

**EPIDEMIOLOGÍA DE *Staphylococcus*
aureus RESISTENTE A LA
METICILINA EN LA COMUNIDAD**

Enrique Ruiz de Gopegui Bordes
Palma, 6 de marzo de 2.008

SITUACIÓN ACTUAL SARM (1)

SARM: reseña histórica general (1)

- **Hasta 1.940:** Alta mortalidad de la enfermedad invasora por *S. aureus* (90%).
- **1.940:** Introducción de la penicilina. La mortalidad disminuyó drásticamente.
- **1.942:** Se detectan las primeras cepas de *S. aureus* productoras de β -lactamasa.
- **1.948:** El 50% de las cepas de *S. aureus* ya eran productoras de β -lactamasa.
- **1.960:** El 80% de *S. aureus* producían β -lactamasa.

SITUACIÓN ACTUAL SARM (2)

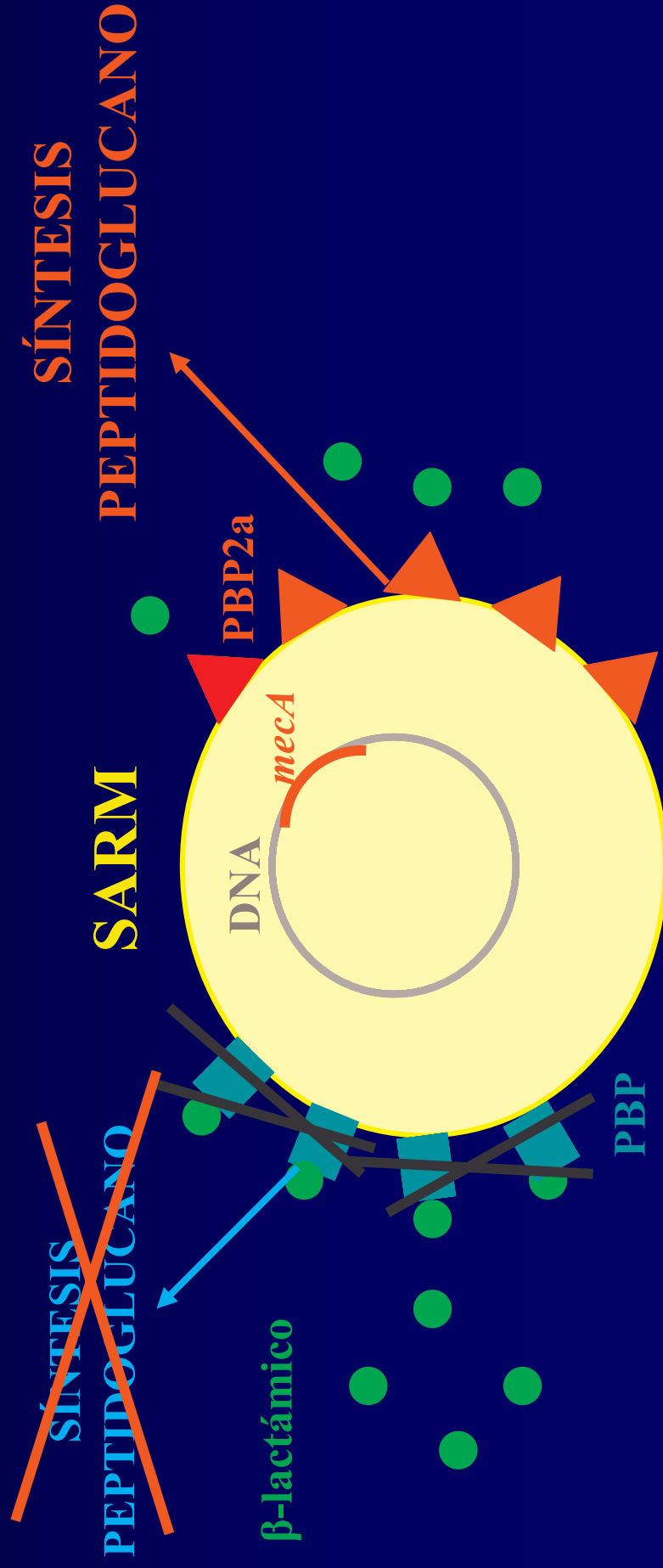
SARM: reseña histórica general (2)

- **1.959:** Se comercializa la meticilina.
- **1.961:** Inglaterra: primera cepa de SARM.
- **1.963:** Inglaterra: primer brote hospitalario por SARM.
- **1.968:** Primer SARM en EE.UU. (Boston) y Australia.
- **1.971:** La prevalencia de SARM alcanza un 5%.
- **1.981:** Se detecta la primera cepa epidémica (EMRSA-1), en Gran Bretaña.
- **1.981-2.008:** SARM se convierte en uno de los principales patógenos nosocomiales.

SITUACIÓN ACTUAL SARM (3)

Mecanismo resistencia a meticilina (1)

- Mediante la adquisición del gen *mecA*, que codifica la proteína PBP2a, con muy baja afinidad para todos los β -lactámicos.



SITUACIÓN ACTUAL SARM (4)

Resistencia a la meticilina (2)

- El gen *mecA* forma parte de un elemento genético mayor móvil: el casete cromosómico estafilocócico *mec* (*SCCmec*).
- Existen 5 tipos descritos de *SCCmec*:

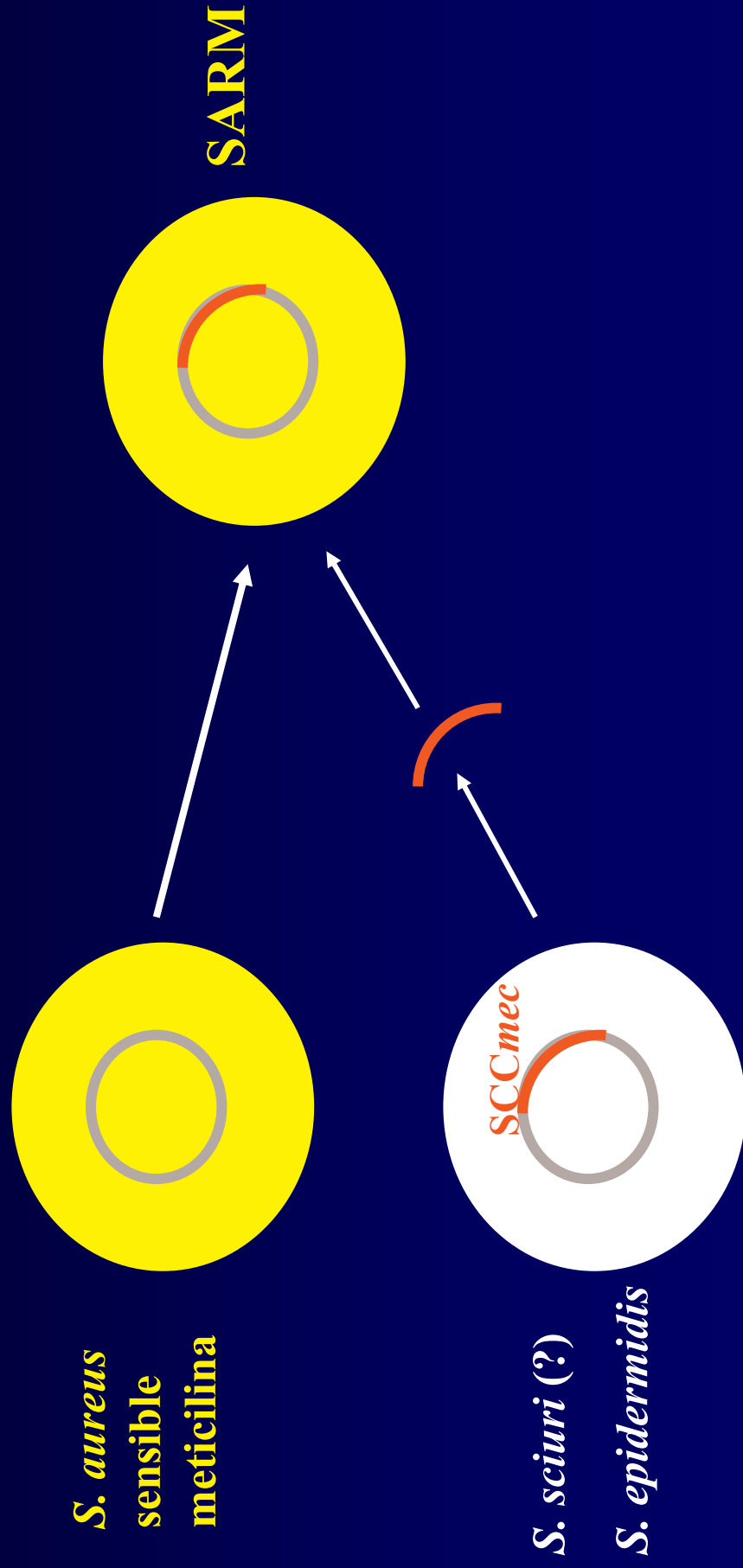
<i>SCCmec</i> (tipo)	Tamaño (kb)
I	34
II	53
III	67
IV	20
V	28

Diagram illustrating the classification of SARM types based on SCCmec type and size:

- SARM hospitalarios (Types I, II, III)
- SARM comunitarios (Types IV, V)

SITUACIÓN ACTUAL SARM (5)

Origen del primer SARM



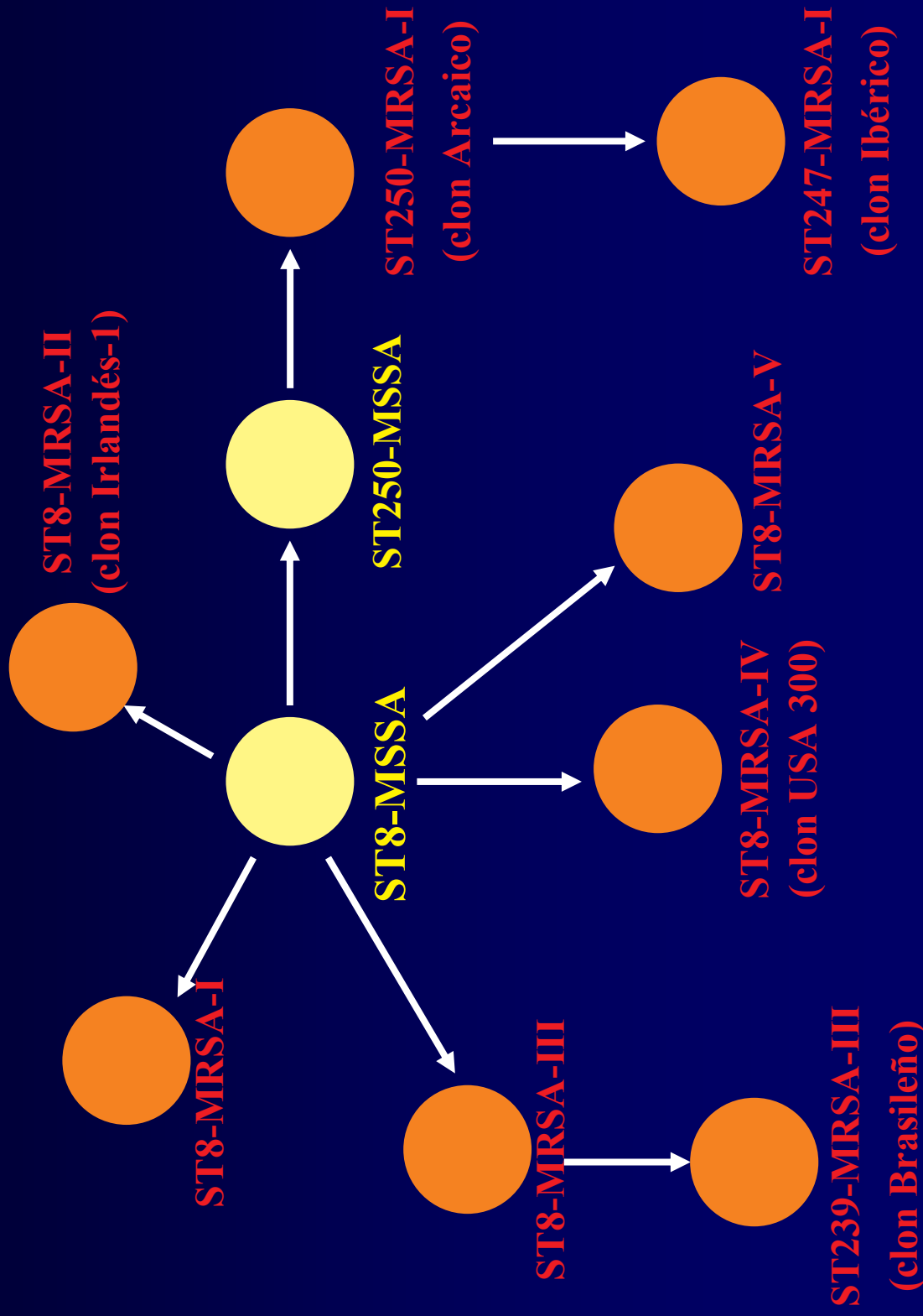
SITUACIÓN ACTUAL SARM (6)

SARM: clones pandémicos

- Clon Ibérico (ST247-MRSA-I).
- Clon Nueva York-Japón (ST5-MRSA-II).
- Clon Brasileño/Húngaro (ST239-MRSA-III).
- Clon Berlín (ST45-MRSA-IV).
- Clon Pediátrico (ST5-MRSA-IV).
- Clon **EMRSA-15** (ST22-MRSA-IV).
- Clon EMRSA-16 (ST36-MRSA-II).

SITUACIÓN ACTUAL SARM (7)

Origen de los clones SARM

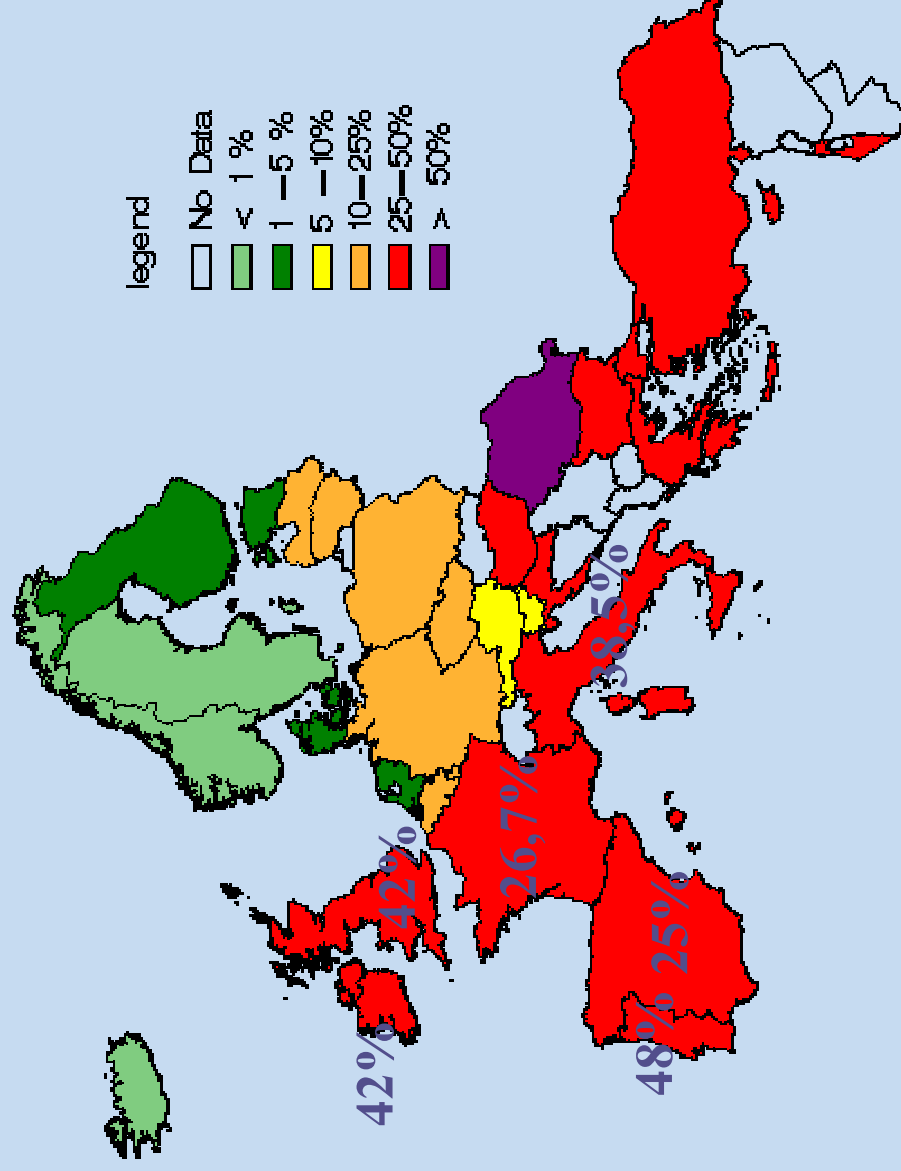


SITUACIÓN ACTUAL SARM (8)

SARM: epidemiología actual

Proportion of MRSA isolates in participating countries in 2006

(c) EARSS

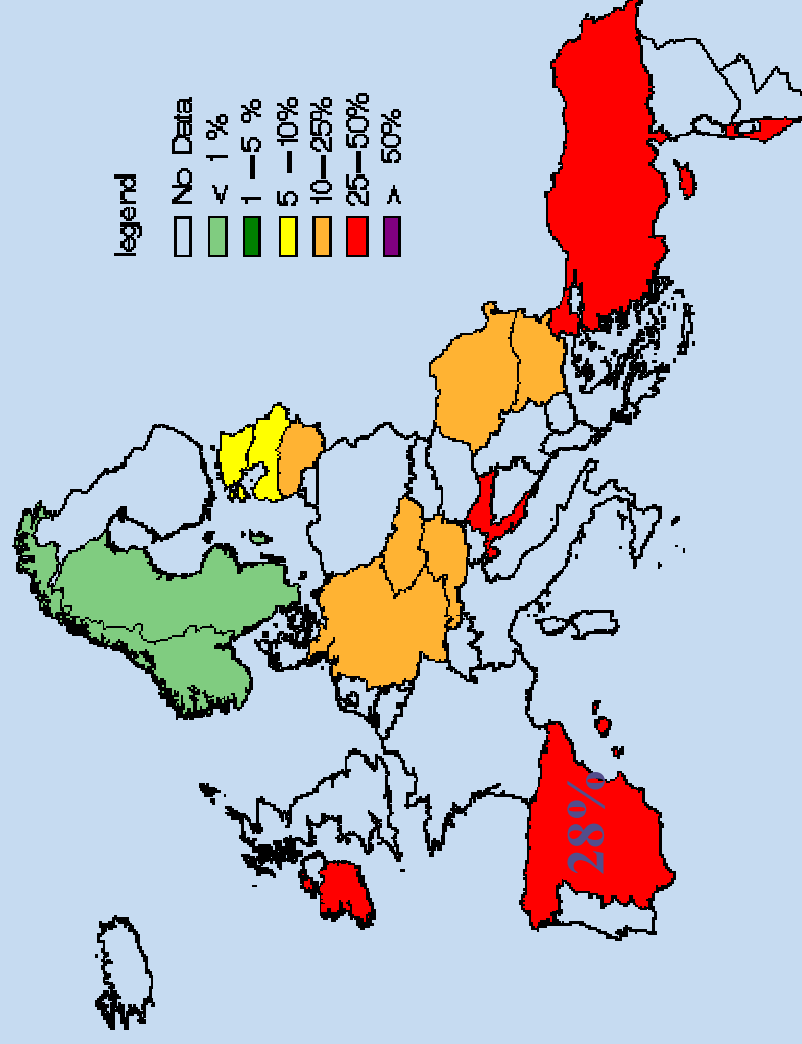


Fuente: EARSS, 2006

SITUACIÓN ACTUAL SARM (9)

SARM: epidemiología actual

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



Fuente: EARSS, 2007

SITUACIÓN ACTUAL SARM (10)

SARM en España (1)

- **1.977-1.979:** Primer brote de SARM en un hospital de San Sebastián.
- **1.986:** La prevalencia de SARM, respecto al total de *S. aureus*, era del 1,5%.
- **1.989:** Se detectaron brotes por SARM en hospitales de Madrid, Barcelona y Valencia.
- La mayoría de brotes estaban producidos por el **clon Ibérico** (R a múltiples antibióticos). Se diseminó a Portugal, Escocia, Italia, Bélgica, Alemania y Nueva York.

SITUACIÓN ACTUAL SARM (11)

SARM en España (2)

- **1.989-1.995:** Predominio del clon Ibérico.
- **1.996:** El clon Ibérico es progresivamente sustituido por otros clones de SARM sensibles a más antibióticos.
- **2.002:** Prevalencia SARM / *S. aureus*: 31%.
- **2.006:** Prevalencia SARM / *S. aureus*: 29%.

SITUACIÓN ACTUAL SARM (12)

SARM en España (3)

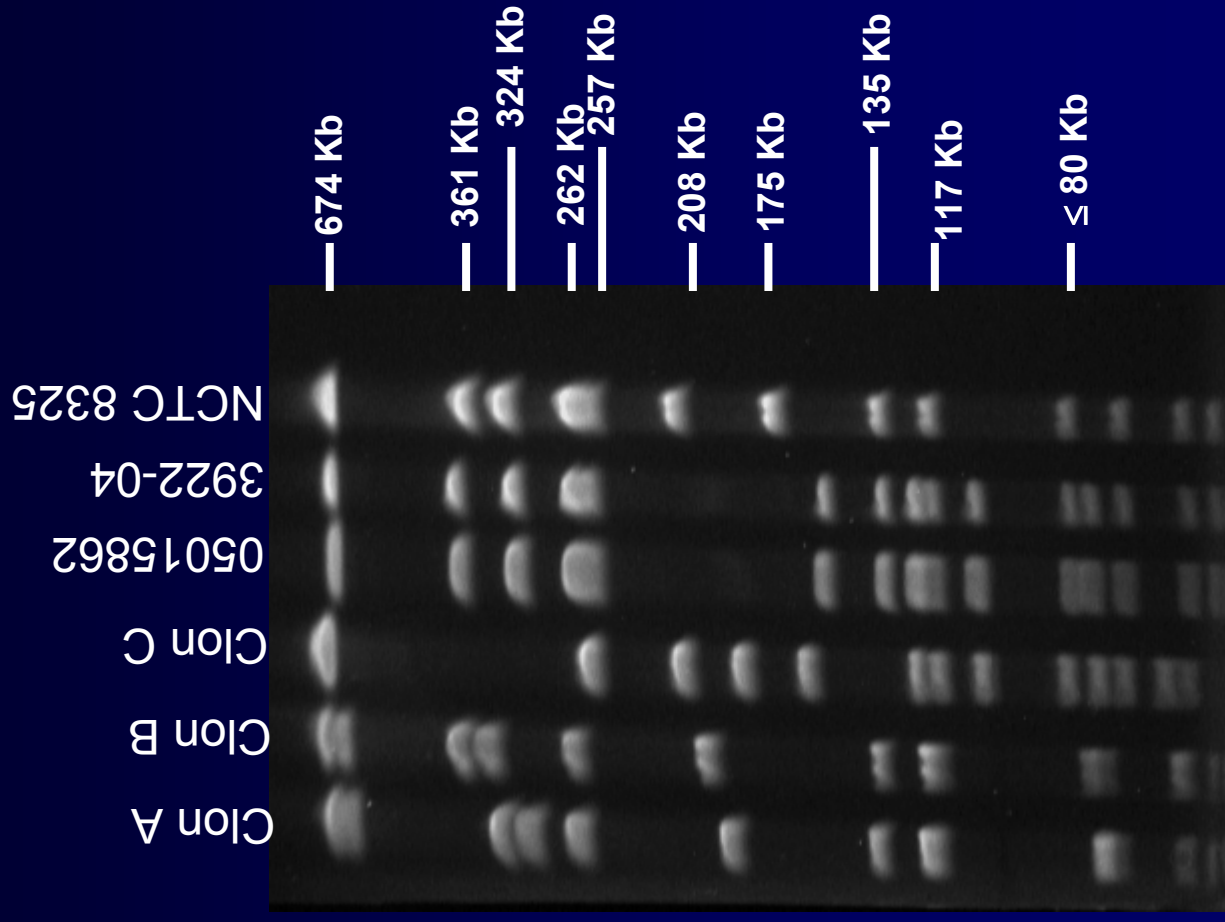
- Estudio REIPI (junio 2.003):
- 64 hospitales españoles remitieron las cepas de SARM a un centro de referencia.
- El 73% de las cepas se agruparon (mediante ECP) en 2 clones: P y Q.
- Ambos clones fueron el ST125-MRSA-IV, detectado por 1ª vez en 1.996.
- Único hospital con el clon EMRSA-15: HUSD.

SITUACIÓN ACTUAL SARM (13)

SARM en Mallorca (1)

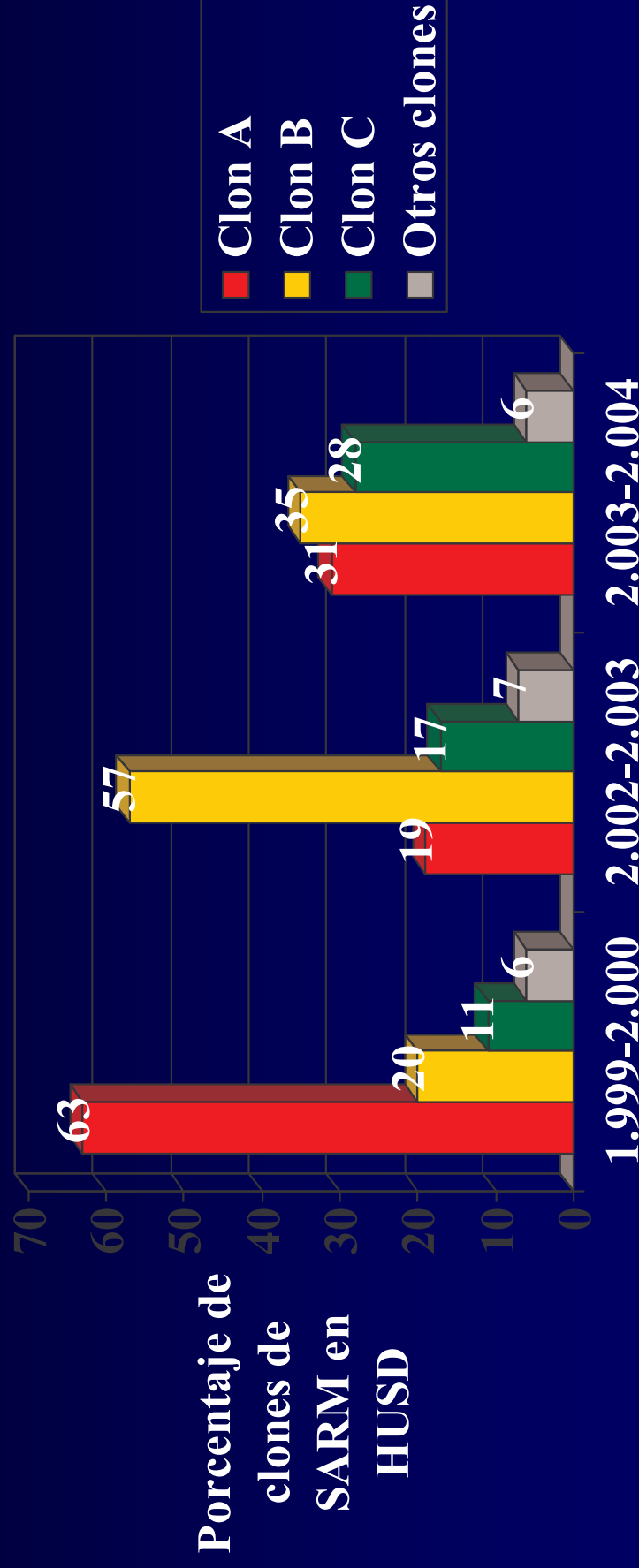
- **1.999:** Primer brote de SARM en el Hospital Son Dureta, seguido de una endemia moderada.
- Se han detectado 3 clones predominantes (94% de los clones de SARM en Mallorca):
 - Clon A (34%) → similar clon P.
 - Clon B (28%) → similar clon Q.
 - Clon C (32%) → EMRSA-15.
- Prevalencia SARM / *S. aureus*: **32%** (año 2.007).

SARM en Mallorca (2)



SITUACIÓN ACTUAL SARM (14)

SARM en Mallorca (3): Son Dureta



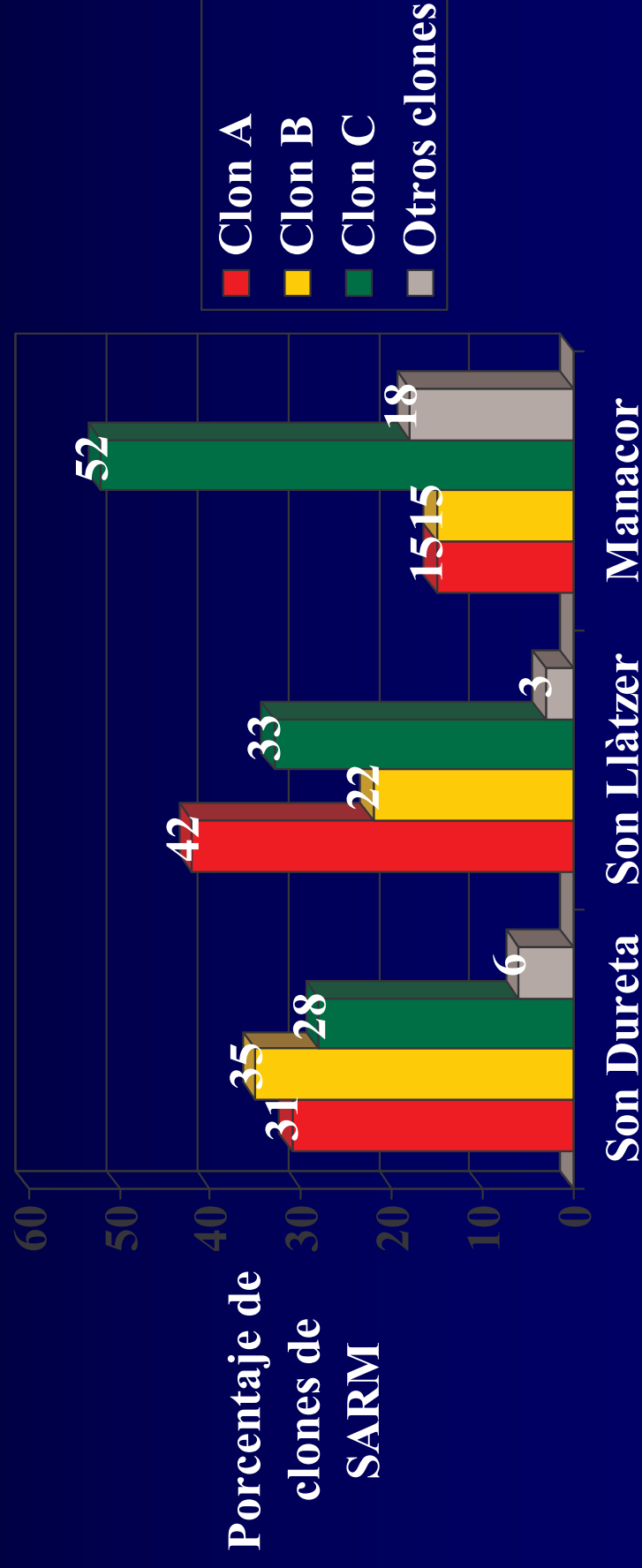
M.I. Galmés, M.A. Domínguez.

E. Ruiz de Gopegui, A. Oliver.

E. Alcoceba, A. Mena, M.C. Pérez, A. Oliver.

SITUACIÓN ACTUAL SARM (15)

SARM en Mallorca (4): 2.003-2.004

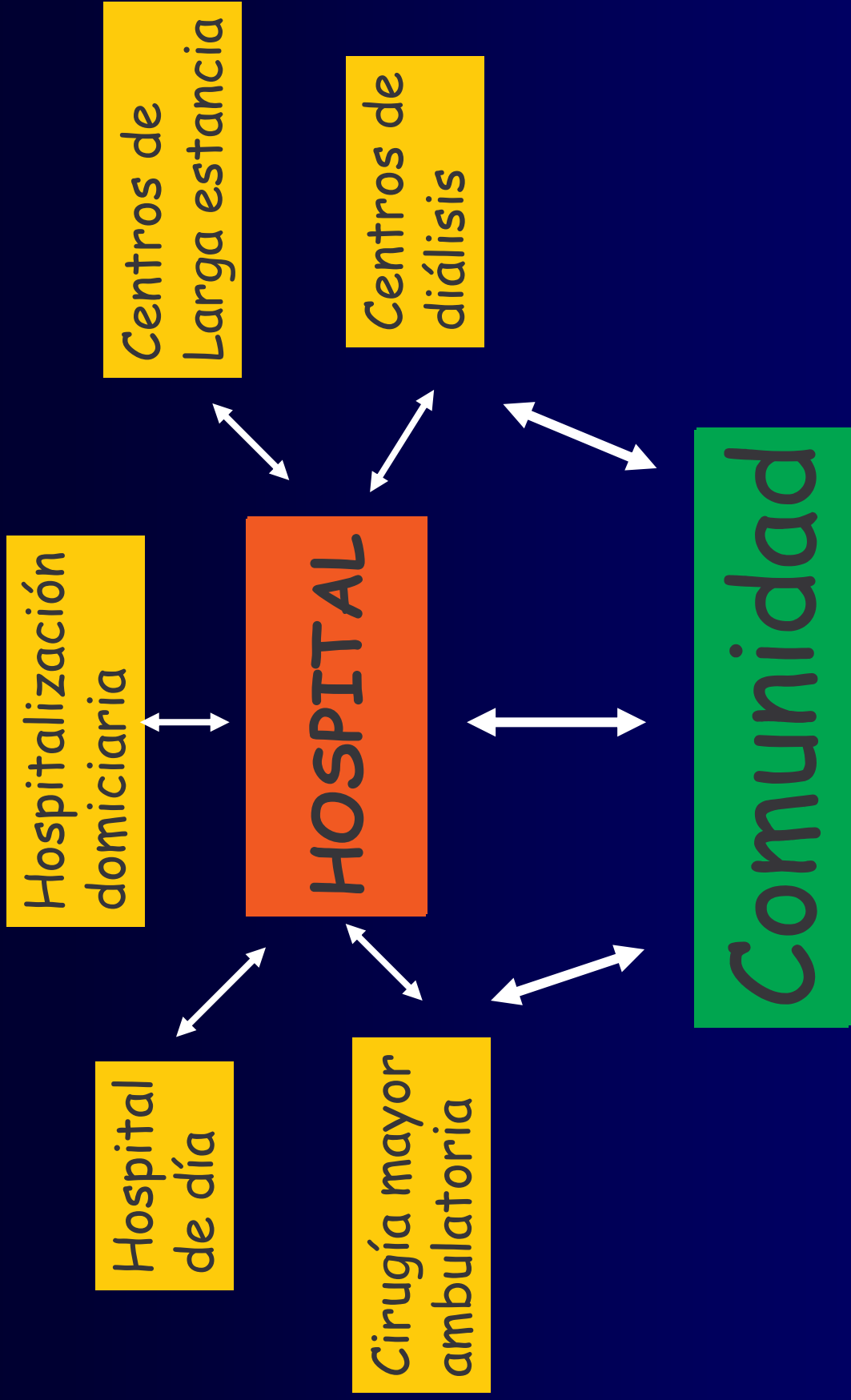


SITUACIÓN ACTUAL SARM (16)

SARM en Mallorca (5)

- **PECULIARIDADES:**

1. La epidemia de SARM en Mallorca comenzó **10 años más tarde** que en la Península (1.999).
2. **No** se ha detectado el **clon Ibérico**.
3. Uno de los tres clones más frecuentes en Mallorca es el **EMRSA-15** (clon C), apenas detectado en la España peninsular.



Clasificación epidemiológica de SARM

1. SARM asociados a los cuidados sanitarios.

- **Infección nosocomial** (SARM detectados en pacientes que están ingresados ≥ 48 h).
- **Antecedente** de: hospitalización, cirugía, diálisis, o residencia geriátrica en el **último año**.
- Presencia de un **dispositivo intravascular**.
- **Historia previa** de SARM.

2. SARM comunitarios.

- Pacientes no ingresados y **sin relación** con la asistencia sanitaria.

SARM CUIDADOS SANITARIOS (1)

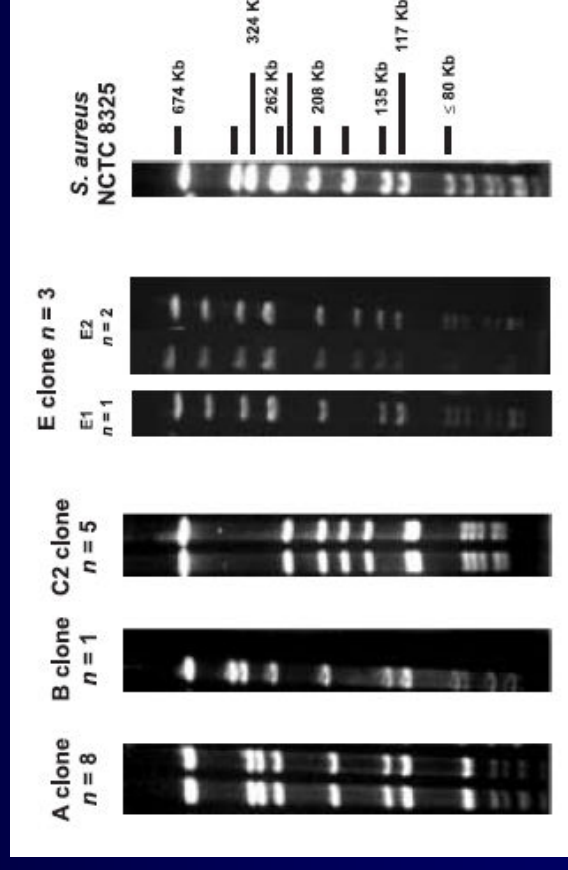
- La Residencia mixta de Pensionistas Bonanova es el mayor centro geriátrico de Mallorca con 552 camas (252 plazas para residentes válidos y 300 para asistidos).



SARM CUIDADOS SANITARIOS (2)

Residencia Bonanova (2)

- Enero 2.000-junio 2.002:
- 17 residentes tenían SARM en úlceras.
- Se detectaron 4 clones, idénticos a los del HUSD.
- 5 de los 17 pacientes habían ingresado en HUSD a partir de 1.999.



Ruiz de Gopegui, *et al.*
Clin Microb Infect 2004.

SARM CUIDADOS SANITARIOS (3)

Residencia Bonanova (3)

- **Octubre 2.005:**
 - 8% de los residentes eran portadores nasales de SARM (37 de 465 residentes) y 11% de SASM.
 - Dos únicos clones:
 - Clon C (70%)
 - Clon A (30%)
- Idénticos a 2 de los 3 clones mayoritarios del HUSD.**

SARM CUIDADOS SANITARIOS (4)

Factores de riesgo de colonización

Variable	<i>p</i>
Ingreso hospital (<5 años)	0,03
Enfermedad vascular	<0,01
EPOC	<0,01
Enfermedad renal	0,03
Neoplasia sólida	0,03
ATB previos (<1 mes)	<0,001

SARM COMUNITARIO

SARM COMUNITARIO (1)

Reseña histórica (1)

- **1.982:** Brote de SARM en Detroit.
 - En UDVP, relativamente jóvenes (45 años), con ingesta previa de antibiótico.
 - No factores de riesgo para SARM-ACS.
 - La cepa era idéntica a otra detectada en Japón en 1.981 (ST74-MRSA-IV).

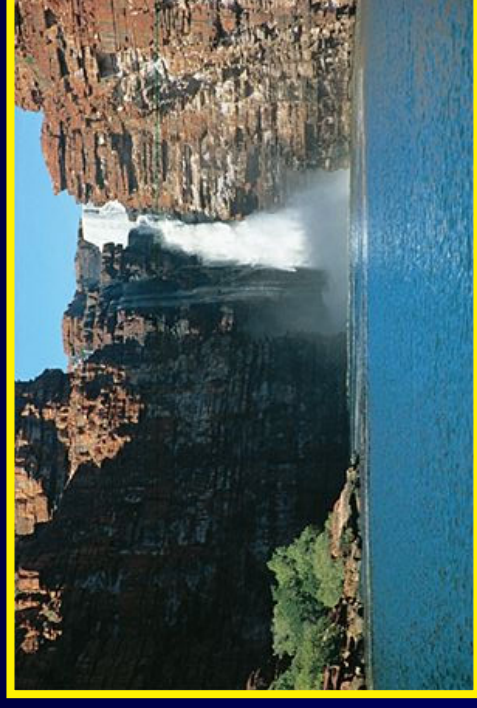


- Pero era LPV -

SARM COMUNITARIO (2)

Reseña histórica (2)

- Principios de los 90, en el oeste de Australia:
- Detección de SARM en indígenas de poblaciones remotas.
- Sensible a muchos ATBs.
- Varios clones: WA-5 (ST8-MRSA-IV), WA-1 (ST1-MRSA-IV).
- Algunas **LPV+**.



SARM COMUNITARIO (3)

Reseña histórica (3)

- 1.992, en Nueva Zelanda (Auckland):
- Detección de SARM en personas que procedían de Samoa occidental.
- Sensible a muchos ATBs.
- Clon: ST30-MRSA-IV. **LPV+**.
- Posteriormente, se extendió por el este de Australia.



SARM COMUNITARIO (4)

Reseña histórica (4)

- 1.997-1.999: 4 niños, infectados por SARM, murieron en Minnesota y Dakota del Norte.
 - Sensible a muchos ATBs.
 - No ingresos previos.
 - Clon: USA 400 (ST1-MRSA-IV). Era LPV +.



- Este clon se encontró después en indios y niños de guarderías.

SARM COMUNITARIO (5)

Reseña histórica (5)



- **1.999-2.000:** Brote de SARM en una cárcel de Mississippi.
 - Infecciones de piel y partes blandas (en 31 presos)
 - Sensible a muchos ATBs.
 - Clon: **USA 300** (ST8-MRSA-IV). Era **LPV+**.

- **A partir del 2.001:** este clon se encontró en otras cárceles, en niños, deportistas, reclutas militares y homosexuales; en varios estados.

SARM COMUNITARIO (6)

Reseña histórica (6)

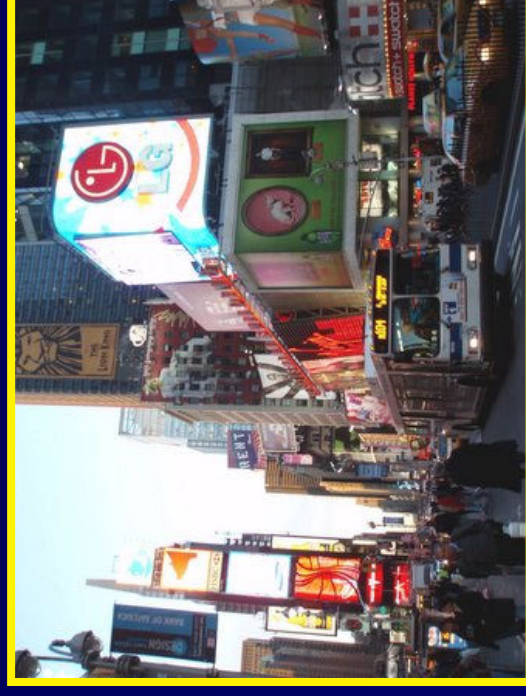
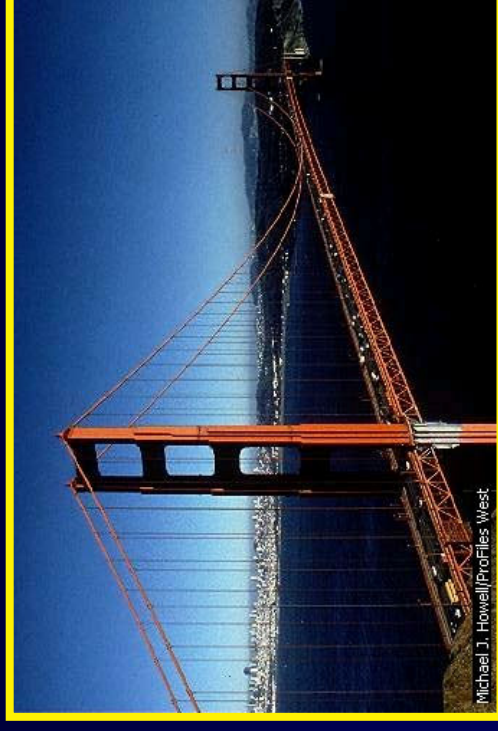
- 1.999: Aparición en Nantes del **clon Europeo** (ST80-MRSA-IV).
 - Resistente a tetraciclina, kanamicina y ácido fusídico.
 - **LPV +.**
 - SARM comunitario más frecuente en: Suiza, Alemania, Reino Unido, Dinamarca, Holanda...



SARM COMUNITARIO (7)

Reseña histórica (7)

- **2.001:** Detección en hospitales de San Francisco de los clones USA 300 y USA 400.
- **2.002:** Brote nosocomial por USA 400 en 8 puérparas de un hospital de Nueva York.



SARM COMUNITARIO (8)

Reseña histórica (8)

- **2.003:** Diseminación de los clones ST8 (USA300), ST1 (USA 400) y ST30 en varios continentes.
- **2.003:** Se detectan los primeros aislados de SARM comunitarios en España, la gran mayoría relacionados con el **clon USA 300 (ST8)**. Principalmente en pacientes de Ecuador.

SARM COMUNITARIO (9)

Problema emergente en España

- **2.002:** Estudio de prevalencia en 134 cepas de SARM de 143 hospitales: **ningún caso** (Cuevas *et al.* CMI 2007;13:250).
- **2.003:** Primeras cepas de SARM comunitario.
- **2.006-2.008:** Varios *abstracts* en congresos notificando casos de SARM comunitarios.

SARM COMUNITARIO (10)

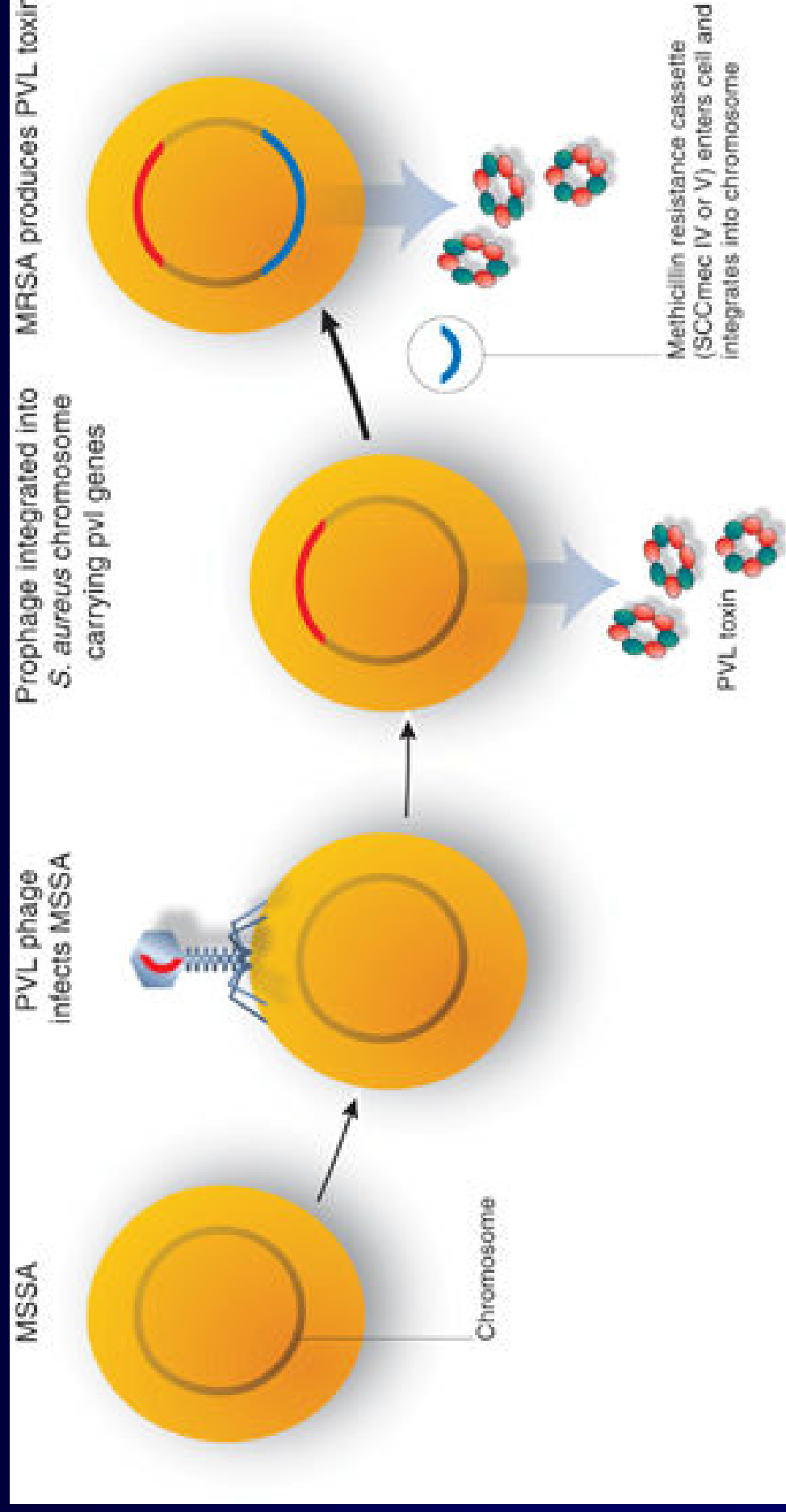
Patógeno emergente en HUSD:

- Sensibilidad al ciprofloxacino en aislados de SARM en HUSD:

2.003	2.004	2.005	2.006	2.007
2%	1,2%	0,9%	3,4%	11,2%

SARM COMUNITARIO (11)

Origen de SARM comunitario



SARM COMUNITARIO (12)

Factores de virulencia

- **Leucocidina de Panton-Valentine.**
 - Produce lisis de los PMN, con una activación de la cascada inflamatoria.
 - Resultados conflictivos en varios modelos animales y en neutrófilos humanos.
- **Péptidos** que lisan los neutrófilos (PSMs).
- **ACME** (elemento móvil catabólico de arginina).
 - Permite la supervivencia de *S. aureus* a pH bajo.

SARM COMUNITARIO (13)

Factores de riesgo (1)

- **Etnicidad:**
 - Nativos de Alaska y Canadá.
 - Indios americanos.
 - Aborígenes polinesios (Australia, Hawaii).
 - Ecuador (en España).
- Deportes de contacto.
- UDVP.



SARM COMUNITARIO (14)

Factores de riesgo (2)

- **Pacientes pediátricos.**
- **Encarcelados (prisiones).**
- **Reclutas militares.**
- **Homosexuales.**
- **Consumo previo de antibióticos.**
- **Viajar a Mallorca (!!) (Helgason, et al. *J Clin Microbiol* 2008 Feb;46(2):832-3).**

SARM COMUNITARIO (15)

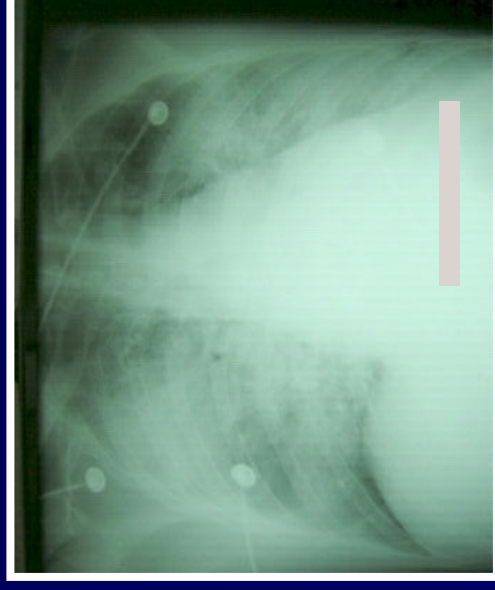
Clínica

- Infecciones de piel y partes blandas.
 - Forúnculos, carbunco y abscesos.
 - Lesiones necróticas.
 - Se confunden con “picaduras de araña”.



- Neumonías necrosantes.

- Endocarditis, osteomielitis, mediastinitis, etc.



SARM COMUNITARIO (16)

Características microbiológicas (1)

- Clásicamente, las cepas de **SARM comunitario** presentan estas 4 características:

1. Resistencia exclusiva a los β -lactámicos.
2. Llevar el casete *SCC_{mec}* tipo IV ó V.
3. Contener los genes *lukF-PV* y *lukS-PV* que codifican la toxina LPV.
4. Poseer patrones genotípicos diferenciados.

SARM COMUNITARIO (17)

Características microbiológicas (2)

1. Resistencia exclusiva a β -lactámicos. **PERO:**

- El clon USA 300 presenta una elevada resistencia a macrólidos.
- El clon Europeo ST80 es resistente a tetraciclina, kanamicina y a ácido fusídico.
- La resistencia a otros antimicrobianos se ha descrito con una cierta frecuencia.



SARM COMUNITARIO (18)

Características microbiológicas (3)

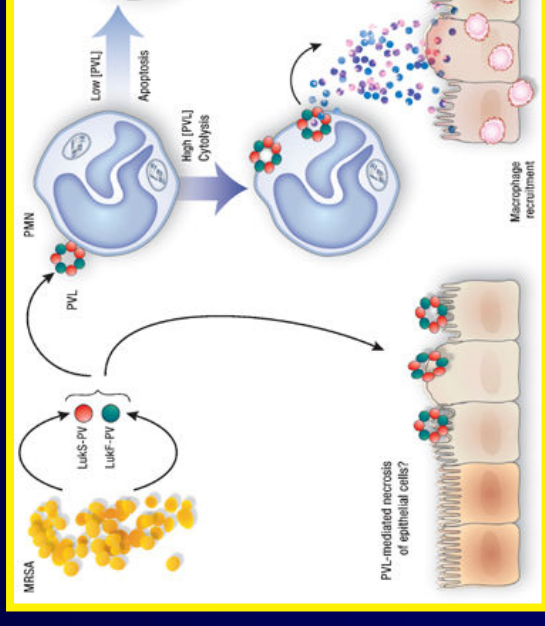
2. Poseer el SCCmec tipo IV (ó V):

- La gran mayoría de los aislados de SARM hospitalarios de España, desde 1.996, llevan también el SCCmec tipo IV.
- O sea: el SCCmec tipo IV se encuentra tanto en los aislados de SARM comunitarios como en la mayoría de los SARM-ACS.

SARM COMUNITARIO (19)

Características microbiológicas (4)

3. Presencia de los genes *lpv*:
 - En la gran mayoría de las cepas de SARM comunitario se detectan los genes productores de LPV.
 - Pero estos genes también se encuentran en el 5-10% de las cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina.



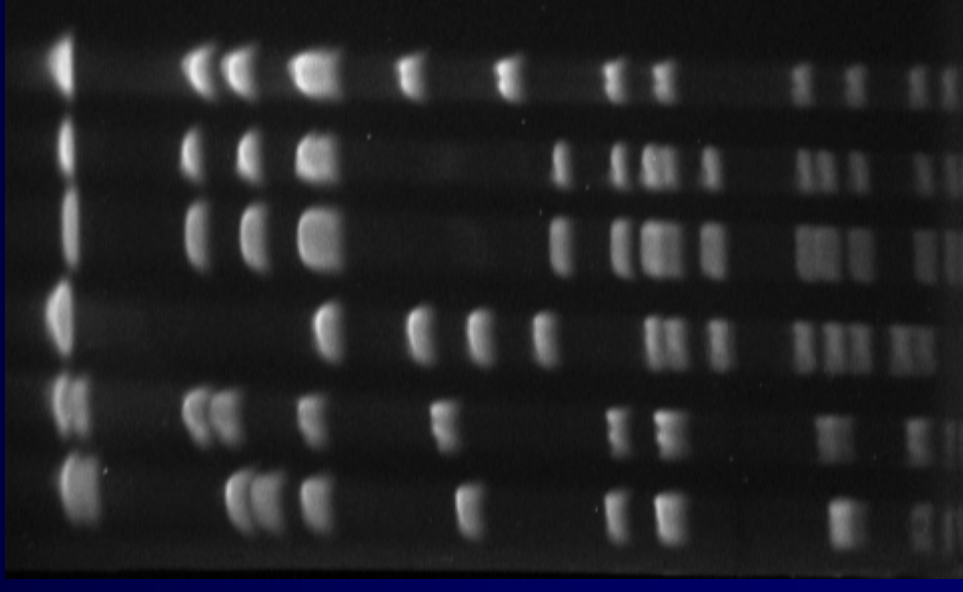
SARM COMUNITARIO (20)

Características microbiológicas (5)

4. Patrones genotípicos diferenciados:

- Las cepas de SARM-ACS presentan diferentes genotipos que los comunitarios.
- Pero: muchos aislados de SARM comunitarios se detectan también en pacientes ingresados.
- Con lo que el término **“comunitario”** de cada vez es más borroso, confuso.

Clon A
Clon B
Clon C
05015862
3922-04
NCTC 8325



SARM COMUNITARIO (21)

	SARM-ACS	SARM-CO
Pacientes	Más edad, comorbilidad	Más jóvenes, sanos
Epidemiología	Relación con la asistencia sanit.	Comunitario
Resistencia a no β -lactámicos	Frecuente	Infrecuente
Clon	Nosocomiales	USA 300, otros
SCC mec	I-III	IV-V
Toxina LPV	No	Sí

SARM COMUNITARIO (22)

	SARM-ACS	SARM-CO
Pacientes	Más edad, comorbilidad	Progresivamente, pacientes con comorbilidad y nosocomiales
Epidemiología	Relación con la asistencia sanitaria	
Resistencia a no β -lactámicos	Frecuente	Incremento de resistencia
Clon	Los clones de SARM  CO se detectan cada vez más en ingresados	USA 300, otros
SCCmec	Tipo IV: el más frecuente en las cepas hospitalarias españolas	IV-V
Toxina LPV	No	Sí



never.

“Relax – MRSA will get you before the Asian Flu.”

MUCHAS GRACIAS