

# Relevancia clínica actual de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (prevalencia, mecanismo de resistencia, mayor virulencia, más costes, etc)

***V Jornada en Enfermedades Infecciosas***



***Valladolid***

***19 de junio de 2009***

**Dr. Rafael Cantón**

Servicio de Microbiología



**Hospital Ramón y Cajal**



Madrid

Dpto. de Microbiología II  
Universidad Complutense. Madrid



# ***S. aureus* resistente a la meticilina (SARM)**

---

- ***S. aureus* sensible (SASM) y resistente (SARM) a meticilina**
- **Significación clínica y en costes económicos**
- **Importancia epidemiológica actual en Europa y España**
- **SARM hospitalario, *community-onset* y comunitario**
- **Perspectiva futura**
  - Cambio de clonalidad, nuevos clones y nuevos nichos
  - Mecanismos emergentes de resistencia en SARM

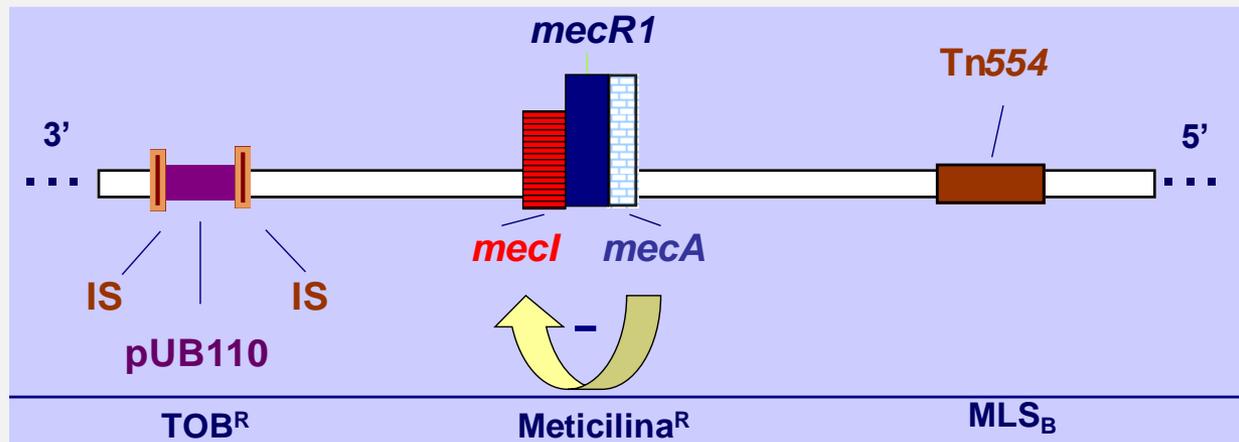
# ***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)**

---

- Descrito inicialmente en el Reino Unido en 1961
- **Incremento mundial** en los años 90, incluido España
  - transmisión de paciente a paciente
  - **endémico** en casi todos los hospitales (infección nosocomial)
  - frecuencia variable (mayor en el sur que en el norte de Europa)
- Programas de **vigilancia epidemiológica** (infecc. nosocomial)
  - asociado al concepto de *error médico*
- Incremento importante en el **medio extrahospitalario**
  - SARM sociosanitario de origen hospitalario (*community onset*)
- Emergencia de **nuevos clones** (SARM-comunitario = **CA-MRSA**)
  - mayor **virulencia** (neumonía, infección de piel y tejidos)
  - perfiles de resistencia diferentes (mayor sensibilidad)

# *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM)

- La **resistencia a meticilina** se debe a la producción de una PBP (PBP2a) con baja afinidad por los  $\beta$ -lactámicos
  - la R a la meticilina/oxacilina implica **R a todos los  $\beta$ -lactámicos**
- El **gen responsable (*mecA*)** está en el cromosoma en una estructura (*SSCmec*) que puede contener genes de
  - resistencia a antibióticos (macrólidos, aminoglicósidos,...)
  - resistencia a metales (cadmio, mercurio, ...)
  - genes de virulencia (PVL)



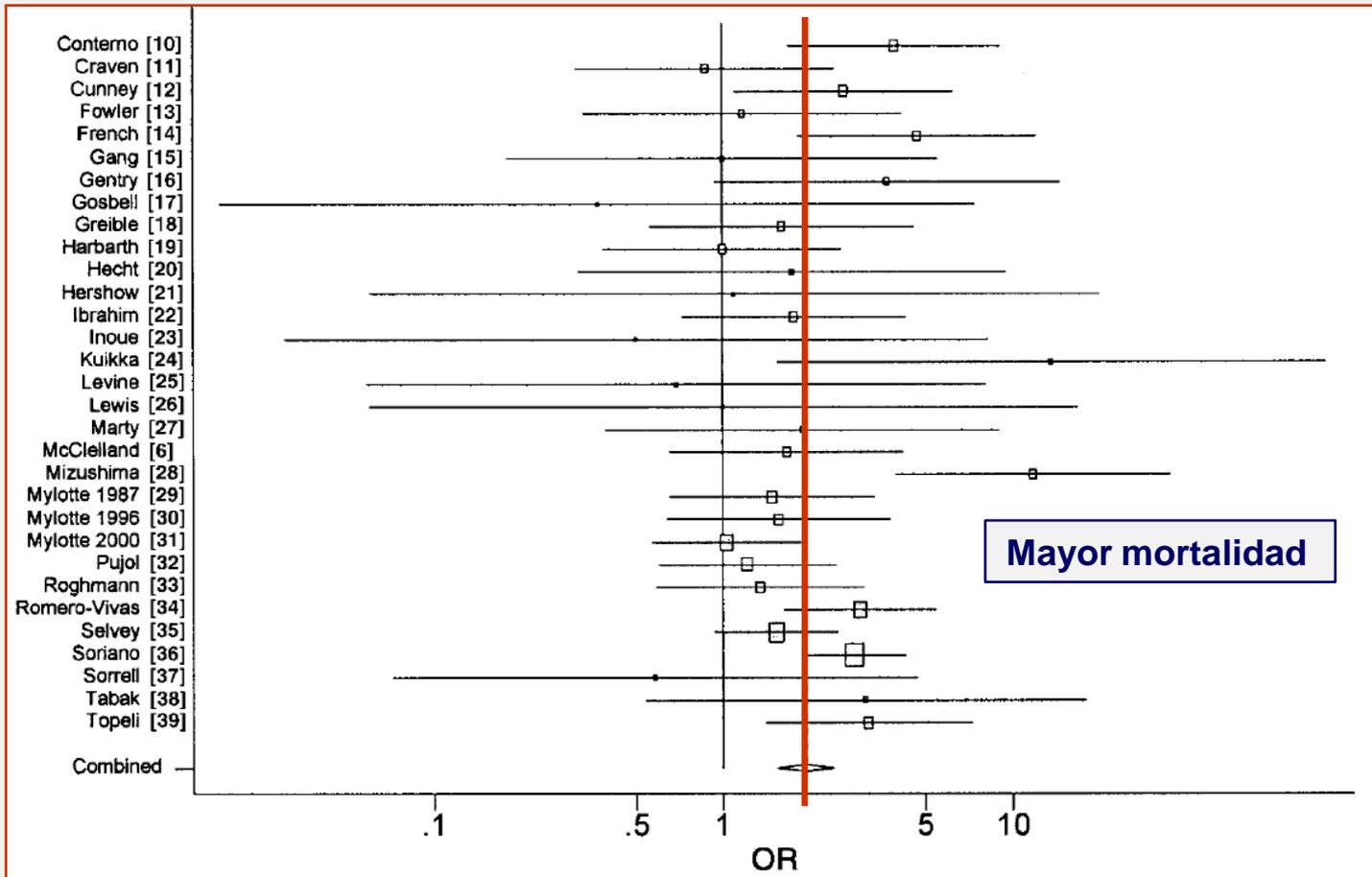
# *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM)

- Los diferentes **tipos** de **SSC*mec*** se relacionan con
  - clones específicos y origen (hospitalario, comunitario,...)
  - genes de virulencia (PVL) y de resistencia

CC	Clones EMRSA más emblemáticos	Otras denominaciones	Distribución geográfica	Adquisición	SCC- <i>mec</i>
CC-5	ST5-MRSA-I ST5-MRSA-II ST5-MRSA-IV ST125-MRSA-IV ST228-MRSA-I	ERMSA-3 New York/Japonés/GISA Pediátrico, USA100, USA800	Global	H	I-IV
CC-45	ST45-MRSA-IV ST45-MRSA-II	Berlin USA600	Global	H	I-IV
CC-22	ST22-MRSA-IV	EMRSA-15, Barnim	Global	H	I-IV
CC-30/39	ST36-MRSA-II ST30-MSSA ST30-MRSA-IV	EMRSA-16, USA200 80/81 SWP (South West Pacific)	Global	H H+C	I-IV
CC-8	ST8-MRSA-I-IV ST8-MRSA-IV ST247-MRSA-I ST239-MRSA-III ST239-MRSA-IV  ST250-MRSA-I	Irish-1, EMRSA-2, -6, -7 USA300 Ibérico, EMRSA-5, -17 Húngaro/Brasileño Portugués/Brasileño, EMRSA-1, -4, -11 Archaic clone, (primer MRSA descrito)	Global/Oceania Global	H+C H	IV I-IV
CC-1	ST1-MRSA-IV	USA 400, MW2	Estados Unidos, Canadá.	C	IV
CC-80	ST-80-MRSA-IV	Queensland clone	Europa, Canadá	C	IV

# *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM)

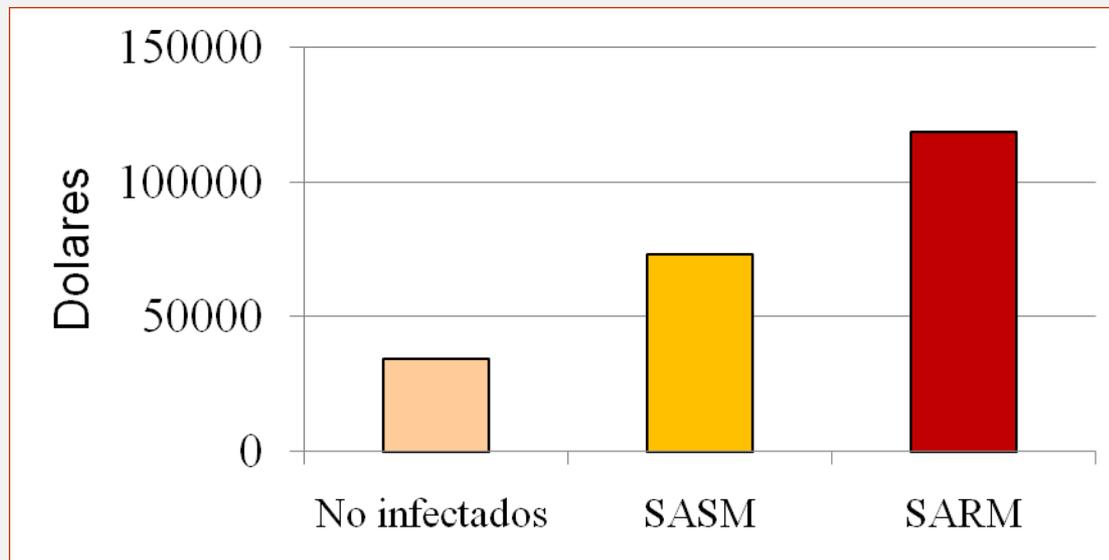
- Mayor mortalidad en los pacientes infectados por SARM que por cepas sensibles (media OR, 1,93; 95% CI, 1.54–2.42)



# ***S. aureus* resistente a la meticilina (SARM)**

## **Impacto económico**

- Aumento del coste sanitario en pacientes infectados por SARM al comparar con los no infectados e infectados por SASM<sup>1,2,3</sup>
  - mayor estancia antes y después de la detección de SARM (>50%)
  - mayor demanda en el programa de control de infección
    - estudio de portadores, aislamiento, ...
  - mayor utilización de antimicrobianos



Coste asociado en pacientes con infección de herida quirúrgica<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Engemann et al. Clin Infect Dis 2003; 1: 36

<sup>2</sup>Shorr AF. Pharmacoeconomics. 2007; 25:751-68

<sup>3</sup>Ben-David et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30:453-60

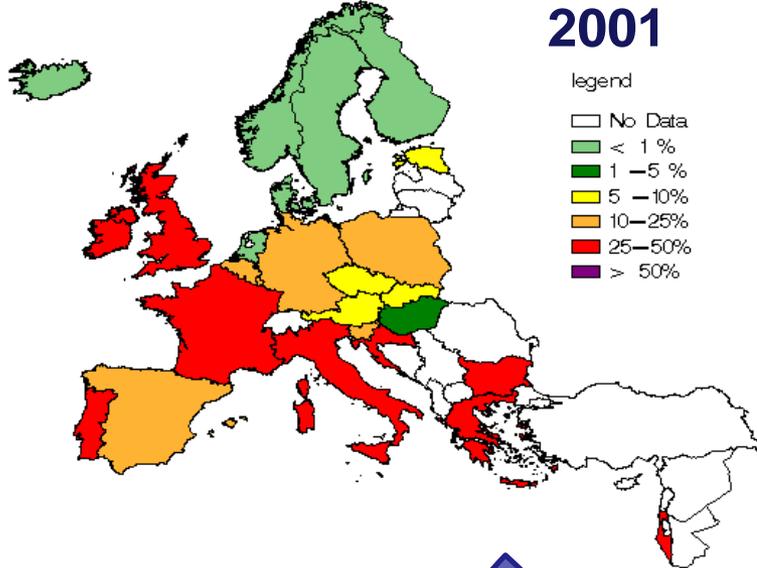
# ***S. aureus* resistente a la meticilina (SARM)**

---

- ***S. aureus* sensible (SASM) y resistente (SARM) a meticilina**
- **Significación clínica y en costes económicos**
- **Importancia epidemiológica actual en Europa y España**
- **SARM hospitalario, *community-onset* y comunitario**
- **Perspectiva futura**
  - Cambio de clonalidad, nuevos clones y nuevos nichos
  - Mecanismos emergentes de resistencia en SARM

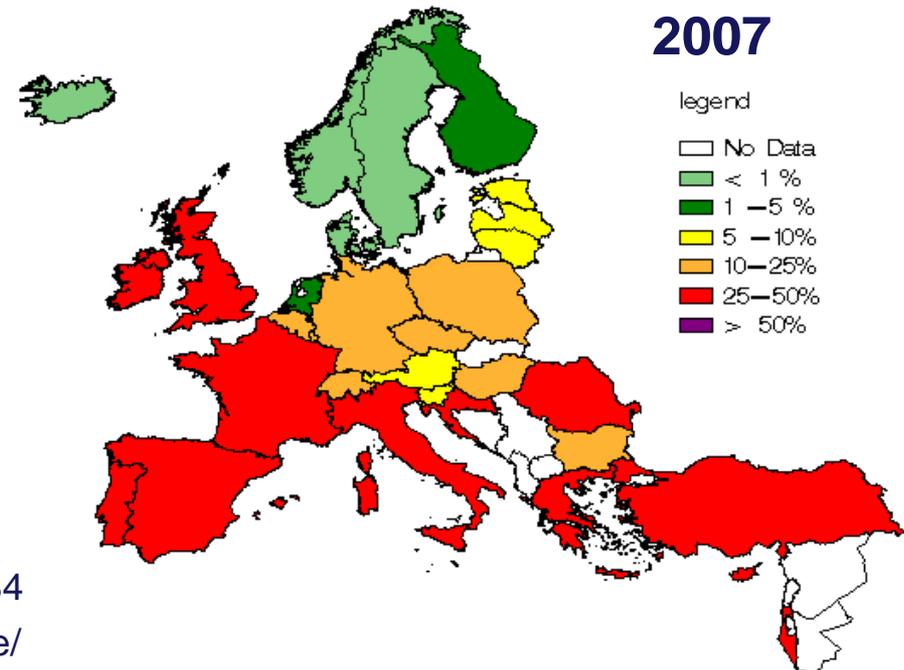
# SARM en Europa: una situación endémica

Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2001  
(c) EARSS

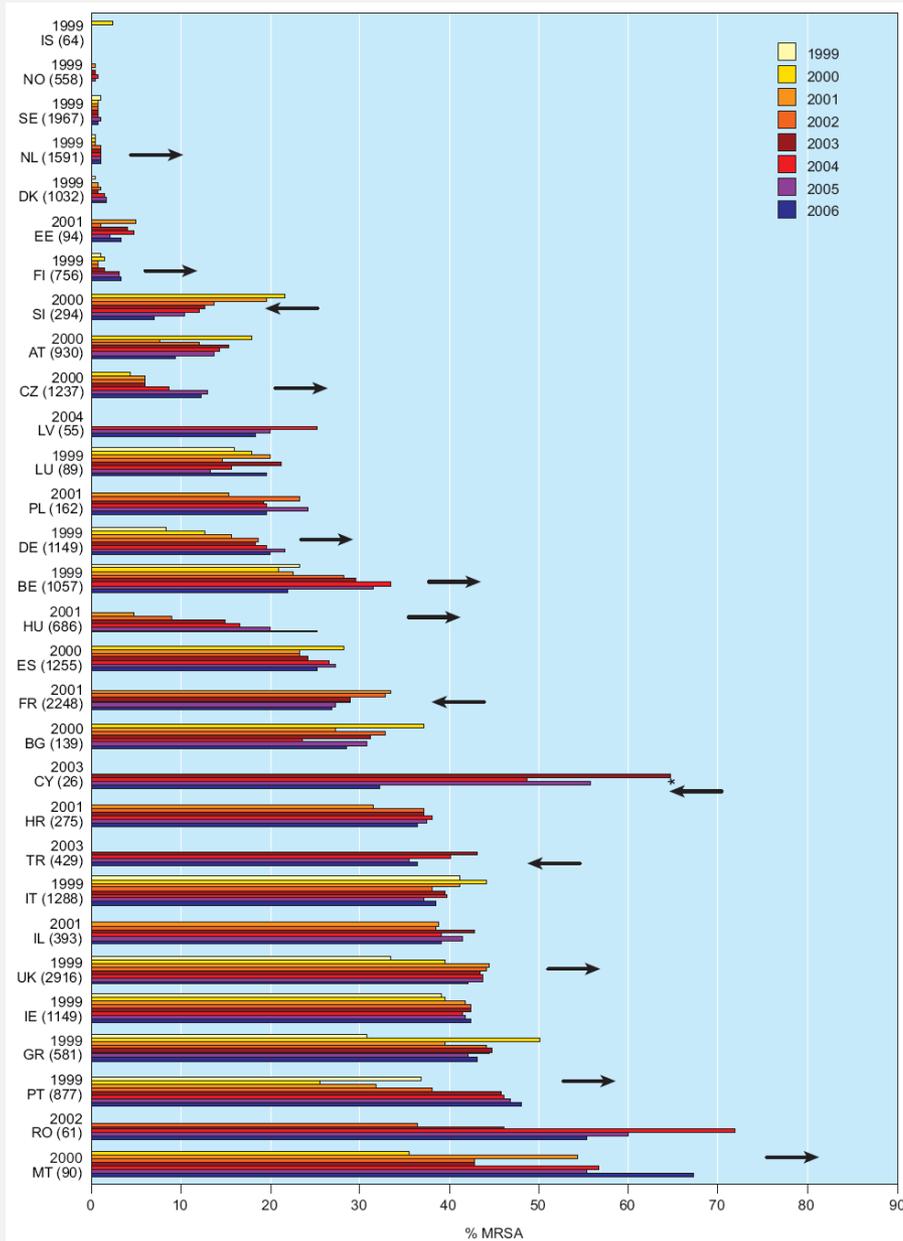


## Aislados invasivos (Proyecto EARSS)

Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2007  
(c) EARSS



# SARM en Europa: una situación endémica

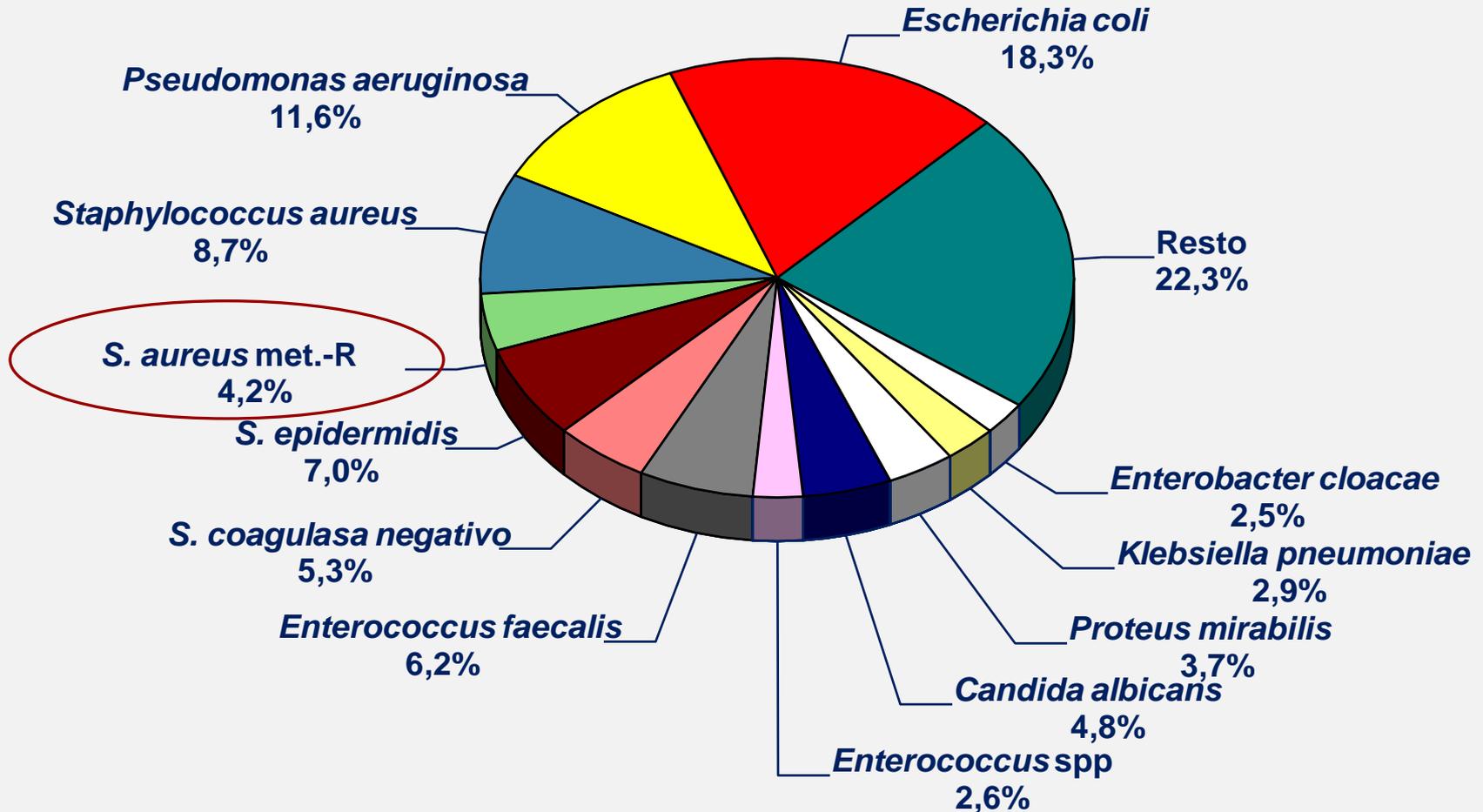


Aislados invasivos  
(Proyecto EARSS, 1999-2007)

Disminución del % de SARM en:  
- Francia, Turquía, Eslovenia, Chipre

# Infección nosocomial en España

## Patógenos más frecuentes asociados a infección nosocomial

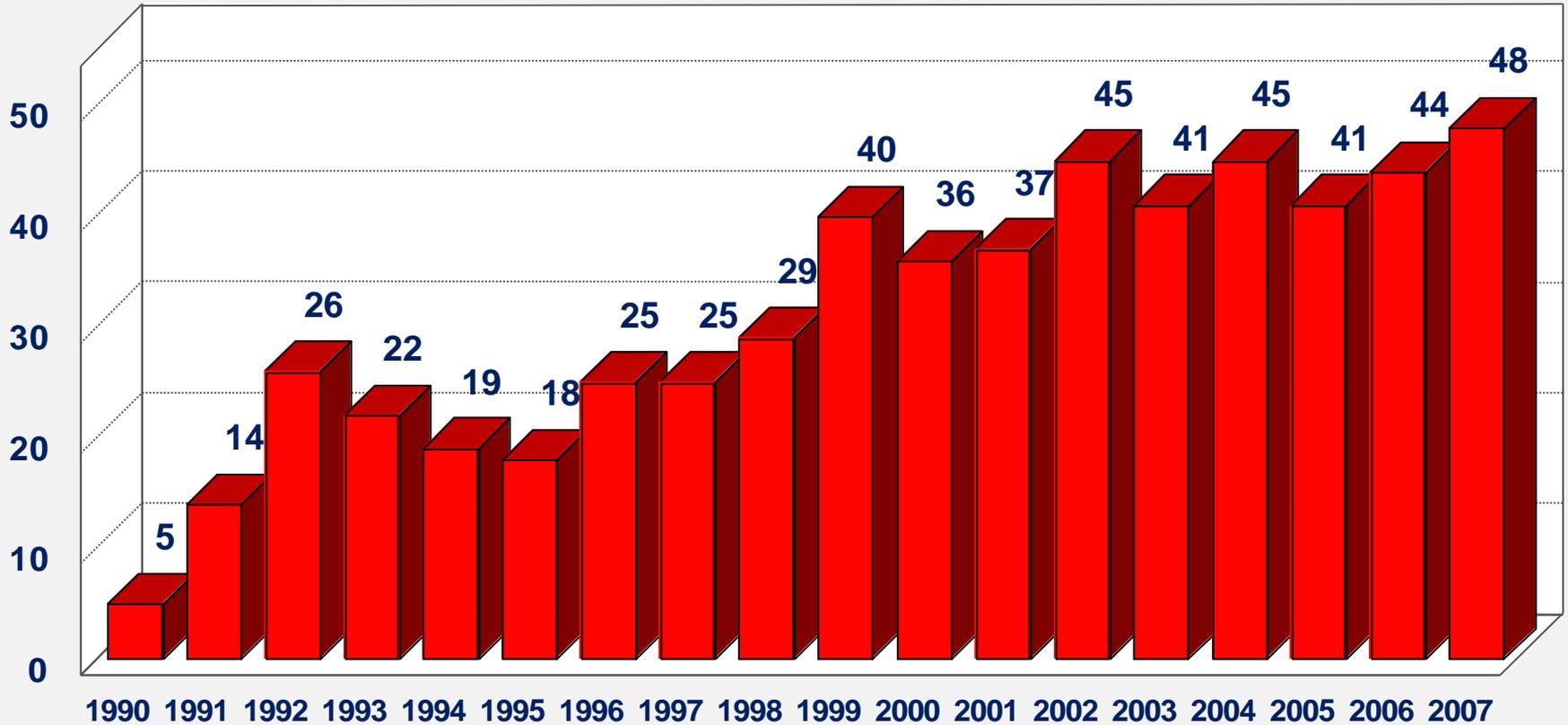


Proyecto EPINE, 1990-2007

# SARM en España

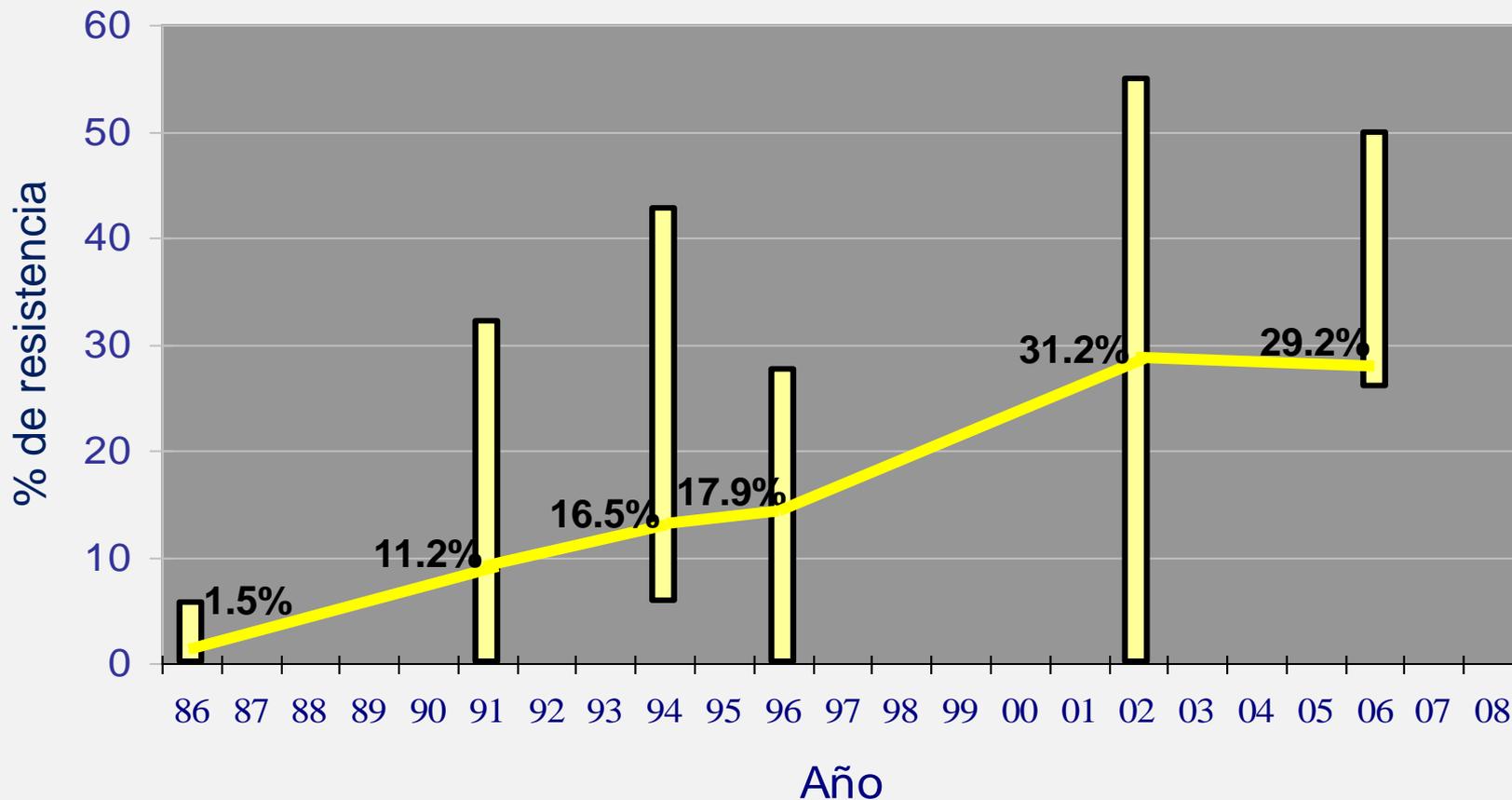
- *S. aureus* resistente a la meticilina (Proyecto EPINE, 1990-2007)

Porcentaje sobre el total de *S. aureus* %



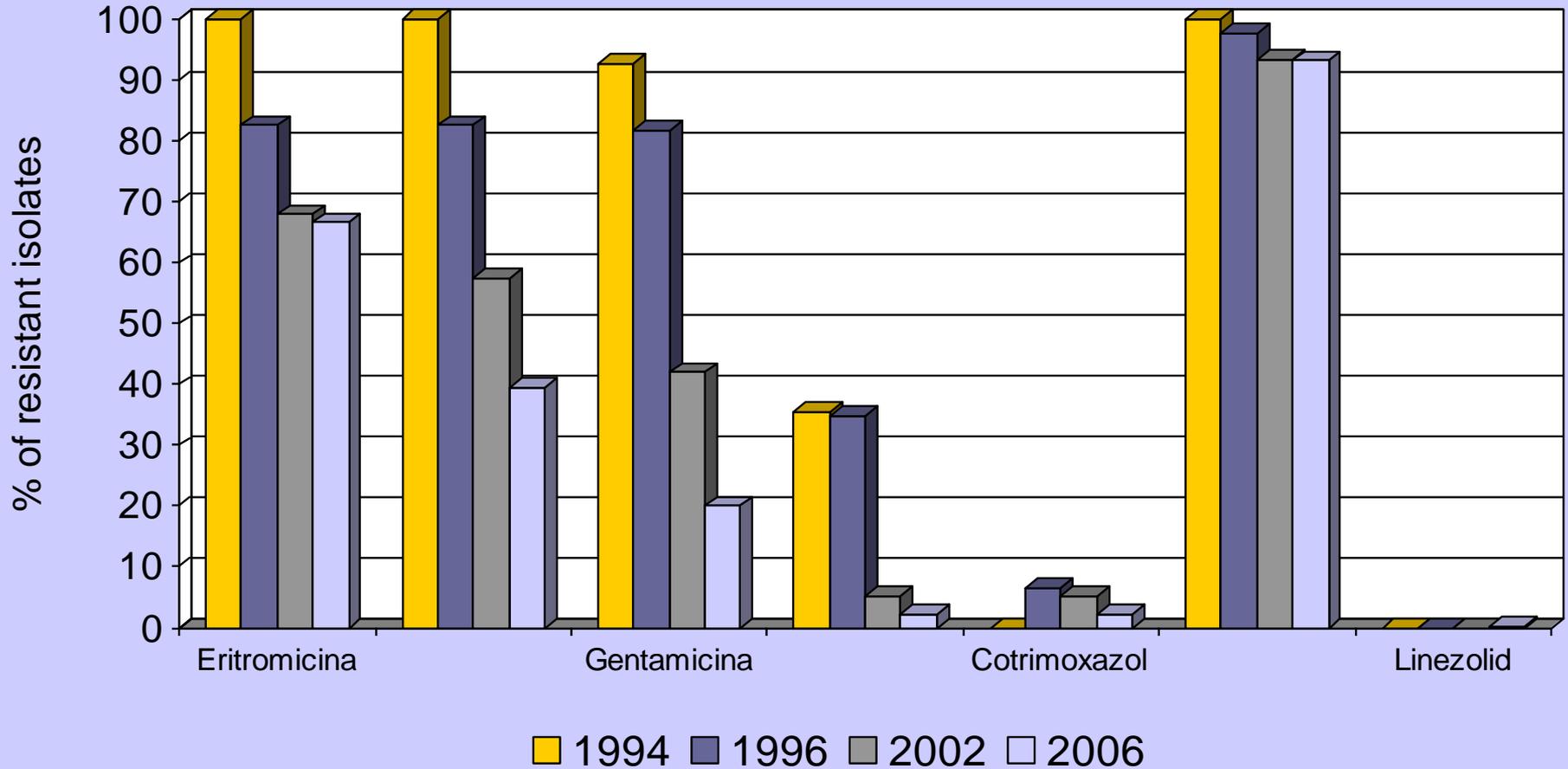
# SARM en España

## Estudios multicentricos en España, 1986-2006



Cuevas et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:4240-5  
Cuevas et al. Enferm Infec Microbiol Clin 2008; 26: 269-77

# SARM en España: resistencias asociadas



# SARM en España

---

## Estudio ENVIN - 2008

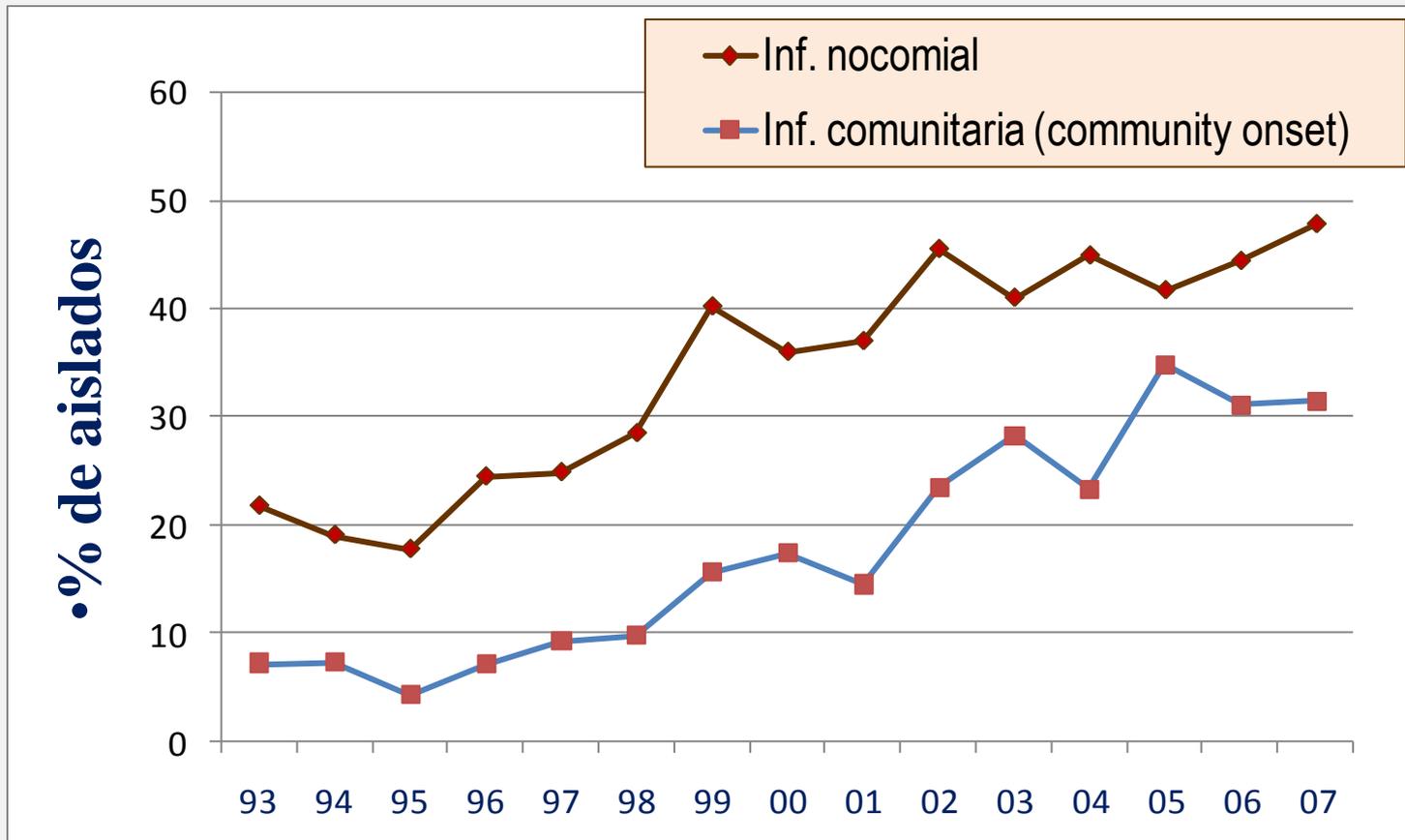
(Estudio de vigilancia de la infección nosocomial en España)

- Factor de riesgo extrínseco: 1,42% (BLEE= 1,26)
  - pacientes con NAVM: 7,87%
- 2,2% de SARM (*S. aureus* = 6,6%) respecto al global de aislados
  - 3,3% en pacientes con NAVM
  - 15,9% en pacientes con aislados Gram-positivos y NAVM
    - 7,4% en pacientes con estancia de  $\leq 7$  días
    - 31,8% en pacientes con estancia  $> 7$  días
- **22% de los aislados de *S. aureus***
- Resistencias asociadas:
  - levofloxacina: 90,9%
  - tigeciclina: 33,3%
  - gentamicina: 9,6%
  - linezolid: 3,85%



# SARM en España

## Proyecto EPINE, 1993-2007



Año

# Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and factors associated with colonization among residents in community long-term-care facilities in Spain

A. Manzur<sup>1</sup>, L. Gavalda<sup>2</sup>, E. Ruiz de Gopegui<sup>3</sup>, D. Mariscal<sup>4</sup>, M. A. Dominguez<sup>5</sup>, J. L. Perez<sup>3</sup>, F. Segura<sup>6</sup>, M. Pujol<sup>1</sup> and the group of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases\*

<sup>1</sup>Infectious Diseases Service, <sup>2</sup>Preventive Medicine, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, <sup>3</sup>Microbiology Service Hospital Universitari Son Dureta, Balearic Islands, <sup>4</sup>Microbiology Service Corporació Sanitaria Parc Tauli, Barcelona, <sup>5</sup>Microbiology Service Hospital, Universitari de Bellvitge, Barcelona and <sup>6</sup>Infectious Diseases Service, Corporació Sanitaria Parc Tauli, Barcelona, Spain

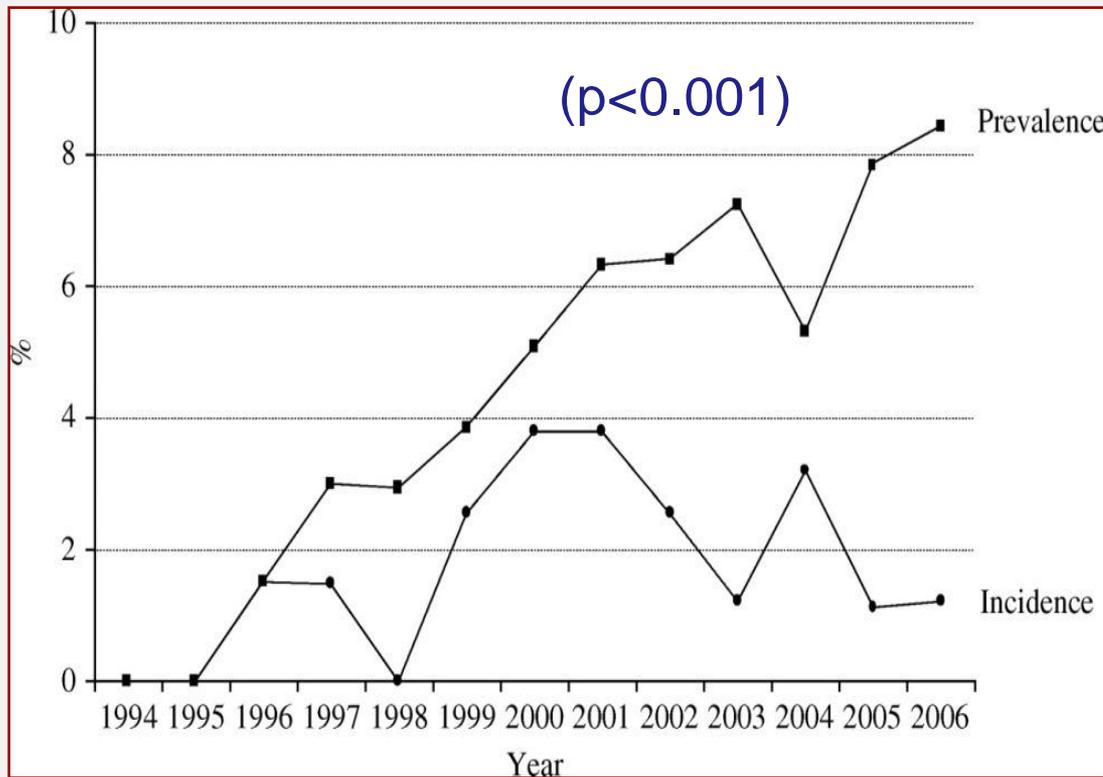
*Clin Microbiol Infect* 2008; **14**: 867–872

- Prevalencia variable de colonización por SARM:
  - 16.8% (95% CI 14.9–18.8), rango 6.7% - 35.8%
  - mayor en instituciones de <150 camas (x2)
- Factores asociados:
  - catéteres
  - úlceras de decúbito
  - antibioterapia previa
  - edad superior a 85 años
  - Charlson  $\geq 2$
  - hospitalización previa

## High prevalence in cystic fibrosis patients of multiresistant hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST228-SCC*mecI* capable of biofilm formation

Auxiliadora Molina<sup>1</sup>, Rosa Del Campo<sup>1</sup>, Luis Máiz<sup>2</sup>, María-Isabel Morosini<sup>1</sup>,  
Adelaida Lamas<sup>2</sup>, Fernando Baquero<sup>1</sup> and Rafael Cantón<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal y CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), 28034 Madrid, Spain; <sup>2</sup>Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Universitario Ramón y Cajal, 28034 Madrid, Spain



- Prevalencia media del 4.4%
- 93 cepas de SARM (1–20 por paciente)
- 18 pacientes (23,4%) de 77 con cultivo (+) para *S. aureus*

# ***S. aureus* resistente a la meticilina (SARM)**

---

- ***S. aureus* sensible (SASM) y resistente (SARM) a meticilina**
- **Significación clínica y en costes económicos**
- **Importancia epidemiológica actual en Europa y España**
- **SARM hospitalario, *community-onset* y comunitario**
- **Perspectiva futura**
  - Cambio de clonalidad, nuevos clones y nuevo nichos
  - Mecanismos emergentes de resistencia en SARM

# SARM en España

## Hospital Nuestra Señora de Candelaria (Tenerife)

- Aumento de MRSA de 1988 (7,8%) a 2002 (16,8%)
- Cambio en perfiles de sensibilidad y clonalidad

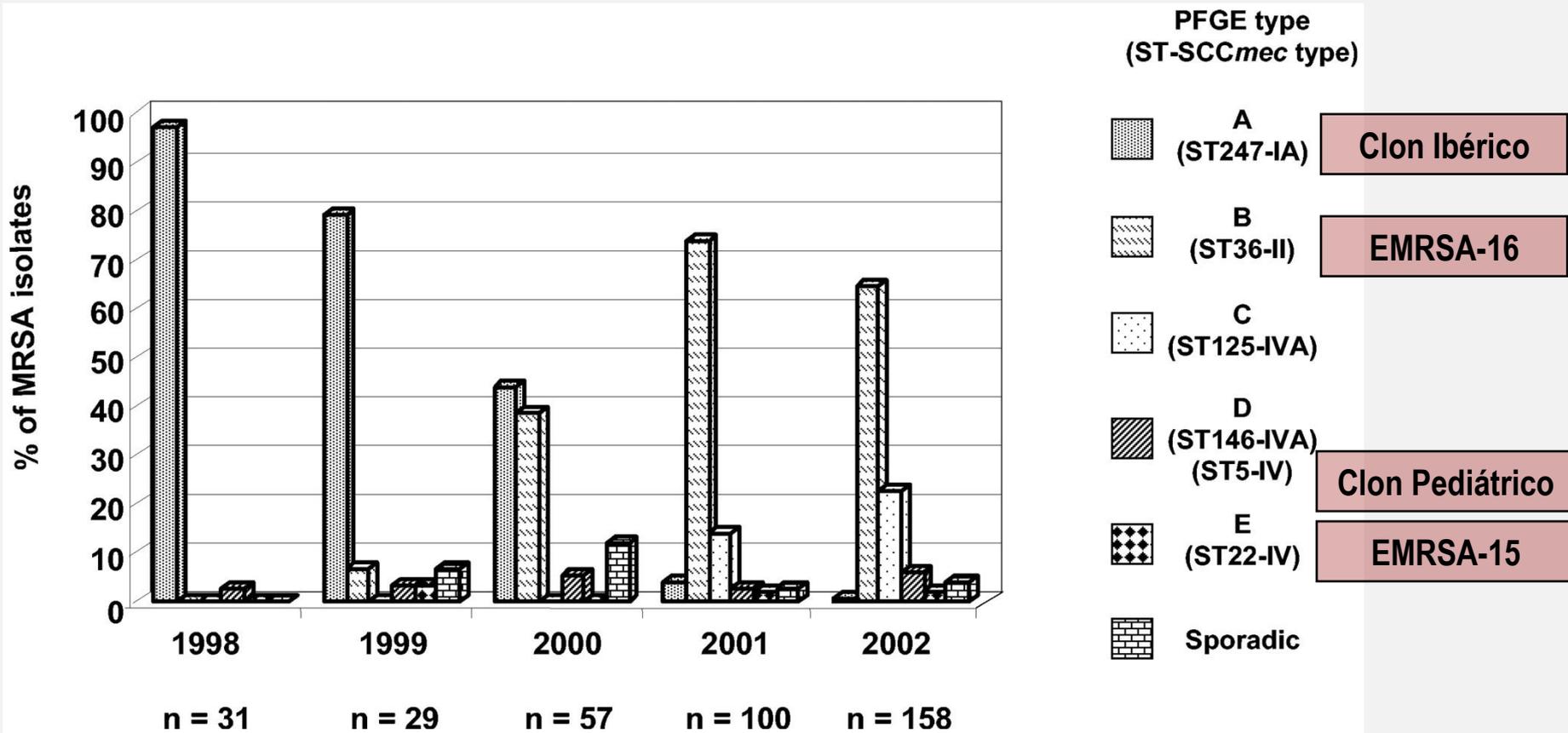
Antibiotype or antibiotic	Susceptibility to <sup>a</sup> :			% of isolates in yr <sup>b</sup> :					No. (%) of isolates
	CLIN	ERY	GEN	1998	1999	2000	2001	2002	
I	R	R	R	96.8	79.3	49.1	22	19	133 (35.5)
II	R	R	S	3.2	17.2	42.1	73	70.9	215 (57.3)
III	S	R	S	0	3.5	1.8	1	1.3	5 (1.3)
IV	S	S	S	0	0	7	4	8.2	21 (5.6)
V	S	S	R	0	0	0	0	0.6	1 (0.3)
CLIN				100	96.5	91.2	95	89.9	348 (92.8)
ERY				100	100	93	96	91.2	353 (94.1)
GEN				96.8	79.3	49.1	22	19.6	134 (35.7)

<sup>a</sup> Abbreviations: CLI, clindamycin; ERY, erythromycin; GEN, gentamicin.

<sup>b</sup> Isolates with antibiotypes I to V or resistance to clindamycin, erythromycin, or gentamicin are shown for each year.

# SARM en España

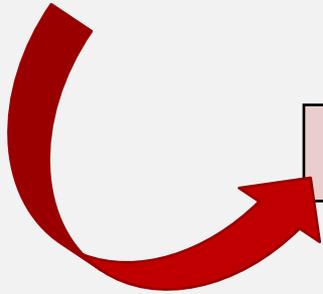
## Hospital Nuestra Señora de Candelaria (Tenerife)



# SARM en pacientes con FQ

---

- ¿Existen clones de SARM más peligrosos que otros?



**CA-SARM PVL(+) SCCmec tipo IV**



# CA-MRSA *versus* HA-MRSA

---

<b>Características</b>	<b>CA-MRSA</b>	<b>HA-MRSA</b>
Infecciones	Piel, tejidos blandos	Respiratoria, urinaria, bacteriemia, otras
Epidemiología	Multiclonal Epidemias en poblaciones cerradas	Escasos clones Epidemias asociadas a hospitales
Factores de riesgo	Alteración de piel	Ingreso en hospitales Factores de multi-R
Edad	Jóvenes	Mayores
Patrón de sensibilidad	Variados	Homogéneos
Genotipo	SCCmec type IV (mayoría) PVL-positiva	SCCmec type I, II, III PVL-negativa

Diederens and Kluyman. J Infect 2006; 52:157-68  
Deurenberg et al. Clin Microbiol Infect 2007; 13:222-35



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

 ScienceDirect

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 61 (2008) 143–149

DIAGNOSTIC  
MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS  
DISEASE

[www.elsevier.com/locate/diagmicrobio](http://www.elsevier.com/locate/diagmicrobio)

## Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain: transcontinental importation and polyclonal emergence of Panton–Valentine leukocidin-positive isolates

Emilia Cercenado<sup>a,\*</sup>, Oscar Cuevas<sup>b</sup>, Mercedes Marín<sup>a</sup>, Emilio Bouza<sup>a</sup>, Pilar Trincado<sup>b</sup>, Teresa Boquete<sup>b</sup>, Belén Padilla<sup>a</sup>, Ana Vindel<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”, Madrid 28007, Spain

<sup>b</sup>Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid 28220, Spain

- Detección de SARM-PVL-(+)
- Inmigrantes sudamericanos adultos y niños
- ST8-SCCmec IVc (n = 11)
- ST5-SCCmec IVa (n = 1)
- ST80-SCCmec IVc (n = 1)

## Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain

A. Manzur<sup>1</sup>, A. M. Dominguez<sup>2</sup>, M. Pujol<sup>1</sup>, M. P. M. González<sup>2</sup>, E. Limon<sup>1</sup>, A. Hornero<sup>1</sup>, R. Martín<sup>2</sup>, F. Gudiol<sup>1</sup> and J. Ariza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Service and <sup>2</sup>Microbiology Service, Hospital Universitari de Bellvitge, L’Hospitalet Llobregat, Barcelona, Spain

- Detección de SARM-PVL-(+)
- Inmigrantes africanos
- Clon USA300 (ST8-SCCmec IV)

## Panton–Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid, Spain

M. Daskalaki<sup>1</sup>, P. Rojo<sup>2</sup>, M. Marin-Ferrer<sup>2</sup>, M. Barrios<sup>2</sup>, J. R. Otero<sup>1</sup> and F. Chaves<sup>1</sup>

1) Servicio de Microbiología and 2) Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avenida de Cordoba sn, Madrid, Spain

Characteristic	PVL-positive (n = 12)	PVL-negative (n = 34)	p
Age (months)			
Median	28	55	0.879
Range	8–174	1–160	
Male	10 (83%)	23 (68%)	0.461
Origin of parent from Ecuador	4 (33%)	4 (13%)	0.178
Type of infection (cellulitis, abscesses)	9 (75%)	13 (38%)	0.028
MRSA	5 (42%)	2 (6%)	0.009
Hospital admission	6 (50%)	11 (32%)	0.314
Incision and drainage	9 (75%)	7 (21%)	0.001

# Glicopéptidos y *Staphylococcus aureus*

---

## GISA (VISA)

- Mecanismo no relacionado con determinantes *van* de enterococo
- Modificación de la estructura del peptidoglicano (engrosamiento)
  - secuestro de vancomicina en la pared celular
- Dificultad de detección, sobre todo las cepas hGISA



- Asociación de aislados GISA con pérdida de eficacia clínica

# Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Alex Soriano,<sup>1</sup> Francesc Marco,<sup>2</sup> José A. Martínez,<sup>1</sup> Elena Pisos,<sup>1</sup> Manel Almela,<sup>2</sup> Veselka P. Dimova,<sup>2</sup> Dolores Alamo,<sup>2</sup> Mar Ortega,<sup>1</sup> Josefina Lopez,<sup>1</sup> and Josep Mensa<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Infectious Diseases and <sup>2</sup>Microbiology, Hospital Clinic of Barcelona, Barcelona, Spain

**Table 5. Factors independently associated with mortality in a logistic regression model of patients with episodes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia.**

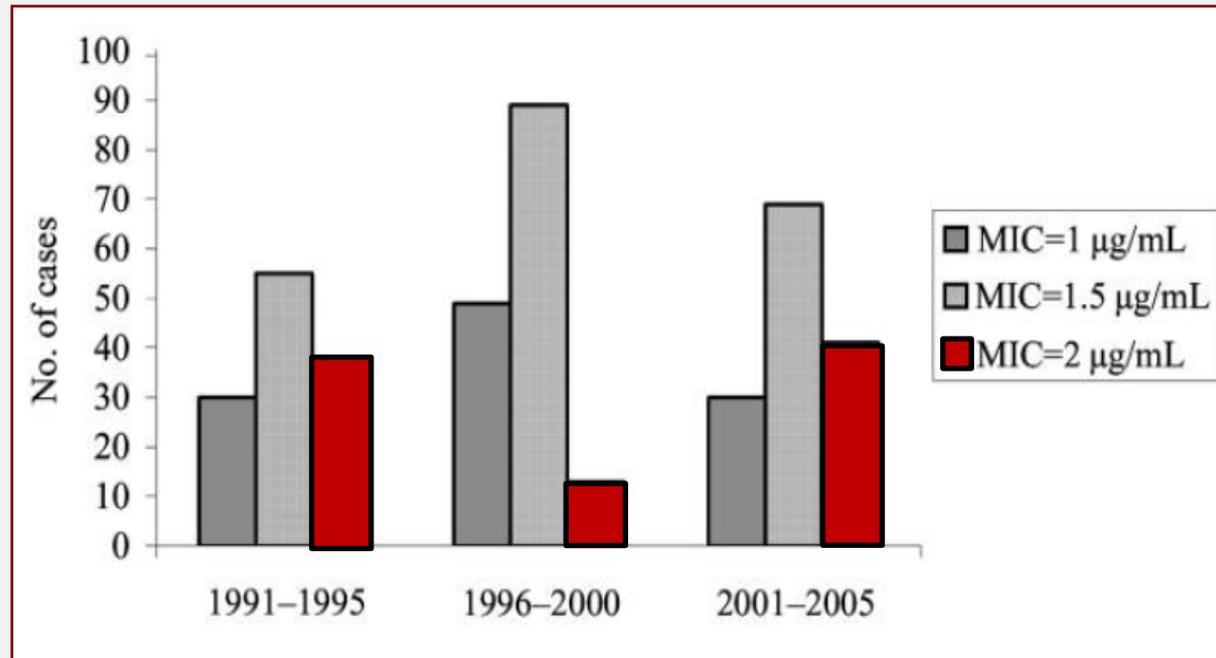
Factor	OR (95% CI)	P
Age, per year	1.02 (1.00–1.04)	.013
Receipt of corticosteroids	1.85 (1.04–3.29)	.034
Prognosis of underlying disease		
Nonfatal	1	
Rapidly fatal	1.81 (1.06–3.10)	.029
Ultimately fatal	10.2 (2.85–36.8)	<.001
Source of bacteremia		
Low risk	1	
Intermediate risk	2.18 (1.17–4.04)	.014
High risk	3.60 (1.89–6.88)	<.001
Treatment group		
VMIC1	1	
VMIC1.5	2.86 (0.87–9.35)	.08
VMIC2	6.39 (1.68–24.3)	<.001
NA	3.62 (1.20–10.9)	<.001
Shock	7.38 (4.11–13.3)	<.001

**NOTE.** NA, receipt of inappropriate empirical therapy; VMIC1, receipt of empirical vancomycin and an isolate with a vancomycin MIC of 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; VMIC1.5, receipt of empirical vancomycin and an isolate with a vancomycin MIC of 1.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; VMIC2, receipt of empirical vancomycin and an isolate with a vancomycin MIC of 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

La mortalidad asociada a la bacteriemia por SARM es significativamente mayor al administrar un tratamiento empírico inadecuado o si se obtienen valores de CMI de vancomicina > 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$

# SARM con sensibilidad disminuida a la vancomicina

- Casos de bacteriemia producidos por SARM (1991-2005) según el valor de la CMI de vancomicina



<b>CMI (µg/ml)</b>	<b>% aislados</b>
1	26,4
1,5	51,4
2	22,3

# Resistencias emergentes: SARM resistente a linezolid

- Escasos aislados resistentes (8-32 mg/L) en multicéntricos
  - resistencia asociada a mutaciones ribosomales (G2576T, T2500A)
- Emergencia de clones epidémicos en pacientes hospitalizados
  - planta de hospitalización de dermatología (India)

Sachdev et al. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2003; 69:377-80
  - **UCI, Hospital Clínico, Madrid (España)**
    - 12 pacientes (abril-junio, **2008**)
    - relación con el aumento del consumo de linezolid

de la Torre. 48th ICAAC, 2008: C2-1835a
- Emergencia de mec. de resistencia (23S rRNA metil-transferasa) transferible asociado al gen *cfr*
  - detectado previamente en SCN
  - encontrado en clones prevalente en humanos y en cerdos

Toh et al. Antimicrob Agents Chemother 2008 ; 52:2244-6  
Jones et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 62:416-26  
Kehrenberg et al. Antimicrob Agents Chemother 2008 Dec 1 [Epub ahead of print]

# ***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM)**

---

## ■ **Aumento de aislados SARM**

- posible disminución en algunos países europeos
- hospitales
  - pacientes procedentes de la comunidad (*community onset*)
- comunidad
  - emergencia de aislados CA-MRSA PVL-(+) SCC*meclIV*

## ■ **Cambio de clonalidad y perfil de sensibilidad**

- aumento de cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina
- emergencia de aislados con pérdida de sensibilidad a linezolid

# Relevancia clínica actual de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (prevalencia, mecanismo de resistencia, mayor virulencia, más costes, etc)

*V Jornada en Enfermedades Infecciosas*



*Valladolid*

*19 de junio de 2009*

**Dr. Rafael Cantón**

Servicio de Microbiología



Hospital Ramón y Cajal



Madrid

Dpto. de Microbiología II  
Universidad Complutense. Madrid

