



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Estudio del primer brote por *Enterococcus faecium* *vanA* en Canarias

Isabel Montesinos<sup>a,\*</sup>, Silvia Campos<sup>a</sup>, María José Ramos<sup>a</sup>, Patricia Ruiz-Garbajosa<sup>b</sup>, Débora Riverol<sup>a</sup>, Nínive Batista<sup>c</sup>, Mar Ojeda-Vargas<sup>d</sup> y Antonio Sierra<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario de Canarias, La Cuesta, La Laguna, Canarias, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife, España

<sup>d</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 15 de junio de 2009

Aceptado el 19 de noviembre de 2009

On-line el 7 de abril de 2010

#### Palabras clave:

*Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina

Epidemiología molecular

Complejo clonal 17

Pacientes trasplantados renales

### RESUMEN

**Introducción:** En julio de 2005 se aisló el primer *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (EFVR) genotipo *vanA* en el Hospital Universitario de Canarias en un paciente trasplantado renal ingresado en la Unidad de Nefrología. En los meses siguientes se aisló EFVR en otros 15 pacientes trasplantados renales ingresados en la misma unidad. Nuestro objetivo fue estudiar este primer brote de EFVR *vanA* en el Hospital Universitario de Canarias y el vínculo epidemiológico con los aislamientos de EFVR *vanA* encontrados también en otros 2 hospitales universitarios ubicados en las Islas Canarias.

**Material y métodos:** Se estudiaron mediante métodos microbiológicos y moleculares un total de 22 aislamientos de EFVR y las historias clínicas de los 22 pacientes de los que se aislaron.

**Resultados y conclusiones:** Se confirmó mediante electroforesis de campo pulsante que los aislamientos del brote pertenecían a una misma clona y, a su vez, se confirmó el vínculo epidemiológico con los primeros aislamientos en los otros 2 hospitales universitarios relacionando los resultados moleculares con los datos epidemiológicos. Todos los aislamientos pertenecían a la secuencia tipo ST18 mediante *multilocus sequence typing*, asociado al complejo clonal 17. El complejo clonal 17 es un linaje que comprende una población policlonal que se ha adaptado bien al ambiente hospitalario y que se aísla en los 5 continentes.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Study of the first outbreak of *vanA* *enterococcus faecium* in the canary islands

### ABSTRACT

**Introduction:** In July, 2005 the first vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) with a genotype *vanA* was isolated in Hospital Universitario de Canarias (HUC). From September to December 2005, VREF *vanA* was isolated from another 15 patients (3 nosocomial infections and 12 rectal carriers). All of them were kidney transplant patients hospitalized in the Nephrology ward. This study describes the first VREF *vanA* outbreak in the HUC and the epidemiological link of the first VREF *vanA* isolates found in another two university hospitals in the Canary Islands.

**Materials and methods:** We studied a total of 22 VREF isolates by microbiological and molecular methods. Epidemiological and clinical data of the patients involved were collected.

**Results and conclusions:** We confirmed that these VREF isolates belonged to the same clone using pulse-field gel electrophoresis (PFGE). In November 2005 and February 2006, the first VREF were isolated in two other University Hospitals in the Canary Islands and we also confirmed the link with the HUC cluster by comparison of patient-related information with the molecular typing data. These VREF isolates belonged to the ST18 associated to the Clonal Complex-17 (CC17). CC17 is the major hospital adapted lineage, representing a polyclonal population and associated to VREF outbreaks and infections in the five continents.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

Molecular typing

Clonal complex-17

Kidney transplant patients

### Introducción

Los primeros enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) fueron aislados en el Reino Unido y Francia hace no más de 2

décadas y un poco después en Estados Unidos<sup>1-3</sup>. Desde entonces, se ha informado ERV como causa importante de infección hospitalaria en muchos países del mundo<sup>4</sup>. Mientras que en Estados Unidos las infecciones y colonizaciones hospitalarias se han incrementado drásticamente produciendo brotes en unidades de cuidados intensivos, en Europa la prevalencia permanece baja en general, y produce brotes ocasionales en plantas de hospitalización de Nefrología y Hematología, principalmente<sup>5-7</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: imontesinos@huc.canarias.org (I. Montesinos).

Los pacientes trasplantados renales tienen un alto riesgo de colonización e infección por ERV debido a diferentes factores de riesgo, incluida la administración frecuente de antibióticos, particularmente vancomicina, antes o después del trasplante<sup>8,9</sup>.

Varios estudios de epidemiología molecular demuestran que la mayoría de los brotes hospitalarios y aislamientos clínicos de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (EFRV) pertenecen al complejo clonal 17 (CC17) que representa la primera línea clonal adaptada a los hospitales y diseminada de forma global. Este complejo clonal se caracteriza por ser resistente a la ampicilina y a las quinolonas y por la presencia en su genoma de islotes de virulencia que codifican la proteína de superficie del enterococo (gen *esp*) y una hialuronidasa (gen *hyl*) en la mayoría de los aislamientos<sup>10–12</sup>.

El Hospital Universitario de Canarias (HUC) ha sido el hospital de referencia para la realización de trasplantes renales en toda Canarias durante muchos años. El objetivo de este estudio es describir un brote de EFRV que se produjo en la Unidad de Nefrología y que afectó a pacientes trasplantados renales, y su diseminación posterior a otros 2 hospitales ubicados también en Canarias. Estos aislamientos de EFRV con fenotipo VanA fueron los primeros aislados en nuestro hospital y en toda Canarias.

## Material y métodos

### Datos demográficos los pacientes y medidas de control

El HUC es un hospital universitario de 655 camas ubicado en Tenerife que ha sido el hospital de referencia en Canarias para la realización de trasplantes renales. Este hospital realiza entre 100–130 trasplantes renales al año. Entre julio y octubre de 2005, 4 pacientes se infectaron por EFRV en la Unidad de Nefrología. Se aplicaron medidas de control de la infección, incluido aislamiento de contacto, recogida de muestras perianales una vez por semana a todos los pacientes ingresados en la unidad, implantación de un programa de educación del personal sanitario y traslado definitivo (previamente planeado) de los pacientes a otra planta de hospitalización el 24 de octubre de 2005<sup>13,14</sup>. Se estudiaron mediante métodos microbiológicos y moleculares un total de 22 aislamientos de EFRV, incluidos los primeros EFRV aislados en otros 2 hospitales de Canarias: el Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC) de 960 camas ubicado también en Tenerife y el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria (HUIGC) de 718 camas situado en Las Palmas de Gran Canaria. La recogida de datos epidemiológicos de las historias clínicas de los 22 pacientes se realizó como parte del programa de control de la infección. Se siguieron las definiciones de infección o colonización, hospitalaria o comunitaria del Centers for Disease Control<sup>15</sup>. Un brote se definió como un incremento temporal en la incidencia de infección producida por un determinado microorganismo en la población estudiada, o, alternativamente, como un incremento temporal de la colonización con o sin incremento de la incidencia de la infección<sup>16</sup>.

### Cribado

Desde el 17 de octubre de 2005 hasta el 13 de marzo de 2006 todos los pacientes ingresados en la Unidad de Nefrología se cribaron una vez por semana con cultivos de muestras perianales en busca de colonización por ERV. Se recogieron un total de 391 muestras perianales que se cultivaron en 2 tipos diferentes de medios de cultivo sólidos en placa para detectar el mayor número posible de portadores. Estos medios de cultivo fueron los siguientes: Slanetz and Bartley (OXOID, Hampshire, Inglaterra) con un disco de 30 µg de vancomicina (bioMérieux, Marcy l'Etoile,

Francia) y campylosel (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Se trabajaron entre 3–5 colonias sospechosas por paciente y medio, que se subcultivaron posteriormente para la realización de identificación y antibiograma. En septiembre de 2007 se realizó otro cribado en la Unidad de Nefrología y se recogieron 32 muestras perianales de 19 pacientes, que se cultivaron en agar chromID VRE (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia).

### Identificación y antibiograma

Se realizó a través de Vitek 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Los antibióticos testados fueron los siguientes: ampicilina, ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina, levofloxacino, norfloxacino, teicoplanina, tetraciclina, vancomicina, quinupristina-dalfopristina, linezolid, gentamicina y estreptomycin. La concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina y teicoplanina se determinó por Etest (AB Biodisk, Solna, Suecia) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La tipificación molecular de la resistencia a glucopéptidos se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple, ya descrita previamente<sup>17</sup>.

### Tipificación por electroforesis de campo pulsante

La extracción del ADN cromosómico de los aislados de EFRV se realizó en bloques de agarosa de acuerdo con el protocolo descrito por Smith et al<sup>18</sup>. Los insertos se digirieron con 30 U de enzima de restricción *Sma*I (Promega, Madison, EEUU) y los fragmentos de ADN se separaron en un gel de agarosa al 1% mediante electroforesis de campo pulsante (PFGE); se utilizó un aparato CHEF-DRII (Bio-Rad Laboratories, California, EEUU) bajo las siguientes condiciones: 20 h de pulsos de 0,5 a 15 s, temperatura de 14 °C y 6 V/cm. Terminada la electroforesis, los geles se tiñeron con bromuro de etidio y se visualizaron y fotografiaron bajo luz UV. Los patrones de bandas se compararon de acuerdo con los criterios de Tenover et al<sup>19</sup> y se analizaron mediante el programa informático InfoQuest FP (Bio-Rad). Los patrones obtenidos se compararon mediante el método *unweighted pair group method with arithmetic averages* utilizando el coeficiente de Dice.

### Multilocus sequence typing y la amplificación de los genes *hyl* y *esp*

Un subconjunto de aislamientos de EFRV representativos de cada PFGE tipo se estudió mediante *multilocus sequence typing* (MLST), y se utilizó el esquema previamente descrito para su realización<sup>20</sup>. A cada secuencia diferente se le asignó un número de alelo y a cada perfil alélico se le asignó una secuencia tipo (STs); se consultó la base de datos de MLST para *E. faecium* (<http://www.efaecium.mlst.net>). La presencia de los genes *hyl* y *esp* se investigó mediante PCR y se utilizaron los cebadores específicos previamente descritos<sup>21</sup>.

## Resultados

### Descripción del brote, medidas de control y características de los pacientes

En julio de 2005, un EFRV con fenotipo VanA se aisló por primera vez en nuestro hospital, procedente de un paciente con una infección del sitio quirúrgico ingresado en la Unidad de Nefrología. Este paciente murió al día siguiente. En septiembre, se detectó una segunda infección del sitio quirúrgico por EFRV VanA, y en octubre se detectaron 2 casos más de infección (una del tracto urinario y una del sitio quirúrgico) en la misma unidad.

Estas infecciones evolucionaron favorablemente con tratamiento antibiótico (linezolid). Se adoptaron medidas de control de la infección, por lo que se aplicó aislamiento de contacto, y el 17 de octubre se realizó el primer cribado con muestras perianales a todos los pacientes (21 pacientes) ingresados en la Unidad de Nefrología. Se encontraron en ese momento 9 pacientes colonizados por EFRV VanA, incluidos 3 de los 4 pacientes con infección hospitalaria (al primer paciente no se lo pudo recoger, pues había fallecido). Después de este primer barrido y hasta el 15 de diciembre de 2005 se realizó el cribado a todos los pacientes ingresados en la unidad una vez por semana, y en este período se encontraron 6 pacientes más colonizados. A partir de este momento y hasta marzo de 2006, cuando se finalizó con los cribados, no se encontró ningún paciente más. Las colonias de ERV se aislaron indistintamente en los 2 medios de cultivo utilizados en este momento aunque, en nuestra experiencia, Slanetz and Bartley las diferenciaba mejor. A los pacientes colonizados por EFRV se les aplicó aislamiento de contacto sin tratamiento de su estado de portador. El 24 de octubre de 2005, la Unidad de Nefrología se trasladó definitivamente a otra planta de hospitalización.

Los 16 pacientes en los que se aisló EFRV VanA, ya sea por colonización o por infección hospitalaria, eran trasplantados renales y a la mayoría de ellos se los había intervenido quirúrgicamente. La media de edad de los pacientes fue de 53,5 años (rango: 35-61 años): 10 pacientes (62,5%) eran mujeres y 6 pacientes (37,5%) eran hombres. A todos se les había realizado hemodiálisis antes del trasplante renal, con una duración media de 43 meses (rango: 7-128 meses). El 100% de los pacientes había recibido tratamiento antibiótico múltiple los meses previos al aislamiento de EFRV, y concretamente el 44% había recibido glucopéptidos en el último mes: 5 pacientes recibieron vancomicina y 2 pacientes recibieron teicoplanina. La media de días de hospitalización previos al aislamiento de EFRV fue de 35 días (rango: 4-83 días).

En el mismo período otros 3 pacientes con aislamiento de EFRV VanA se detectaron por primera vez en otros 2 hospitales universitarios de Canarias. En el HUIGC se aisló EFRV VanA en una paciente de 16 años a la que se había trasplantado riñón en nuestro hospital (HUC) en septiembre de 2005. En el HUNSC se detectaron 2 pacientes más con aislamientos de EFRV VanA en febrero y mayo de 2006. El primer paciente era un varón de 37 años ingresado en la Unidad de Cirugía General del HUNSC, y coincidió en tiempo y lugar con uno de los pacientes involucrados en el brote por EFRV del HUC. El segundo paciente era otro varón de 81 años de edad hospitalizado en la Unidad de Digestivo del HUNSC sin aparente relación con los casos anteriores. Ante los casos de EFRV, tanto en el HUIGC como en el HUNSC se adoptaron medidas de control de la infección, entre ellas el aislamiento de contacto y la toma de muestras de cribado de los pacientes infectados para descartar colonización rectal.

A partir de diciembre de 2005 no se aislaron EFRV en la Unidad de Nefrología de nuestro hospital (HUC). Aún así, se decidió realizar un nuevo cribado con muestras perianales en los pacientes ingresados en esta planta en septiembre de 2007, donde se encontró sólo un paciente colonizado por *Enterococcus gallinarum*. Sin embargo, en marzo de 2007 se detectaron 2 nuevos casos de EFRV en otras unidades de nuestro hospital: un paciente de 72 años con una infección por VanB, y otro de 84 años con una infección por EFRV VanA hospitalizado en Cirugía General. En el HUNSC, en mayo de 2007, también se aisló otro EFRV VanA en un paciente de 41 años de edad.

#### Identificación y resistencia antibiótica

Todos los aislados de ERV de este estudio se identificaron como *E. faecium* mediante Vitek 2. Los aislamientos de los 16 pacientes

involucrados en el brote del HUC y los pacientes del HUIGC y el HUNSC fueron resistentes a ampicilina, ciprofloxacino, clindamicina, eritromicina, levofloxacino, norfloxacino, teicoplanina, tetraciclina, vancomicina y sensibles a quinupristina-dalfopristina y linezolid. Ninguno presentaba alto nivel de resistencia a gentamicina o estreptomina. Las CMI calculadas por Etest de todos los aislamientos fueron las siguientes: vancomicina superior a 256 µg/ml y teicoplanina de 32 µg/ml. El fenotipo VanA se confirmó por la presencia de *vanA* mediante PCR múltiple.

El EFRV VanA que se aisló en el HUC en 2007 (CMI: vancomicina superior a 256 µg/ml y teicoplanina de 32 µg/ml) fue resistente a los mismos antibióticos que los precedentes pero sensible a tetraciclina, y presentaba alto nivel de resistencia a gentamicina y estreptomina. El EFRV VanB aislado en el HUC (CMI: vancomicina superior a 256 µg/ml y teicoplanina inferior a 0,5 µg/ml) también tenía un perfil de resistencia igual a los anteriores pero sensible a teicoplanina, y presentaba alto nivel de resistencia a la estreptomina. La presencia de los genes *vanA* y *vanB* confirmó los fenotipos de estos aislados, mediante PCR múltiple.

#### Tipificación molecular

Los resultados de PFGE revelan que los 16 EFRV aislados en el brote producido en 2005 en el HUC y los aislamientos de los otros 2 hospitales (HUIGC y HUNSC) se agruparon en un mismo PFGE tipo con 3 subtipos (A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub>) estrechamente relacionados (2 o 3 bandas de diferencia entre ellos y más del 90% de similitud), por lo que consideramos que todos ellos, probablemente, formarían parte de un brote. Los 3 pacientes colonizados rectales con una infección hospitalaria por EFRV en el HUC estaban colonizados por el mismo subtipo de PFGE. Los aislamientos de EFRV encontrados en el HUC en el año 2007 y estudiados por PFGE eran diferentes entre ellos y diferentes de los involucrados en el brote de 2005 (B y C). El resto de los resultados obtenidos por las técnicas de epidemiología molecular junto con otros datos epidemiológicos de los pacientes se observan en la [tabla 1](#).

#### Discusión

Los brotes epidémicos por ERV en España no son frecuentes y los que están descritos en la literatura médica son brotes por ERV *vanB*<sup>22-24</sup>. Los aislamientos de ERV en el HUC antes de julio de 2005 se producían de forma esporádica. En este estudio describimos el primer aislamiento y el primer brote de EFRV *vanA* ocurrido en el HUC, en el que estuvieron involucrados pacientes trasplantados renales, y describimos su relación con los primeros aislamientos de EFRV encontrados en otros 2 hospitales universitarios de las Islas Canarias.

La infección y colonización por ERV es un problema creciente, sobre todo en grupos específicos de pacientes, tales como los trasplantados renales. Estos pacientes tienen un alto riesgo de tener una colonización gastrointestinal y de que esta colonización persista en el tiempo<sup>8,9,25</sup>. Los factores de riesgos descritos para una colonización rectal en trasplantados renales o pacientes con fallo renal crónico son la hemodiálisis, el tratamiento previo con vancomicina o cefalosporinas, y otros factores de riesgo similares a los de otros grupos de pacientes con riesgo de adquisición de ERV, tales como multitratamiento antibiótico, hospitalizaciones frecuentes y duraderas y enfermedades crónicas subyacentes<sup>8,26-30</sup>. Varios estudios demuestran que la mayoría de los pacientes en los que se aísla ERV están colonizados más que infectados, y demuestran que por cada caso clínico de infección por ERV, en pacientes con riesgo, existen de 10 a 20 casos de

**Tabla 1**Características epidemiológicas de los pacientes con infección o colonización por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y características moleculares de los aislados

Paciente	Fecha de aislamiento	Hospital	Planta de hospitalización	Infección	Colonización perianal	PFGE	Genotipo Van	Presencia del gen <i>esp</i>	Presencia del gen <i>hyl</i>	ST	CC
1	05/09/2005	HUC	Nefrología	ISQ	NR	A <sub>1</sub>	vanA	Neg	Neg	18	17
2	25/07/2005	HUC	Nefrología	ISQ	Sí	A <sub>1</sub>	vanA				
3	04/10/2005	HUC	Nefrología	ITU	Sí	A <sub>2</sub>	vanA				
4	07/10/2005	HUC	Nefrología	ISQ	Sí	A <sub>1</sub>	vanA				
5	17/10/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>3</sub>	vanA	Neg	Neg	18	17
6	17/10/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>1</sub>	vanA				
7	17/10/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>2</sub>	vanA				
8	17/10/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>2</sub>	vanA				
9	17/10/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>1</sub>	vanA				
10	17/10/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>1</sub>	vanA				
11	17/10/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>1</sub>	vanA				
12	26/10/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>1</sub>	vanA				
13	26/10/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>1</sub>	vanA				
14	02/11/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>2</sub>	vanA				
15	02/11/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>2</sub>	vanA				
16	02/12/2005	HUC	Nefrología	No	Sí	A <sub>1</sub>	vanA				
17	20/02/2006	HUNSC	Cirugía General	ISQ	Sí	A <sub>1</sub>	vanA	Neg	Neg	18	17
18	16/03/2006	HUIGC	Nefrología	ITU	Sí	A <sub>1</sub>	vanA	Neg	Neg	18	17
19	01/05/2006	HUNSC	Digestivo	ITU	Sí	A <sub>1</sub>	vanA	Pos	Pos	18	17
20	02/03/2007	HUC	Cirugía General	Peritonitis	No	B	vanA	Pos	Pos	192	17
21	28/03/2007	HUC	Digestivo	ISQ	No	C	vanB	Pos	Pos	192	17
22	01/05/2007	HUNSC	Cirugía General	Bacteriemia	Sí	A <sub>1</sub>	vanA	Pos	Pos	18	17

CC: complejo clonal; HUC: Hospital Universitario de Canarias; HUIGC: Hospital Universitario Insular de Gran Canaria; HUNSC: Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria; ISQ: infección del sitio quirúrgico perianal; ITU: infección del tracto urinario; NR: no realizado; PFGE: electroforesis en campo pulsante (y macrorrestricción); ST: secuencia tipo.

colonización<sup>4,9,27,30</sup>. Estas observaciones son consistentes con nuestros resultados: todos los pacientes involucrados en el brote del HUC eran trasplantados renales con factores de riesgo para la adquisición de ERV, como hemodiálisis, tratamiento con antibióticos y prolongada hospitalización, previos al aislamiento de ERV, y en el brote se produjeron más colonizaciones por EFRV que infecciones (4 pacientes con infección frente a 15 colonizaciones). A partir del 17 de octubre de 2005, cuando se adoptaron las medidas de control de la infección, no se detectaron más infecciones hospitalarias por EFRV en la planta de hospitalización de Nefrología de nuestro hospital, y a partir de diciembre de ese mismo año y hasta el momento actual tampoco se han detectado más colonizaciones. En octubre de 2005 la planta de Nefrología se trasladó definitivamente a otra planta de hospitalización, planeada previamente como parte de una reorganización del hospital. Creemos que este traslado de ubicación de los pacientes fue beneficioso para el control del brote, ya que no debemos olvidar que los enterococos pueden contaminar el ambiente en torno al paciente y sobrevivir durante largos períodos de tiempo sobre las superficies secas<sup>14,31</sup>.

La tipificación molecular por PFGE, combinada con la información epidemiológica obtenida de los pacientes confirmó, por un lado, que estábamos ante un brote por EFRV *vanA*, y, por otro, su vínculo con los primeros EFRV *vanA* aislados en los otros 2 hospitales universitarios ubicados también en Canarias. Por MLST, se agruparon en una secuencia tipo ST18 que pertenece al CC17 y que es un linaje importante de EFRV adaptado a los hospitales. El CC17 representa una población policlonal que está relacionada con brotes e infecciones por EFRV en los 5 continentes y que se caracterizan por ser, en su mayoría, resistentes a la ampicilina y a las quinolonas, y por contener los genes de virulencia *esp* y *hyl*, hecho este último que se ha propuesto como marcador del CC17<sup>21,32</sup>. En nuestro caso, este marcador no nos hubiese servido, ya que los aislamientos de EFRV que produjeron el brote en el HUC no contenían estos genes de virulencia. Dos de los aislados ST18 del HUNSC y los ST192 aislados en el HUC en el año 2007, también pertenecientes al CC17, sí los contenían. Algunos

estudios indican que se puede producir una transferencia horizontal de estos islotes de virulencia que podría explicar la aparición de estos genes en los últimos aislamientos de EFRV de nuestro estudio. También la adquisición de los genes *vanA* o *vanB* situados en transposones parece deberse a una transferencia horizontal hacia los linajes de *E. faecium* adaptados a los hospitales con potencial pandémico, y ambas, la diseminación clonal y la transferencia horizontal de la resistencia a la vancomicina, podrían desempeñar un papel importante. La diseminación del CC17 resistente a glucopéptidos se ha descrito en muchos países europeos y en otros continentes, y ha contribuido al incremento de las infecciones y colonizaciones de EFRV en todo el mundo<sup>10–12,33–41</sup>.

En este estudio hemos querido describir el primer brote de EFRV *vanA* en las Islas Canarias. El HUC se ha caracterizado en la última década por tener una alta endemicidad por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina<sup>42,43</sup>. El control para evitar la emergencia y diseminación de clones de ERV adaptados a los hospitales pertenecientes a linajes como CC17 es esencial, especialmente si pensamos en la posibilidad de la transferencia horizontal de los transposones que contengan *vanA* o *vanB* y que transformen a los *S. aureus* resistentes a la meticilina en resistentes a la vancomicina<sup>11,14</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiación

Este estudio ha sido subvencionado, en parte, por el proyecto de investigación de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS) (PI43/07).



## Agradecimientos

Los autores de este trabajo queríamos agradecer al Dr. Eduardo Saludo Ruiz, director del Laboratorio de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias, la aportación de sus conocimientos técnicos en este manuscrito. A su vez, estamos muy agradecidos por la ayuda prestada por parte del personal de la planta de Nefrología del Hospital Universitario de Canarias, y, en especial, al Dr. Aurelio Rodríguez Hernández y al Dr. José Manuel González Posadas.

## Bibliografía

- Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*. 1988;1:57-8.
- Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med*. 1988; 316:157-61.
- Clark NC, Cooksey RC, Hill BC, Swenson JM, Tenover FC. Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from US hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;37:2311-417.
- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall GC. Vancomycin-resistant Enterococci. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:686-707.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32:470-85.
- Goossens H. The epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Curr Opin Infect Dis*. 1999;12:537-41.
- Goossens H, Jabes D, Rossi R, Lammens C, Privitera G, Courvalin P. European survey of vancomycin-resistant enterococci in a at-risk hospital wards and *in vitro* susceptibility testing of ramoplanin against these isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:iii5-12.
- Freitas MC, Pacheco-Silva A, Barbosa D, Silbert S, Sader H, Sesso R, et al. Prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* fecal colonization among kidney transplant patients. *BMC Infect Dis*. 2006;6:133.
- Patel R, Allen SL, Manahan JM, Wright AJ, Krom RAF, Wiesner RH, et al. Natural history of vancomycin-resistant enterococcal colonization in liver and kidney transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001;7:27-31.
- Top J, Willems R, Van der Velden S, Asbroek M, Bonten M. Emergence of clonal complex 17 *Enterococcus faecium* in The Netherlands. *J Clin Microbiol*. 2008; 46:214-9.
- Willems RJ, Top J, Van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:821-8.
- Coque TM, Willems RJL, Fortún J, Top J, Diz S, Loza E, et al. Population structure of *Enterococcus faecium* causing bacteremia in Spanish university hospital: setting the scene for a future increase in vancomycin resistance? *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2693-700.
- Recommendation for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practice Advisory Committee (HICPAC). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16:105-13.
- Cookson BD, Macrae MB, Barrett SP, Brown DFJ, Chadwick C, French GL, et al. Guidelines for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. *J Hosp Infect*. 2006;62:6-21.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control*. 1998;16:128-40.
- Struelens MJ. Consensus guidelines for appropriate use and evaluation of microbial epidemiologic typing systems. *Clin Microbiol Infect*. 1996;2: 2-11.
- Bell JM, Paton JC, Turnidge J. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in Australia: Phenotypic and genotypic characteristics of isolates. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2187-90.
- Smith CL, Kico CR, Cantor CR. Pulsed-field gel electrophoresis and the technology of large DNA molecules. En: Davies KE, editor. *Genome analysis: A practical approach*. Oxford: IRL Press; 1988. p. 41-72.
- Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol*. 1995; 33:2233-9.
- Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multilocus sequence typing scheme for *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol*. 2002; 40:1963-71.
- Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: Global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2006;9:454-60.
- Francia MV. Glycopeptide-resistant *Enterococcus* in Europe: An increasing nosocomial problem. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:457-9.
- Maciá MD, Juan C, Oliver A, Hidalgo O, Pérez JL. Molecular characterization of a glycopeptide-resistant *Enterococcus faecalis* outbreak in an intensive unit. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:460-3.
- Nebreda T, Oteo J, Aldea C, García-Estébanez C, Gastelu-Iturri J, Bautista V, et al. Hospital dissemination of clonal complex 17 *vanB2*-containing *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:806-7.
- Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:iii13-21.
- Kalocheritis P, Baimakou E, Zerbala S, Papaparaskevas J, Makriniotou I, Tassios PT, et al. Dissemination of vancomycin-resistant enterococci among haemodialysis patients in Athens, Greece. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54: 1031-4.
- Grayson ML, Grabsch EA, Johnson PDR, Olden D, Aberline M, Li HY, et al. Outcome of a screening program for vancomycin-resistant enterococci in a hospital in Victoria. *Med J Aust*. 1999;171:133-6.
- Burrell LJ, Grabsch EA, Padiglione AA, Grayson ML. Prevalence of colonisation with vancomycin-resistant enterococci (VRE) among haemodialysis outpatients in Victoria: Implication for screening. *Med J Aust*. 2005;182:492.
- Assadian O, Askarian M, Stadler M, Shaghaghian S. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci colonization and its risk factors in chronic hemodialysis patients in Shiraz, Iran. *BMC Infect Dis*. 2007;7:52.
- Humphreys H, Dolan V, Sexton T, Conlon P, Rajan L, Creamer E, et al. Implications of colonization of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in renal dialysis patients. Learning to live with it? *J Hosp Infect*. 2004;58:28-33.
- DeLisle S, Perl TM. Vancomycin-resistant Enterococci: a rode map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. *Chest*. 2003;123:504S-18S.
- Leavis HL, Willems RJL, Top J, Spalburg E, Mascini EM, Fluit AC, et al. Epidemic and nonepidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium*. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1108-15.
- Suppola JP, Kolho E, Salmenlinna S, Tarkka E, Vuopio-Varkila J, Vaara M. *vanA* and *vanB* incorporate into an endemic ampicillin-resistant vancomycin-sensitive *Enterococcus faecium* strain: Effect on interpretation of clonality. *J Clin Microbiol*. 1999;37:3934-9.
- Wener G, Klare I, Fleige C, Witte W. Increasing rates of vancomycin resistance among *Enterococcus faecium* isolates from German hospitals between 2004 and 2006 are due to wide clonal dissemination of vancomycin-resistant Enterococci and horizontal spread of *vanA* cluster. *Int J Med Microbiol*. 2008; 298:15-527.
- Werner G, Klare I, Spencker FB, Witte W. Intra-hospital dissemination of quinupristin/dalfopristin- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric ward of a German hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52: 113-5.
- Novais C, Freitas AR, Sousa JC, Baquero F, Coque TM, Peixe LV. Diversity of Tn1546 and its role in the dissemination of vancomycin-resistant Enterococci in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1001-8.
- García-Migura L, Liebana E, Jensen LB. Transposon characterization of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) and dissemination of resistance associated with transferable plasmids. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:263-8.
- Deplano A, Denis O, Nonhoff C, Rost F, Byl B, Jacobs F, et al. Outbreak of hospital-adapted clonal complex-17 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain in a haematology unit: Role of rapid typing for early control. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:849-54.
- Stampone L, Del Grosso M, Boccia D, Pantosi A. Clonal spread of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain among bloodstream-infecting isolates in Italy. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1575-80.
- Klare I, Konstabel C, Mueller-Bertling S, Wener G, Strommenger B, Kettlitz C, et al. Spread of ampicillin/vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* of the epidemic-virulent clonal complex-17 carrying the genes *esp* and *hyl* in German hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:815-25.
- Khan MA, Van der Wal M, Farrell DJ, Cossins L, Van Belkum A, Alaidan A, et al. Analysis of *VanA* vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from Saudi Arabian hospitals reveals the presence of clonal cluster 17 and two new Tn1546 lineage types. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:279-83.
- Montesinos I, Salido E, Delgado T, Lecuona M, Sierra A. Epidemiology of MRSA at a University Hospital in the Canary Islands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:667-72.
- Montesinos I, Delgado T, Riverol D, Salido E, Miguel MA, Sierra A. Changes in the epidemiology of MRSA associated with the emergence of EMRSA-16 at a University Hospital. *J Hosp Infect*. 2006;64:257-63.