common and Unusual *Enterococcus* species Isolated from Clinical Specimens. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2007;24(2):55-62.

34. Castañeda J, Hernández H, Martínez I, Lucas E, González, N. Revisión de 10 años de infecciones nosocomiales por enterococo en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Enferm Infec Pediat* 2012;26:101:173-177.
35. Miller W, Munita J, Arias C. Mechanisms of antibiotic resistance in *enterococci*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(10): 1221–1236.
36. Hummel A, Holzapfel W, Franz C. Characterization and transfer of antibiotic resistance genes from *enterococci* isolated from food. *Syst Appl Microbiol* 2007;30(1):1-7.
37. ISPCH. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de *Enterococcus* spp. resistente a Vancomicina Chile 2010-2012. *Boletín ISP* 2013;3(10):10-16.
38. Perozo A, Castellano M, Ginestre M, Rincón G. Resistencia a vancomicina en cepas de *Enterococcus faecium* aisladas en un Hospital Universitario. *Kasmera* 2011;39(1):7-17.
39. Manzella J. Quinupristin-Dalfopristin: A new antibiotic for severe Gram-positive infections. *American Family Physician* 2001;64(11):1863-1866.
40. Oh W, Ko K, Song J, Lee M, Park S, Peck K. High rate of resistance to quinupristin-dalfopristin in *Enterococcus faecium* clinical isolates from Korea. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005;49(12):5176-5178.