

Nuevas caras de *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente



Jesús Rodríguez Baño
Unidad Clínica de Enf. Infecciosas
Sección de Infección Nosocomial
Hospital Universitario Virgen Macarena

Conflictos de intereses relacionados con esta ponencia

- Asesoría, conferencias y financiación de proyectos de investigación:
 - Novartis, Pfizer, Wyeth

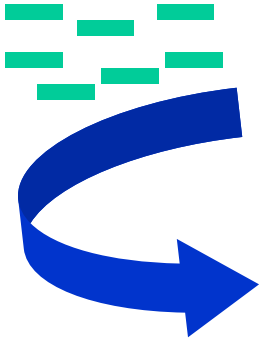
Nuevas caras de *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente



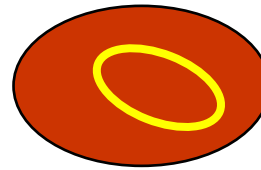
Nuevas caras de *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente



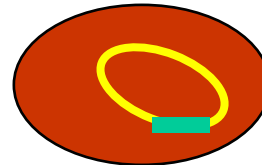
SCCmec
(I, II, III, IV....)



SASM



SARM



Resistencia a todos los beta-lactámicos
(excepto ceftobiprol y ceftarolina)



PBP2a



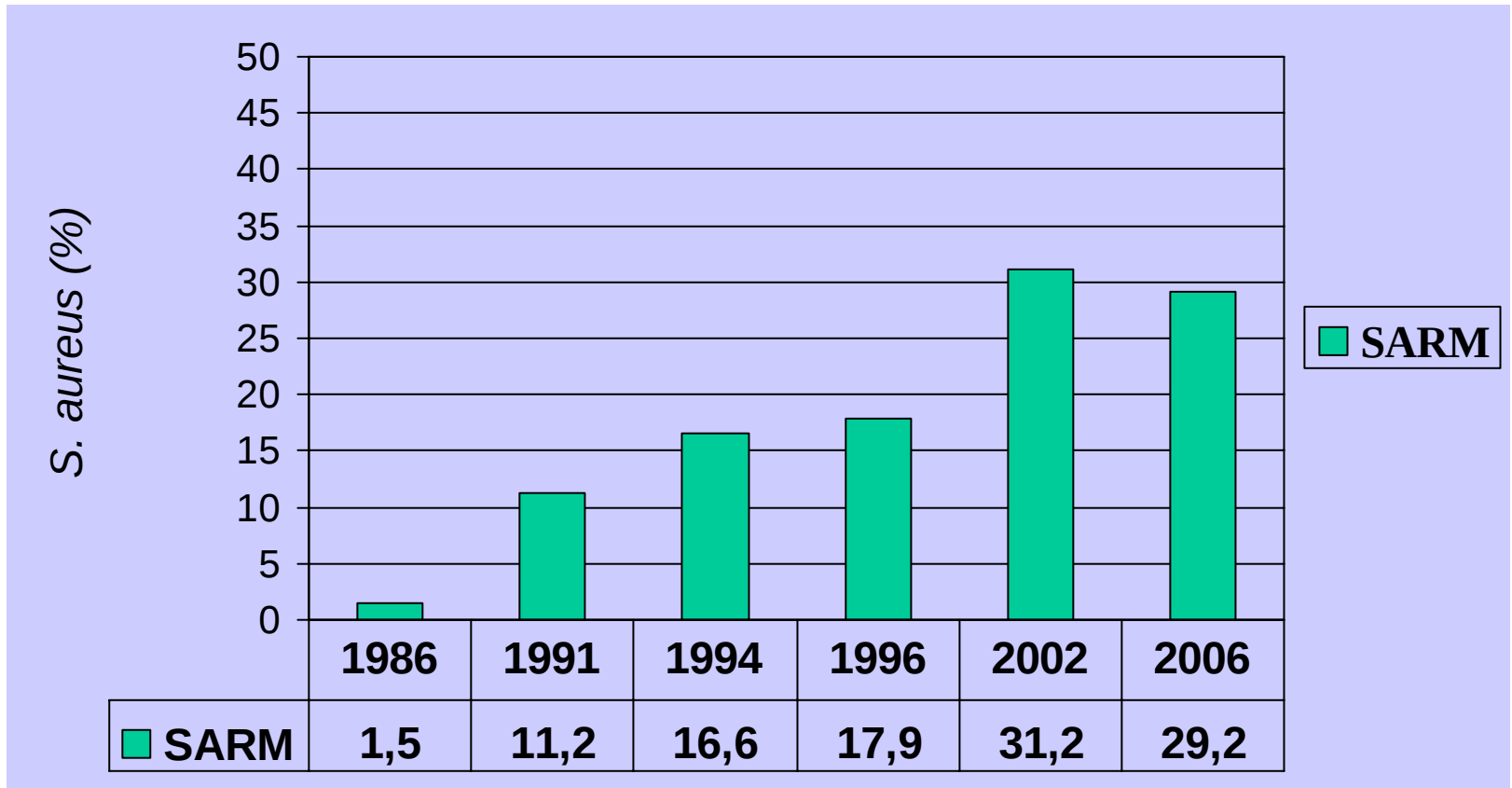
Resistencia a otros
antimicrobianos
(eritro, clinda, cipro,
genta...)

- Cambios epidemiológicos en SARM
 - Frecuencia
 - Infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios
 - Infecciones comunitarias
 - Clones
 - Sensibilidad a glucopéptidos
- Implicaciones clínicas

- Cambios epidemiológicos en SARM
 - Frecuencia
 - Infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios
 - Infecciones comunitarias
 - Clones
 - Sensibilidad a glucopéptidos
- Implicaciones clínicas

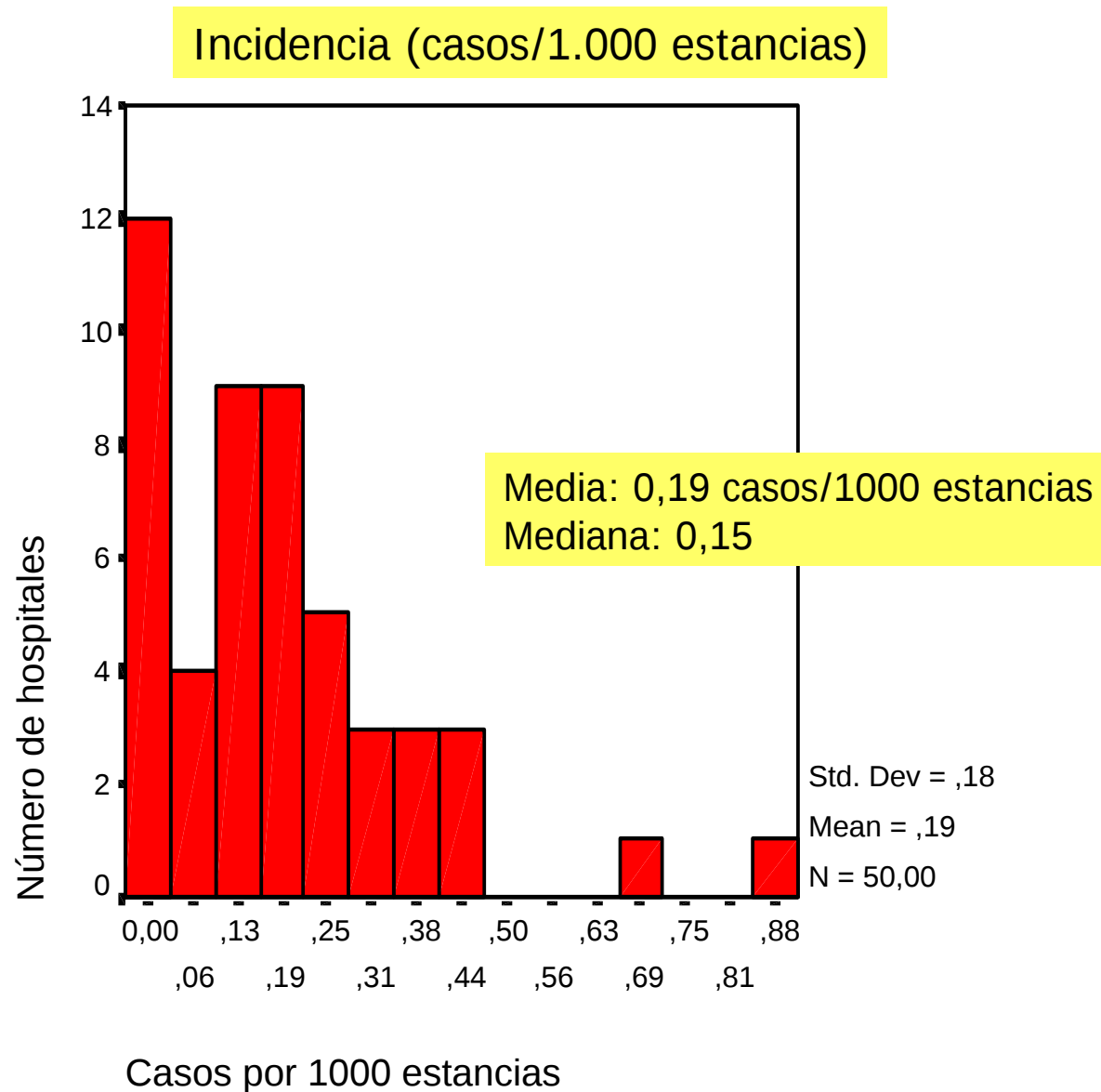
Prevalencia de resistencia a meticilina en *S. aureus*

Estudios multicéntricos españoles

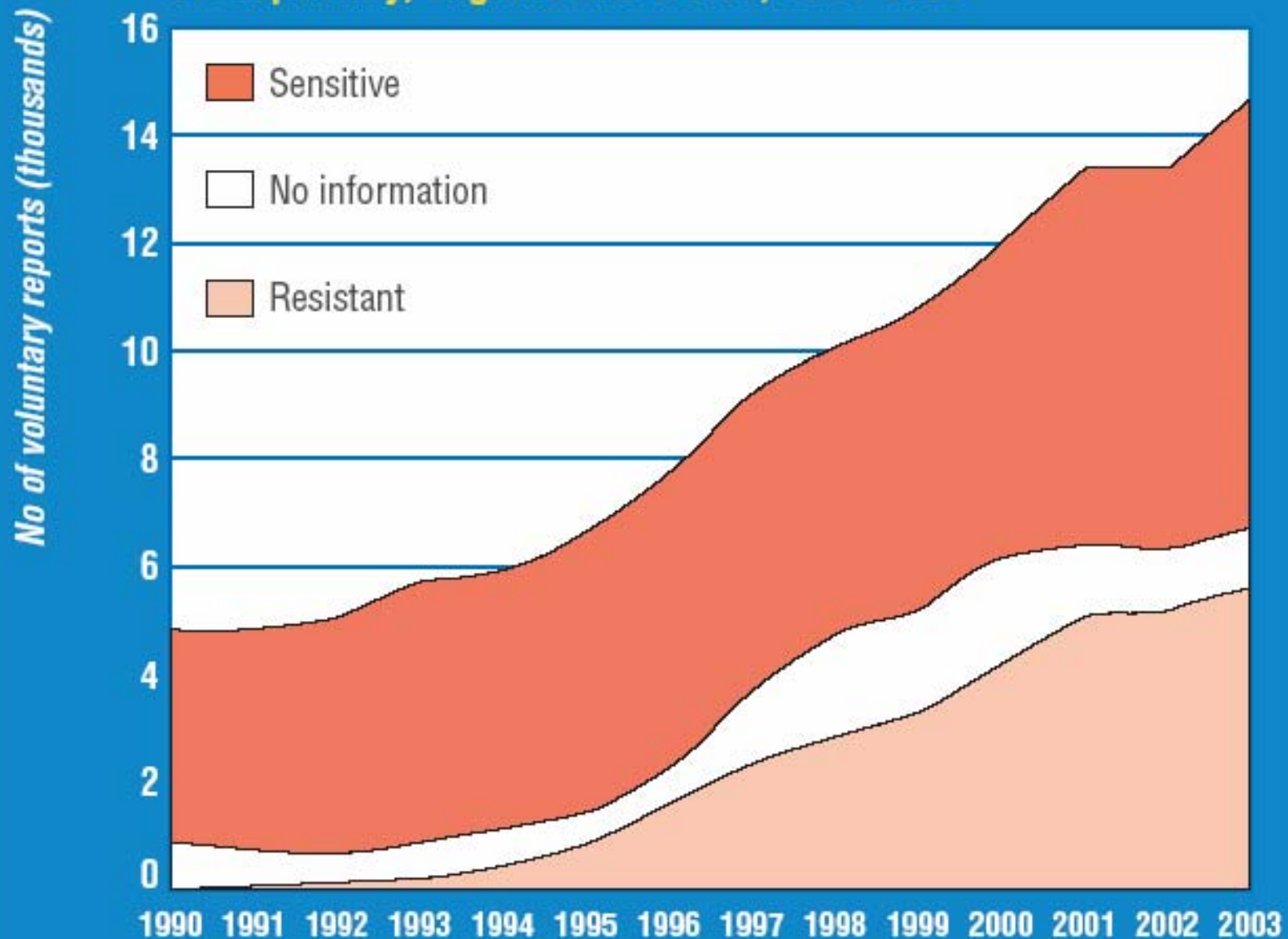


Hospitales participantes (71)



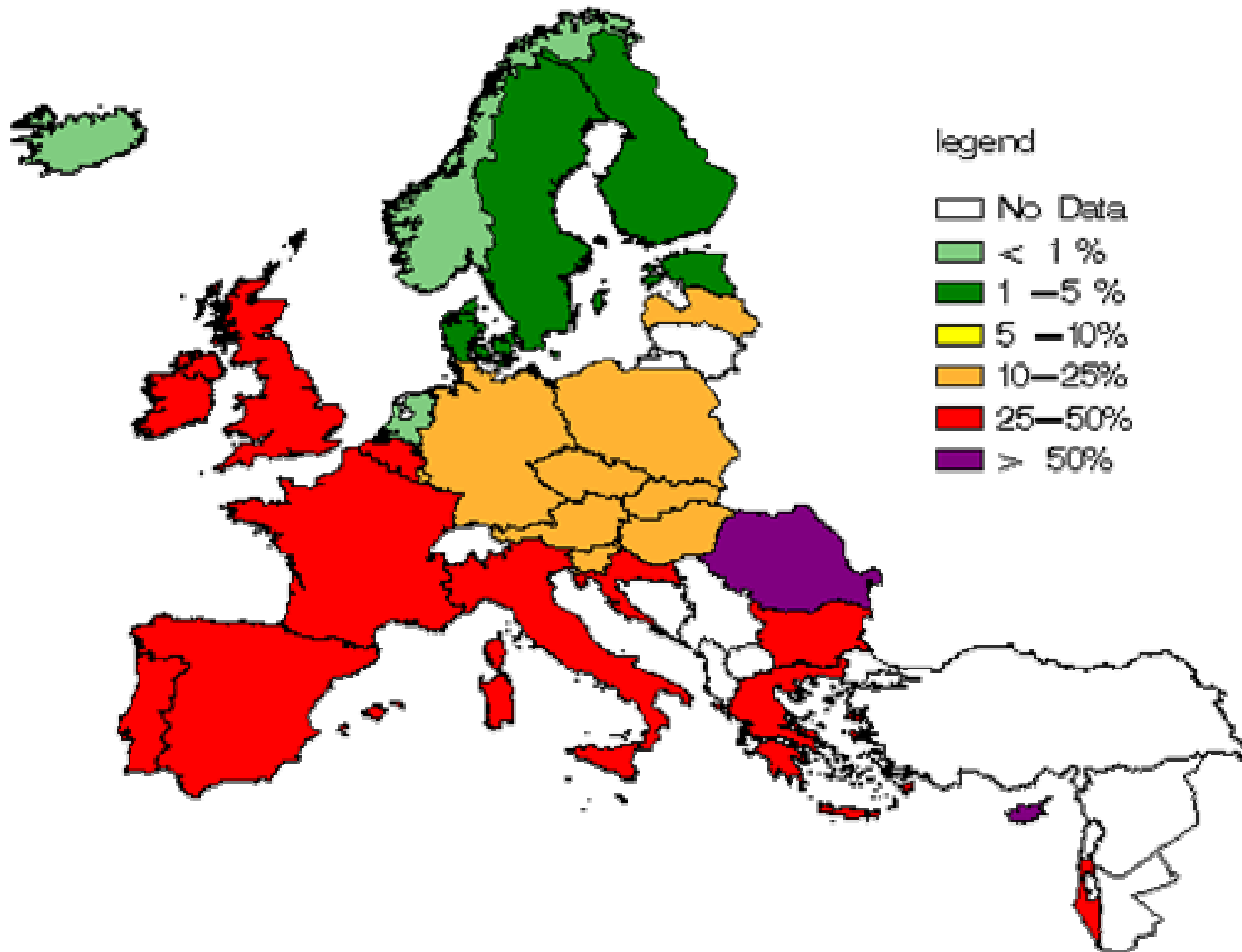


***Staphylococcus aureus* bacteraemia and methicillin susceptibility, England and Wales, 1990-2003**



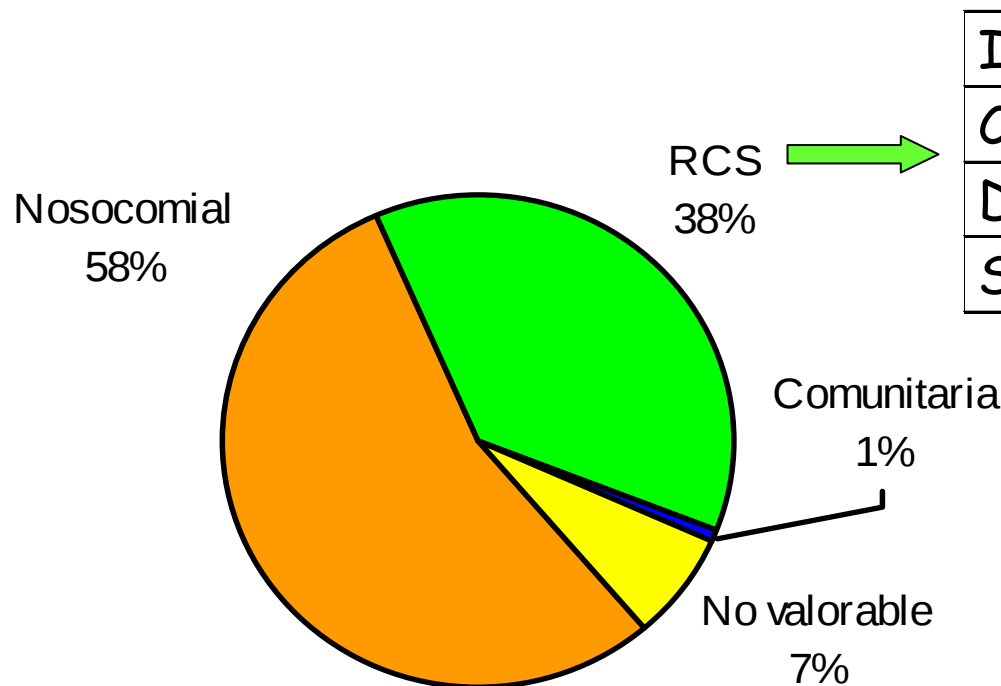
Source: Health Protection Agency

**Porcentaje de SARM respecto del total de *S. aureus*.
EARSS, 2006**



- Cambios epidemiológicos en SARM
 - Frecuencia
 - Infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios
 - Infecciones comunitarias
 - Clones
 - Sensibilidad a glucopéptidos
- Implicaciones clínicas

370 casos

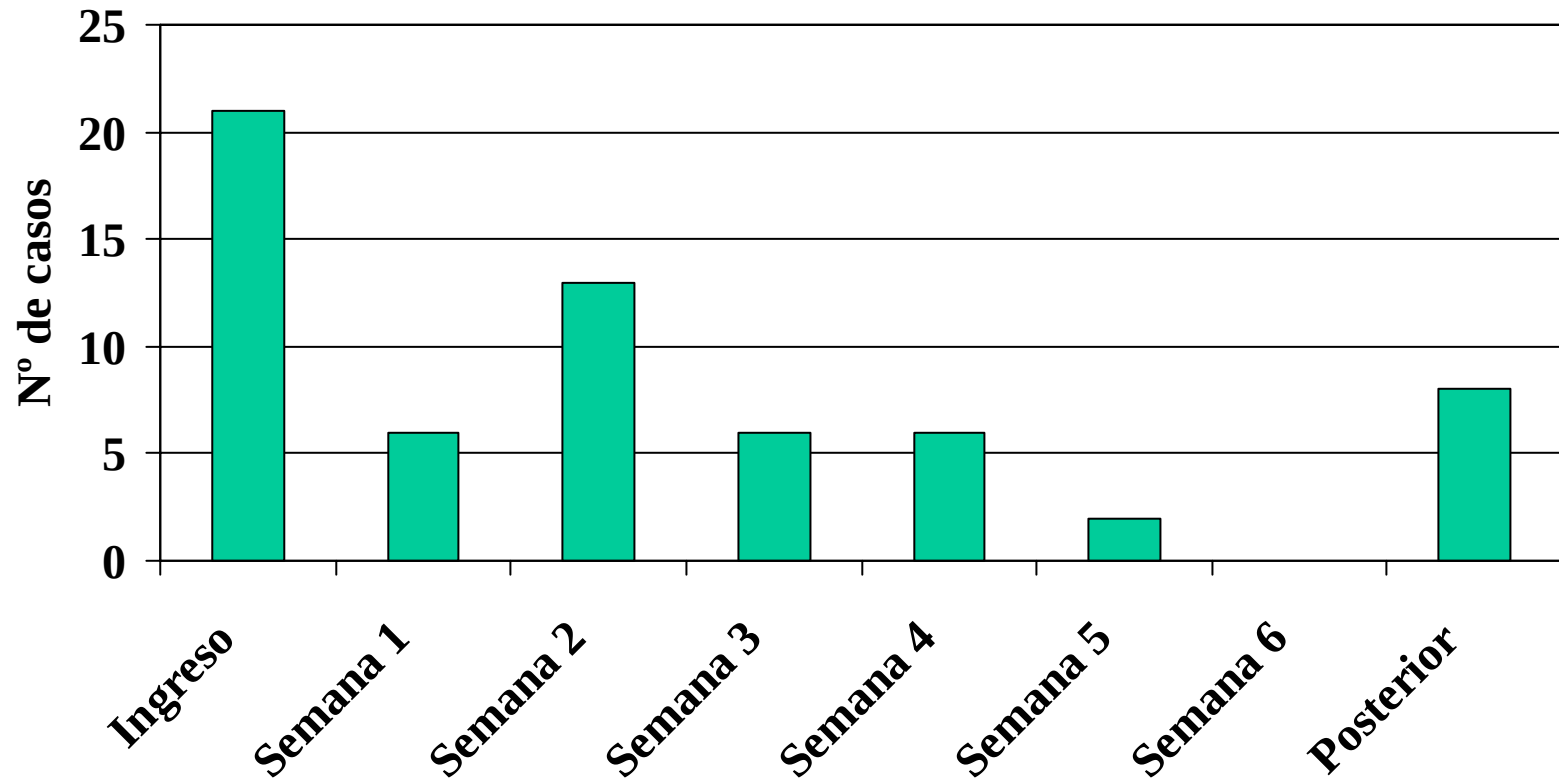


Ingreso año previo	63 (45%)
Centro sociosanitario	40 (29%)
Diálisis	6 (4%)
Sanitario	1

	Nosocomial (n=138)	RCS (n=90)	P
Tipo de infección			
Piel y partes blandas	61 (44)	43 (48)	0.5
Respiratoria	31 (22)	11 (9)	0.05
Urinaria	7 (5)	13 (14)	0.01
Osteoarticular	6 (4)	7 (8)	0.2
Catéter vascular	19 (14)	3 (3)	0.009
Bacteriemia primaria	7 (5)	4 (4)	0.8
Otros	7 (5)	8 (9)	0.2
Bacteriemia (primaria o secundaria)	42 (30)	15 (17)	0.01
Mortalidad cruda	33 (24)	11 (12)	0.02
Mortalidad relacionada	17 (12)	9 (10)	0.5

Rodríguez-Baño J, Millán AB, et al, Clin Microbiol Infect (en prensa)

62 pacientes con bacteriemia por SARM



Epidemiología de la bacteriemia comunitaria, asociada a los cuidados sanitarios y nosocomial en Andalucía

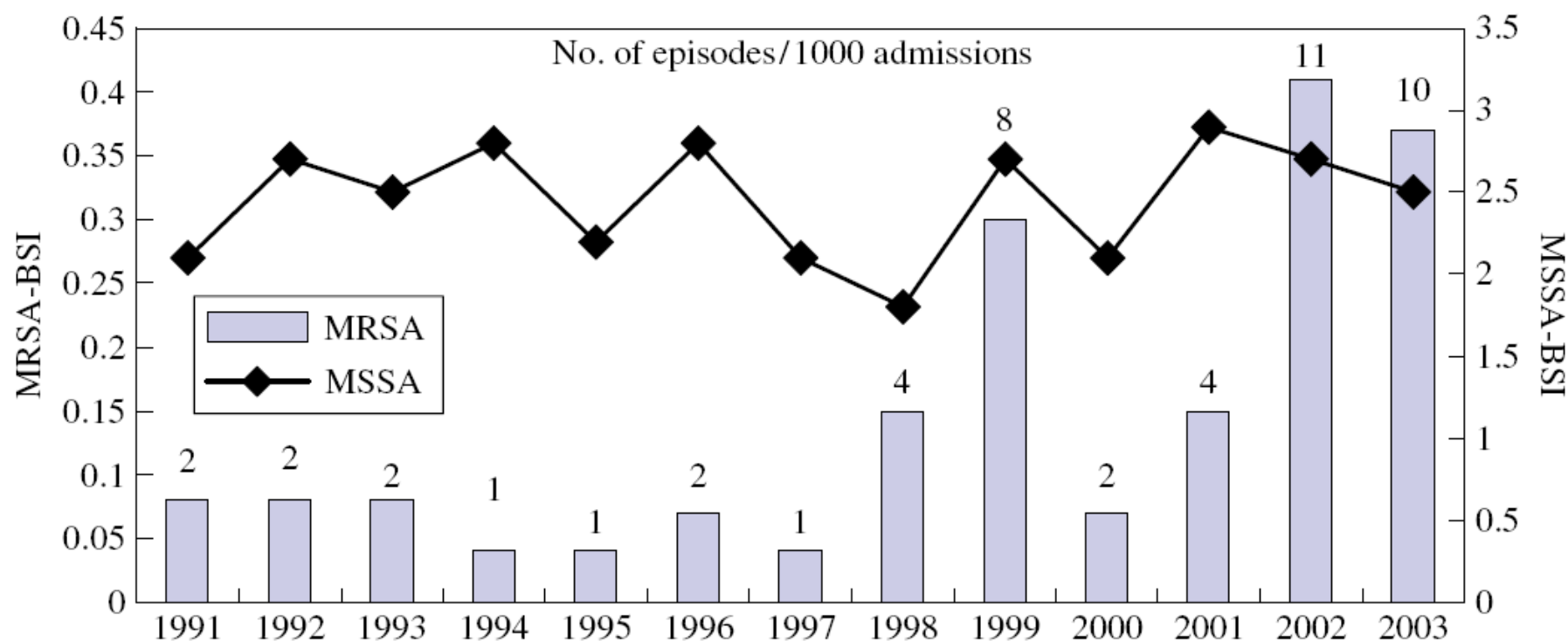
Proyecto SAEI-SAMPAC (15 hospitales)

	Comunitaria (n=148)	RCS (n=183)	Nosocomial (n=455)
SARM	0	6 (3,3%)	24 (5,3%)

Predictive factors of meticillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections at hospital admission

A. Manzur^a, M. Vidal^a, M. Pujol^{a,*}, M. Císal^b, A. Hornero^a,
C. Masuet^c, C. Peña^a, F. Gudiol^a, J. Ariza^a

Journal of Hospital Infection (2007) 66, 135–141



Characteristics	MRSA-BSI (N = 50) N (%)	MSSA-BSI (N = 98) N (%)	Adjusted OR (CI 95%)
Age >60 years	40 (80)	56 (57)	1.3 (0.48–3.76)
Female	27 (54)	34 (34.7)	1.05 (0.42–2.65)
Healthcare-related patients	44 (88)	60 (61.2)	5.8 (0.85–39.4)
Long-term care facility	15 (30)	0	37 (4.5–316.0)
Hospitalization in last 90 days	29 (58)	39 (39.8)	1.6 (0.6–4.1)
Attended at hospital or haemodialysis in last 30 days	29 (58)	51 (52)	0.7 (0.29–1.97)
Hospitalization in last year	36 (72)	54 (55)	0.33 (0.05–1.99)
Underlying conditions	36 (72)	79 (80.6)	
Diabetes mellitus	21 (42)	32 (32.7)	
Rheumatoid arthritis	4 (8)	1 (1)	7 (0.59–83.0)
Haemodialysis	12 (24)	32 (32.7)	
Immunosuppression ^a	12 (24)	28 (28.6)	
Intravenous drug use	1 (2)	14 (14.3)	2.7 (0.29–25.0)
Prior MRSA isolation	13 (26)	1 (1)	41 (4–350.0)

- Cambios epidemiológicos en SARM
 - Frecuencia
 - Infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios
 - Infecciones comunitarias
 - Clones
 - Sensibilidad a glucopéptidos
- Implicaciones clínicas

Emergence of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 Clone as the Predominant Cause of Skin and Soft-Tissue Infections

Mark D. King, MD, MS; Bianca J. Humphrey, BS; Yun F. Wang, PhD; Ekaterina V. Kourbatova, MD, MPH; Susan M. Ray, MD; and Henry M. Blumberg, MD

Ann Intern Med. 2006;144:309-317.

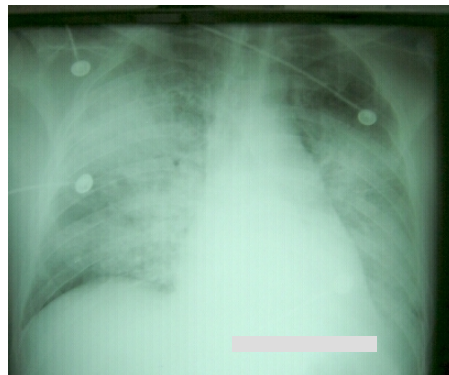
Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department

Gregory J. Moran, M.D., Anusha Krishnadasan, Ph.D.,
Rachel J. Gorwitz, M.D., M.P.H., Gregory E. Fosheim, M.P.H.,
Linda K. McDougal, M.S., Roberta B. Carey, Ph.D., and David A. Talan, M.D.,
for the EMERGENCY ID Net Study Group*

N Engl J Med 2006;355:666-74.

SARM-Co

- Infecciones de piel y tejidos blandos
 - Necrosantes
 - "Picadura de araña"
- Neumonía necrosante
- Descripción progresiva de todo tipo de infecciones (endocarditis, prótesis articulares, etc)



SARM-Co y SARM-ACS:

Microorganismos y epidemiologías distintas

	SARM-Co	SARM-RCS
Pacientes	Más jóvenes, sanos	Más edad, comorbilidad
Epidemiología	Comunitario	Relación con AS
Sensibilidad a no betalactámicos	Frecuente a CIP, ERI, CLIN	Infrecuente
Clon	USA 300, 400, otros	Nosocomiales
SCCmec	IV	Otros (no en España)
Leucocidina de Panton Valentine	Sí	No

Recientemente, casos de infecciones nosocomiales por cepas "comunitarias" en EEUU

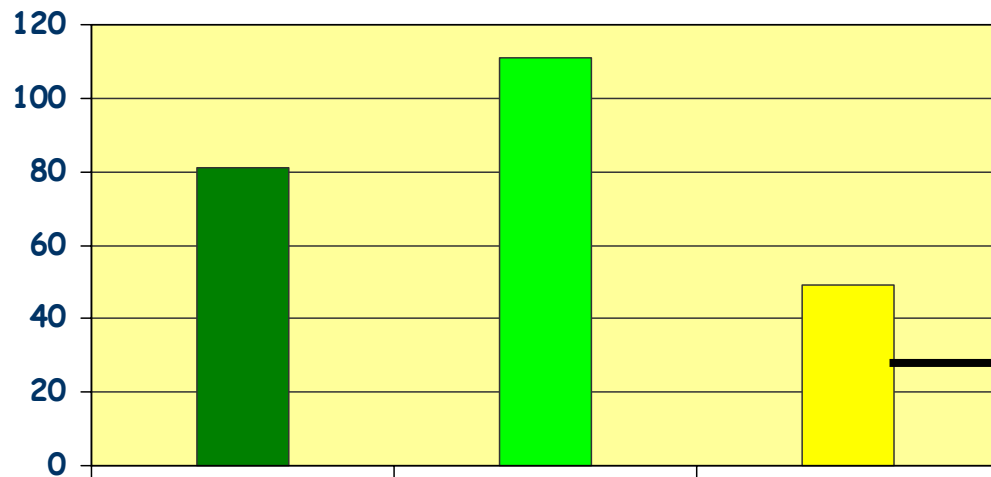
SARM comunitario en España

Referencia	Ciudad	N	Comentarios
Broseta et al EIMC 2006	Madrid	7	Niños
Manzur et al CMI 2008	Barcelona	19	15 origen sudamericano ST8-IV
Cercenado et al DMID 2008	Madrid	13	9 origen sudamericano ST8-IV
Rodríguez-Baño et al CMI en prensa	Varios	3	-

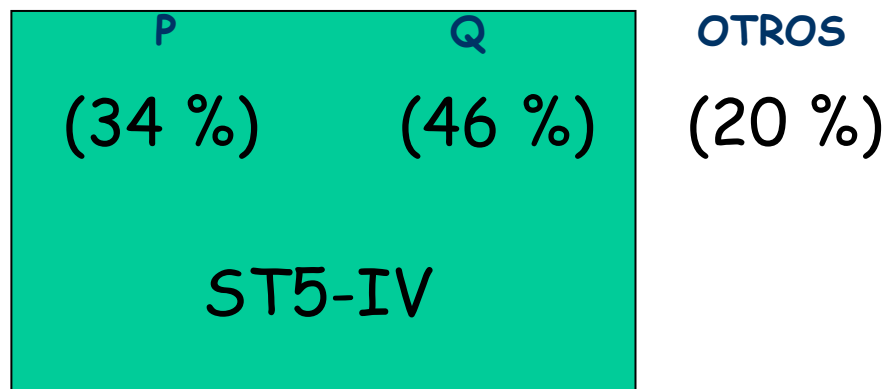
- Cambios epidemiológicos en SARM
 - Frecuencia
 - Infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios
 - Infecciones comunitarias
 - Clones
 - Sensibilidad a glucopéptidos
- Implicaciones clínicas

SARM en España (2003)

Clonalidad por ECP



EMRSA-16: 35 cepas
(22 Galicia, 9 Canarias)
EMRSA-15: 7 cepas
(6 Mallorca)
Clon Ibérico: 1



Sopena et al, Eur J Epidemiol 2001
Vindel et al, JCM 2002
Perez-Roth et al, JCM 2004
Cuevas et al, CMI 2007

SARM en España: evolución clonal

- Casi desaparición de clones "pan-resistentes" (clon Ibérico, etc)
- Diseminación del clon ST5-IV (ahora predominante)
 - Hospitales y centros de crónicos
- Aparición de clones epidémicos internacionales (EMRSA 15, 16...) en algunos centros
- Emergencia de clones comunitarios (ST8-IV, relacionado con USA300)

- Cambios epidemiológicos en SARM
 - Frecuencia
 - Infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios
 - Infecciones comunitarias
 - Clones
 - Sensibilidad a glucopéptidos
- Implicaciones clínicas

Disminución de la sensibilidad a glucopéptidos en *S. aureus*

- Sensibilidad intermedia (VISA)
 - CMI=4-8 mg/L
 - Hetero-resistencia (hVISA)
 - Sensible (MICs 1-2) pero subpoblación con CMI $\geq$ 4 mg/L
 - Resistencia
 - CMI > 8
- Engrosamiento de la pared
- Genes van de *Enterococcus*

**Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate
Staphylococcus aureus (VISA), vancomycin-susceptible clinical
methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001–05**

Gregory Steinkraus^{1*}, Roger White² and Lawrence Friedrich³

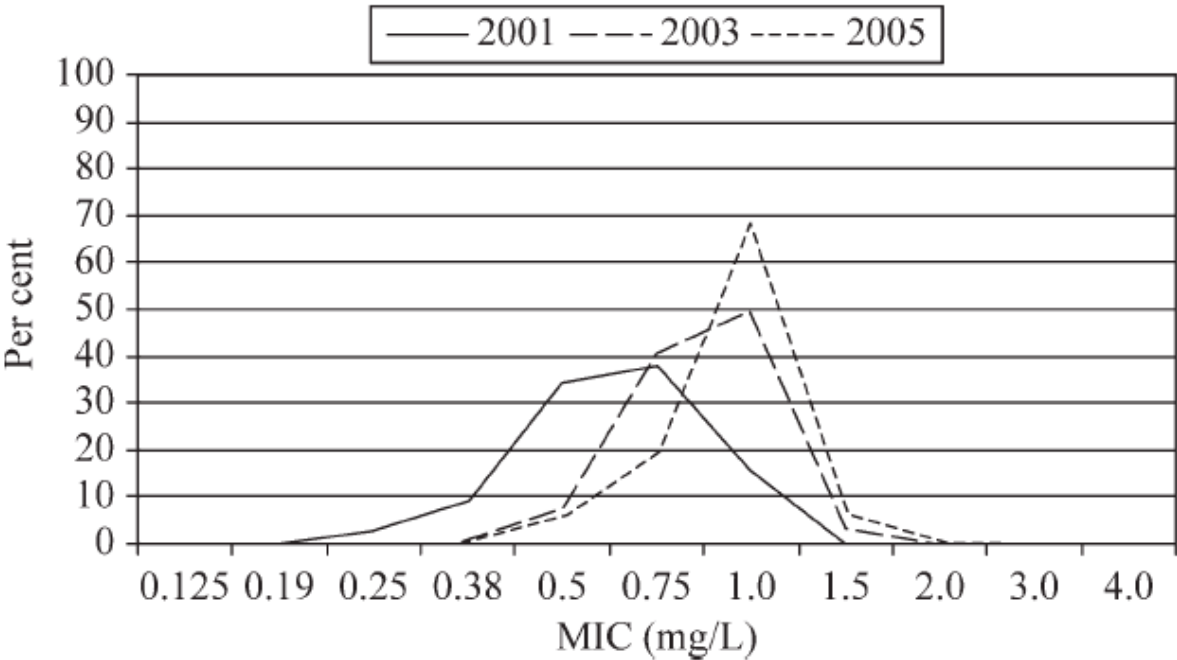


Figure 1. Vancomycin MIC population distribution 2001–05.

- Cambios epidemiológicos en SARM
 - Frecuencia
 - Infecciones relacionadas con los cuidados sanitarios
 - Infecciones comunitarias
 - Clones
 - Sensibilidad a glucopéptidos
- Implicaciones clínicas

Risk Factors for Ineffective Therapy in Patients With Bloodstream Infection

Jay R. McDonald, MD; N. Deborah Friedman, MBBS; Jason E. Stout, MD, MHS;
Daniel J. Sexton, MD; Keith S. Kaye, MD, MPH

Arch Intern Med. 2005;165:308-313

Table 4. Multivariable Logistic Regression for Predictors of Ineffective Initial Therapy*

Variable	OR (95% CI)	P Value
Microbiology		
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	1.7 (1.0-2.8)	.04
<i>Enterococcus</i>	2.3 (1.3-4.1)	.004
<i>Escherichia coli</i>	0.3 (0.1-0.9)	.03
Epidemiological category		
Community-acquired	1.0	
Health care-acquired†	2.4 (1.2-4.8)	.02
Nosocomial	3.1 (1.5-6.5)	.002

Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy

J. Gómez • E. García-Vázquez • R. Baños •
M. Canteras • J. Ruiz • V. Baños • J. A. Herrero •
M. Valdés

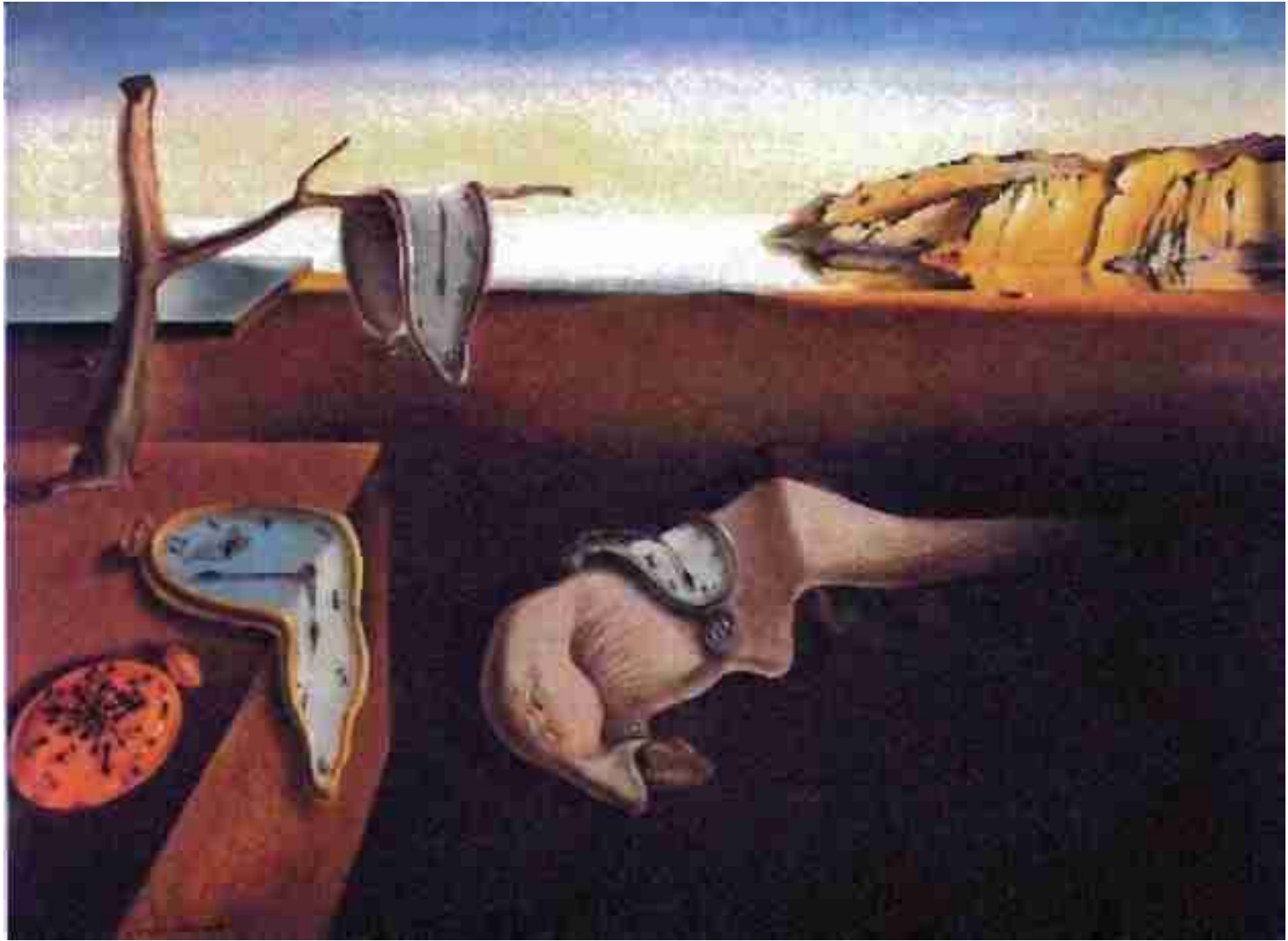
Eur J Clin Microbiol Infect Dis
DOI 10.1007/s10096-007-0272-x

Prognostic factor	<i>p</i> value	OR (95%CI)
Altered level of consciousness	<0.0005	4.83 (1.22–19.15)
Metabolic acidosis	<0.0005	NS
Rapidly fatal underlying disease (McCabe I)	0.001	NS
Antecedents of previous severe infections (sepsis)	<0.045	NS
Severe clinical condition at onset (Winston et al. [10])	<0.0005	5.49 (1.19–25.3)
Development of complications	<0.0005	3.42 (1.02–17.46)
Septic shock	<0.0005	–
Acute renal failure	<0.0005	–
Disseminated intravascular coagulopathy	0.003	–
Inadequate initial empiric treatment	<0.0005	7.6 (1.87–31.14)
Empiric treatment with glycopeptide monotherapy	<0.039	NS
Empiric treatment with vancomycin	<0.0005	NS
Empiric treatment with linezolid ^a	<0.0005	NS

Sepsis por SARM (n=209)

Análisis multivariante de variables asociadas a mortalidad

	OR (95% CI)	P value
Charlson index >2	3.4 (1.5-7.6)	0.001
ICU	4.2 (1.4-12.4)	0.009
High-risk site	2.9 (1.3-6.5)	0.007
Severe sepsis or septic shock	7.5 (2.3-23.9)	<0.001
Inappropriate empirical therapy	3.0 (1.01-9.0)	0.04



El problema de vancomicina en las infecciones por SARM

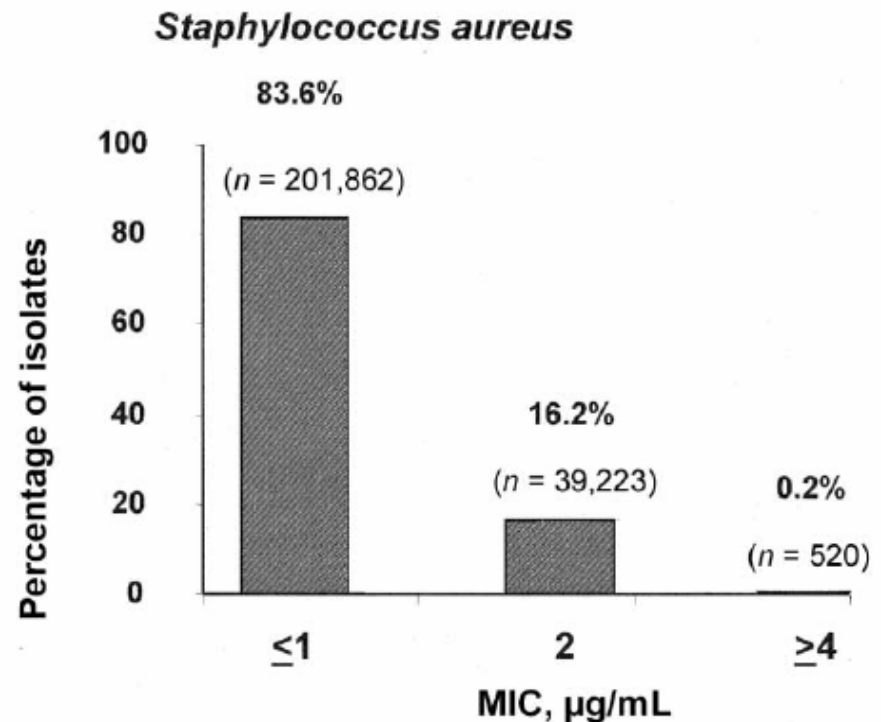
- Menos eficaz de cloxacilina para SAMS
- Numerosos fracasos terapéuticos en hVISA, VISA
- ¿Relacionado con PK/PD?
 - Parámetro PK/PD predictor de eficacia:
 $ABC/MIC > 350$
 - Muy difícil si CMI > 1 mg/L
 - Muy difícil en determinados órganos (pulmón...)
 - Modificación puntos de corte

The Rationale for Revising the Clinical and Laboratory Standards Institute Vancomycin Minimal Inhibitory Concentration Interpretive Criteria for *Staphylococcus aureus*

Fred C. Tenover¹ and Robert C. Moellering, Jr.²

Clin Infect Dis 2007; 44: 1208-15

	S	I	R
Antes	≤4	8-16	≥32
2006	≤2	4-8	≥16

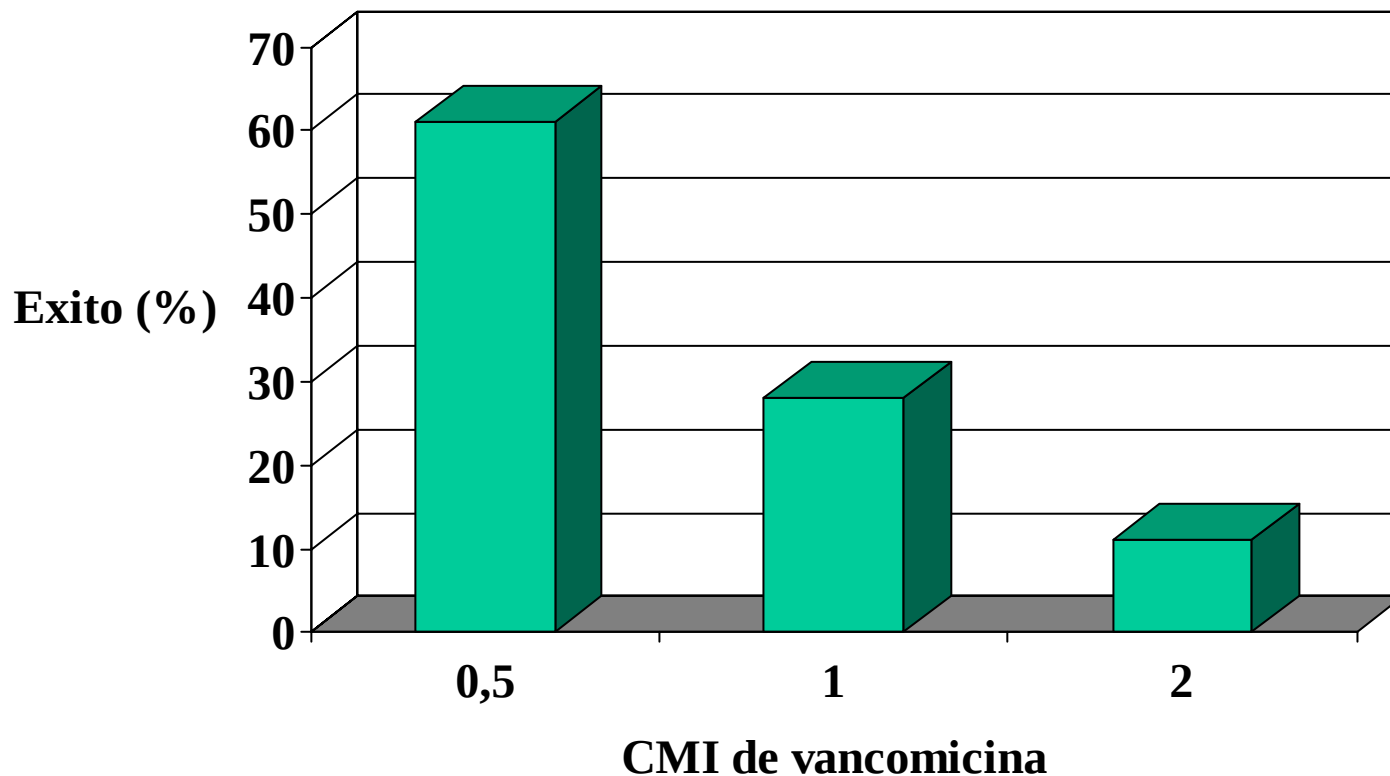


Accessory Gene Regulator Group II Polymorphism in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Is Predictive of Failure of Vancomycin Therapy

Pamela A. Moise-Broder,¹ George Sakoulas,² George M. Eliopoulos,³ Jerome J. Schentag,¹ Alan Forrest,¹ and Robert C. Moellering, Jr.³

Clinical Infectious Diseases 2004;38:1700-5

Bacteriemia por SARM (n=87)



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

Alex Soriano,¹ Francesc Marco,² José A. Martínez,¹ Elena Pisos,¹ Manel Almela,² Veselka P. Dimova,² Dolores Alamo,² Mar Ortega,¹ Josefina Lopez,¹ and Josep Mensa¹

Clinical Infectious Diseases 2008;46:193–200

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 (no apropiado)	3.62 (1.20–10.9)	<.001
Shock	7.38 (4.11–13.3)	<.001

Point: Vancomycin Is Not Obsolete for the Treatment of Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

John F. Mohr¹ and Barbara E. Murray^{1,2}

Counterpoint: Vancomycin and *Staphylococcus aureus*—An Antibiotic Enters Obsolescence

Stan Deresinski

Clin Infect Dis 2007; 44 (15 Junio)

Limitations of Vancomycin in the Management of Resistant Staphylococcal Infections

Marin H. Kollef

Clin Infect Dis 2007; 45; S191

DR. FELIU
PSIQUIATRA

DOCTOR ¿PUEDO
SER LE FRANCO?

SÍ; CLARO

VALE, PUES
«QUEDA INAUGURADO
ESTE PANTANO»

JÓ



gotad

High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections

Efficacy and Toxicity

Levita K. Hidayat, PharmD; Donald I. Hsu, PharmD; Ryan Quist, PhD;
Kimberly A. Shriner, MD; Annie Wong-Beringer, PharmD

Arch Intern Med. 2006;166:2138-2144

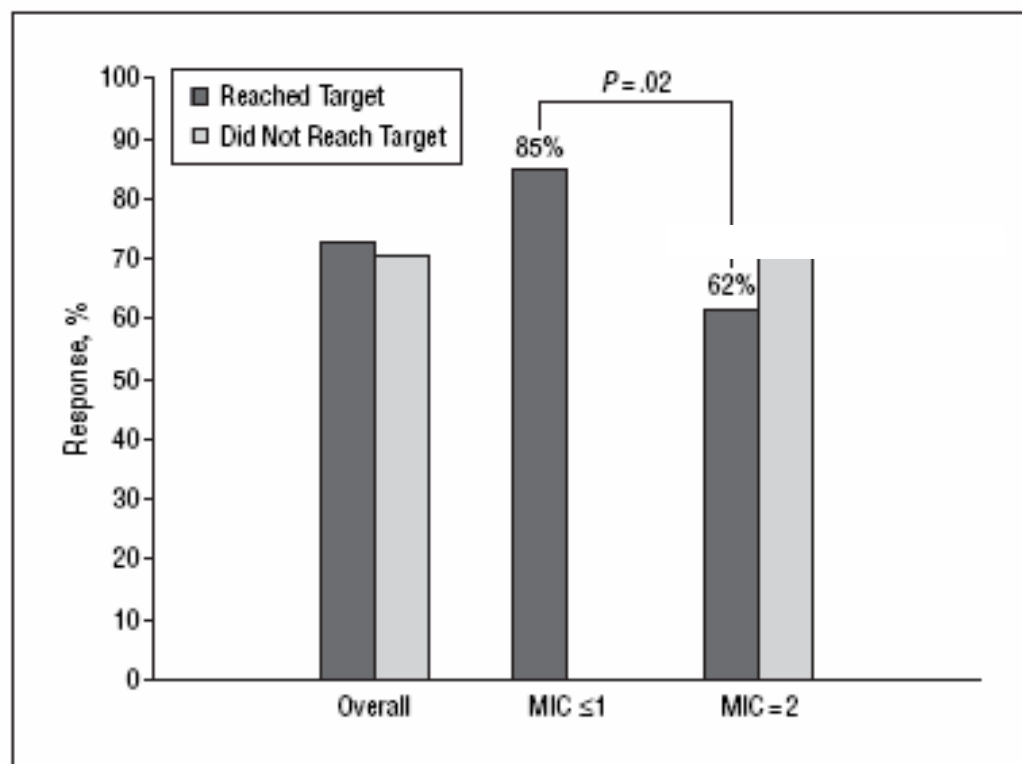


Figure 2. Final response based on target trough achievement. Evaluation was based on 86 patients (9 patients were excluded because of change in therapy from vancomycin hydrochloride). MIC indicates minimum inhibitory concentration.

- Dosis elevadas de vancomicina ($\rightarrow$ valle ≥ 15 mg/L) se asocian con aumento de la nefrotoxicidad
 - Hidayat, Arch Intern Med 2006; 166: 2138-44
 - Lodise et al, AAC 2008; 52: 1330-6

Soluciones



Soluciones

- Prevención de las infecciones por SARM
 - Control de la transmisión (cultivos de cribado, aislamiento de contacto, descolonización, limpieza...)
 - Protocolos de prevención de infecciones relacionadas con catéteres vasculares, cirugía, neumonía...
- Tratamiento de las infecciones
 - Manejo clínico adecuado
 - Nuevas (o viejas) alternativas terapéuticas

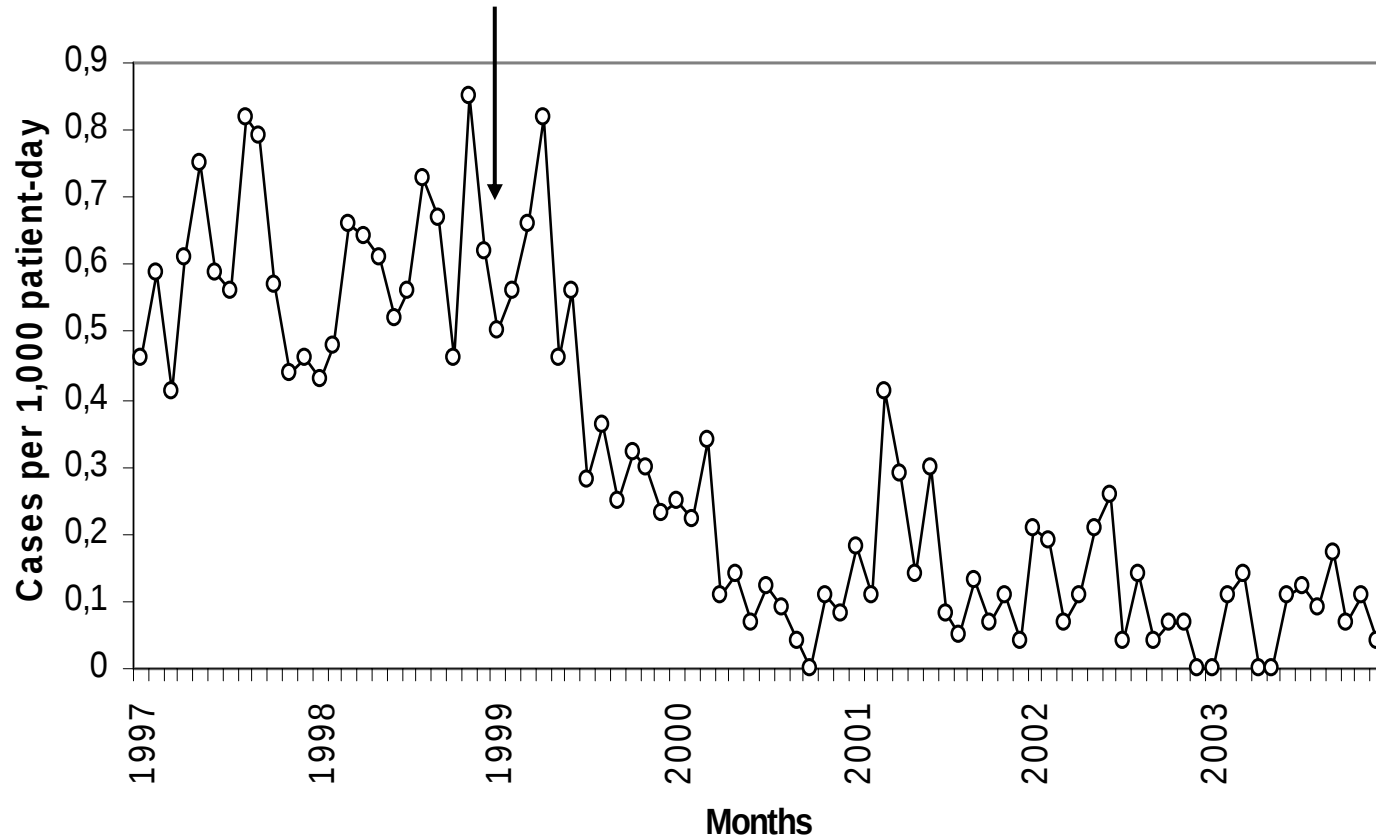
Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH

Jesús Rodríguez-Baño^a, Cornelia Bischofberger^b, Francisco Álvarez-Lerma^c, Ángel Asensio^d, Teresa Delgado^e, Dolores García-Arcal^f, Lola García-Ortega^a, M.^a Jesús Hernández^g, Jesús Molina-Cabrillana^h, Carmen Pérez-Canosa^d, Miquel Pujolⁱ y Grupos de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) y de Infección en el Paciente Crítico (GEIPC) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH)

Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26: 285-98

Evolución de la incidencia de colonización/infección nosocomial por *S. aureus*

Hospital Universitario Virgen Macarena



Conclusiones

- En España, el 20-35% de *S. aureus* son SARM
- Elevado porcentaje de casos comunitarios pero relacionadas con los cuidados sanitarios
- Aparición de infecciones estrictamente comunitarias
- Disminución del grado de sensibilidad a vancomicina
- El control de SARM es una prioridad
- Se necesitan alternativas a la vancomicina para determinadas infecciones y cepas con CMI >1 mg/L.

Agradecimientos

- Hospital Universitario Virgen Macarena
A Millán
MD del Toro, J Gálvez, A Domínguez, MJ Ríos,
MA Muniain
A Pascual, E Ramírez
L García, C Lupión
- M. Angeles Domínguez (H. Bellvitge)
- Investigadores de la Red Española para la
Investigación en Patología Infecciosa
(REIPI), de GEIH, GEMARA (SEIMC) y de
SAEI/SAMPAC



