

# *STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA: EVOLUCIÓN Y SU IMPACTO EN LA SALUD GLOBAL*

POR LA ACADÉMICA DE NÚMERO

ILMA. SRA. D<sup>a</sup>. CARMEN TORRES MANRIQUE

DISCURSO LEÍDO EN LA SOLEMNE APERTURA DEL CURSO  
DE LA ACADEMIA DE FARMACIA «REINO DE ARAGÓN»

EL DÍA 11 DE FEBRERO DE 2025

PRECEDIDO DE LA MEMORIA REGLAMENTARIA  
DEL SECRETARIO Y ACADÉMICO DE NÚMERO

ILMO. SR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS

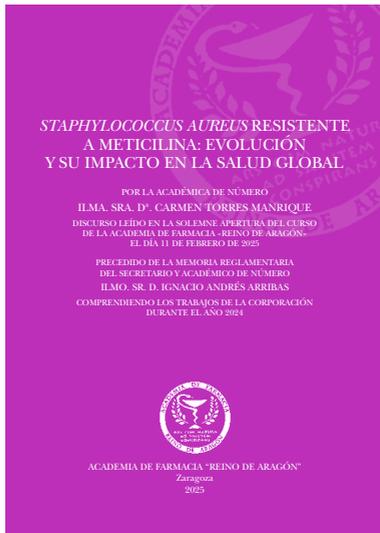
COMPRENDIENDO LOS TRABAJOS DE LA CORPORACIÓN  
DURANTE EL AÑO 2024



ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”

Zaragoza

2025



*Edita:*

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

*Distribuye:*

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

*Imprime:*

Cometa, S.A.  
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

*Depósito Legal:*

Z. 244-2025

# Sumario

<i>Composición de la Academia</i> .....	5
<i>Memoria reglamentaria del curso 2023</i>	
Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas .....	9
<i>Discurso de inauguración</i>	
Ilma. Sra. D <sup>a</sup> . Carmen Torres Manrique .....	15
<b>STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA: EVOLUCIÓN Y SU IMPACTO EN LA SALUD GLOBAL</b> .....	19
<b>CONCLUSIONES</b> .....	39
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	39
<b>REFERENCIAS CITADAS</b> .....	40



*Composición de la Academia*  
*Relación de académicos*



## **ACADÉMICOS FUNDADORES**

Excmo. Sr. D. Manuel José López Pérez  
Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón  
Ilmo. Sr. D. Acisclo Pérez Martos

## **JUNTA DIRECTIVA:**

Presidente: Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.  
Vicepresidente: Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García.  
Secretario: Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas.  
Vicesecretario: Ilmo. Sr. D. Pedro Roncalés Rabinal.  
Tesorera: Ilma. Sra. Doña M<sup>a</sup> del Tránsito Salvador Gómez.  
Vicetesorero: Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya.

## **Residencia:**

Avda. Tenor Fleta, 57 C. 1<sup>a</sup> Planta.  
50008-ZARAGOZA.  
Teléfono 976481414, Fax: 976 481418.  
E-mail: [afra@academiadefarmaciadearagon.es](mailto:afra@academiadefarmaciadearagon.es).  
Página web: [www.academiadefarmaciadearagon.es](http://www.academiadefarmaciadearagon.es).

## **Académicos de Número**

Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón.  
Ilmo. Sr. D. Julio Montoya Villarroya.  
Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas.  
Ilmo. Sr. D. Pedro Roncalés Rabinal.  
Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García.  
Ilmo. Sr. D. Fausto García Hegardt.  
Ilma. Sra. Doña Carmen Torres Manrique.  
Excma. Sra. Doña María del Carmen Francés Causapé.  
Ilma. Sra. Doña María del Tránsito Salvador Gómez.  
Ilmo. Sr. D. Manuel Gómez Barrera.  
Ilma. Sra. Doña María Reyes Abad Sazatornil.  
Ilma. Sra. Doña María Luisa Bernal Ruiz.  
Ilmo. Sr. D. Daniel Tabuenca Navarro.  
Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Mayo Martínez.  
Ilma. Sra. Doña Esperanza Torija Isasa.  
Ilma. Sra. Dña. Amelia Martí del Moral.  
Ilma. Sra. Dña. Cristina Seral García.

## **Académico de Número Emérito**

Ilmo. Sr. D. Acisclo Pérez Martos.

## **Académicos Correspondientes.**

Dra. Doña Ángela Idoipe Tomás.  
Dra. Doña Herminia Navarro Aznárez.

Dra. Doña Daría Bermejo Ramos.  
Dra. Doña Francisca Muñoz Espílez.  
Dr. D. Diego Marro Ramón.  
Dr. D. Benito del Castillo García.  
Dr. D. Alberto Herreros de Tejada y López Coterilla.  
Dra. Doña María Ángeles Sanz García.  
Dr. D. Vicente Vilas Sánchez.  
Dr. D. Oriol Valls Planells.  
Dr. D. José María de Jaime Lorén.  
Dr. D. José María Ventura Ferrero.  
Dr. D. Víctor López Ramos.  
Dra. Mercedes Aza Salcedo.  
Dra. Noelí Muñoz Giménez.  
Dr. Agustín García Asuero.  
Dr. Carlos Martín Montañés.  
Dra. Mar Gimeno Frontera.  
Dra. Lorena Fuentes Broto.  
D. Jesús Catalán Sesma.  
Dr. Luis Alberto Moreno Aznar.  
Dra. Loreto Sáez-Benito Suescun.  
Dra. Nuria Berenguer Torrijo.  
Dra. Ana María Mateos Lardiés.  
Dra. Carmen Palos Martín.  
Dr. Josep Antoni Tur Mari.

**Académico de Número Electo**

Dr. Víctor López Ramos.

**Académico de Honor Electo**

Dr. José María Ordovás Muñoz.  
Dr. Juan José Badimón Maestro.

**Medallas de Oro de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»**

D. Ramón Blasco Nogués.  
D. Juan Carlos Gimeno Barranco.  
D. Ramón Jordán Alva.  
Dña. Raquel García Fuentes.

*Memoria reglamentaria  
del curso 2024*

Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas

Secretario de la Academia



Excelentísimo señor Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»  
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,  
Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores académicos,  
Queridos amigos señoras y señores:

El día 13 de febrero de 2024, nos encontrábamos reunidos en la Iglesia del Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia para celebrar la Sesión Inaugural del curso 2023 de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón». El acto fue presidido por el Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón y el discurso inaugural corrió a cargo del Ilmo. Sr. Dn. Manuel Gómez Barrera

Este año de nuevo se rompe la tradición. La inauguración del curso académico se realiza en la sede del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la provincia de Zaragoza. Las condiciones de la Iglesia del Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia para celebrar la Sesión Inaugural, tanto ambientales como técnicas para poder realizar sesiones virtuales de este acto, han aconsejado que lo celebremos en este salón de actos del COFZ, que cabe recordar es también la sede de nuestra Academia, principal valedor y donde se realizan la mayoría de los actos académicos. Al Colegio deseamos mostrar nuestra máxima gratitud.

Caben destacar del año que ha concluido gratas noticias e importantes colaboraciones, que desarrollaremos a continuación, relacionadas con los miembros de la Academia. Así el nombramiento de nuestro Presidente como Académico de Honor de la Academia Iberoamericana de Farmacia y la participación activa de académicos en la exposición temporal del Museo de Ciencias Naturales de la Universidad de Zaragoza “Francisco Loscos Bernal: de la botánica a la botica”, en la realización del libro sobre “estirpes farmacéuticas aragonesas” promovido por importantes entidades farmacéuticas de Aragón y la celebración del sexto centenario del Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza, entre otras actividades.

A continuación, como Secretario de esta Academia, paso a resumir las actividades científicas y representativas celebradas durante el curso 2024, intentando cumplir con los objetivos fundacionales de la Academia.

Ante todo, es necesario destacar que esta Academia de Farmacia sigue creciendo y en el presente año se han incorporado a la misma como Académicos Correspondientes la Dra. Ana María Mateos Lardiés, la Dra. Carmen Palos Martín y el Dr.

Josep Antoni Tur Mari. Reciban nuestra cordial bienvenida y más efusiva enhorabuena. También expresamos nuestras congratulaciones por la próxima entrada del Académico de Número electo Dr. Víctor López Ramos y del Académico de Honor Excmo Sr. Dn. Juan José Badimón Maestro.

**13 de febrero de 2024.** Las actividades científicas realizadas en el año que ha vencido se iniciaron en esa fecha con la inauguración en la Iglesia del Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia de un nuevo curso de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» del año 2024. El acto se inició con la lectura de la Memoria Reglamentaria del año 2023, realizada por el Secretario de la Academia, Ilmo. Sr. D. Ignacio Andrés Arribas. El discurso Inaugural fue a cargo del Académico de Número Ilmo. Sr. D. Manuel Gómez Barrera con el título **“Impacto de las olas de calor en la mortalidad”**. El acto fue clausurado por el Excmo. Sr. Presidente de la Academia “Reino de Aragón” D. Santiago Andrés Magallón.

**13 de marzo.** La Academia de Farmacia Reino de Aragón celebró en la sede del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza la toma de posesión como académica correspondiente de la Dra. D. <sup>a</sup> Loreto Sáez-Benito Suescun. La nueva académica ingresó con el discurso **“Implantación de servicios farmacéuticos en farmacia comunitaria: de la eficacia a la efectividad clínica”**. El discurso de presentación fue realizado por el Ilmo. Sr. D. Manuel Gómez Barrera Académico de número.

**16 de abril.** La Academia de Farmacia Reino de Aragón celebró en la sede del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza la toma de posesión como académica correspondiente de la Dra. Nuria Berenguer Torrijo. La nueva académica ingresó con el discurso **“Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido (Blee): papel del farmacéutico en las políticas de antibióticos hospitalarias y comunitarias”**. Discurso de presentación a cargo del Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Mayo Académico de número.

**27 de mayo.** La Academia de Farmacia Reino de Aragón celebró la recepción como académica correspondiente de la Dra. Ana María Mateos Lardiés que leyó el discurso **“¿Impacta la dieta en la felicidad de las personas?: dieta mediterránea y bienestar subjetivo en población española”**. El acto se desarrolló en el salón de actos del Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza. Discurso de Presentación por el Ilmo. Dr. D. Acisclo Pérez Martos Académico de número emérito.

**25 de junio.** En la sede del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza discurso de Recepción Académica como Académica Correspondiente de la Dra. D<sup>a</sup> Carmen Palos Martín con la conferencia titulada: **“De la botica a la farmacia. Branding y Mercadotecnia de la farmacia Ríos Hermanos”**. Discurso de Presentación realizado por el Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón, Presidente de la Academia de Farmacia Reino de Aragón.

**22 de octubre.** En la sede del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza discurso de Recepción Académica como Académico Correspondiente del Dr. D. Josep Antoni Tur Marí con la conferencia: **“Sostenibilidad ambiental, sostenibilidad alimentaria y enfermedades no transmisibles”**. Discurso de Presentación del Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón, Presidente de la Academia de Farmacia Reino de Aragón.

**12 de noviembre.** Apertura del curso académico de las Academias en Aragón, organizada por la Real Academia de Medicina de Zaragoza. Se celebró en el Paraninfo de la Universidad de Zaragoza. Abrió el acto el Rector Magnífico, Excmo. Sr. D. José Antonio Mayoral Murillo. La lección inaugural fue impartida por el Excmo. Sr. D. Vicente Calatayud Maldonado, que versó sobre **“Neurociencia y neurotecnología”**. Finalizó el acto con la contestación del Presidente de la Real Academia de Medicina de Zaragoza, Excmo. Sr. Luis Miguel Tobajas Asensio y apertura del curso.

**17 de diciembre.** Cierre del curso académico 2023 de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” a cargo del Dr. Aquilino J. García Perea, Vocal Nacional de Alimentación del Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Tesorero de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). Impartió la conferencia: **“Calidad de vida y bienestar nutricional de la población del Reino de Aragón”**.

Queremos también realizar un resumen de los numerosos actos y reconocimientos que han recibido miembros de esta Academia, así como los actos más destacados que han asistido los integrantes de ella a lo largo del pasado año.

**El 12 de marzo:** Asistencia a la toma de posesión de la Junta de Gobierno del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza presidida por la Medalla de oro de la Academia Raquel García Fuentes.

**22 de mayo:** Asistencia al 30 aniversario del Instituto Danone en el Paraninfo, El rector José Antonio Mayoral asistió a este encuentro junto al catedrático de Unizar, Luis Alberto Moreno, expresidente del Instituto Danone y miembro de nuestra Academia.

**11 de octubre:** el Excmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón, Presidente de nuestra Academia, ingresó como Académico de Honor en la Academia Iberoamericana de Farmacia en reconocimiento a su trayectoria profesional en la sede de la Real Academia Nacional de Farmacia. El discurso de ingreso trató sobre las **“Nuevas aplicaciones de las nanopartículas en la farmacoterapia ocular”**. La contestación corrió a cargo del Presidente de la Academia Iberoamericana de Farmacia, Excmo. Sr D. Agustín García Asuero.

**3 de diciembre:** Inauguración de la exposición temporal del Museo de Ciencias Naturales de la Universidad de Zaragoza en la Sala Odón de Buen: **“Francisco Loscos Bernal: de la botánica a la botica”**. Del 3 de diciembre al 15 de febrero. Comisariada por Fernando Loscos, descendiente del botánico; Jesús Catalán, Académico de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón y Alejandro Abadía Académico de número de la Real Academia Hispánica de Historia. La exposición ha sido organizada por el Museo de Ciencias Naturales UZ y el Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social de la Universidad de Zaragoza, junto con la Dirección General de Cultura del Gobierno de Aragón y el Ayuntamiento de Zaragoza, y gracias a la colaboración de diversas empresas e instituciones como el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España, la Academia de Farmacia del Reino de Aragón, los Colegios Farmacéuticos de Huesca, Teruel y Zaragoza, los ayuntamientos de Castelserás y Samper de Calanda, el Instituto de Estudios Turolenses, la Sociedad Civil de Montes, la Fundación Ibercaja y la empresa turolense Tervalis.

**23 de diciembre:** Designación del Secretario de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón” por la Diputación Provincial de Zaragoza entre los Miembros del Comité Científico para organización de los actos del sexto centenario de la fundación del Hospital Real Nuestra Señora de Gracia.

**23 de enero:** Apertura de curso en la Real Academia Nacional de Farmacia de España destacando la concesión de la Medalla de Oro de esta Real Academia al Dr. José María Ventura, Académico de Academia de Farmacia “Reino de Aragón”

En este pasado año de 2024 el Presidente o miembros de la Academia han asistido a distintos actos de la Real Academia Nacional de Farmacia de España, Academia Iberoamericana de Farmacia y las Academias aragonesas, en especial los realizados por la Real Academia de Medicina de Zaragoza, así como de la Universidad S. Jorge y la Universidad de Zaragoza. Caben destacar la presencia del Presidente en los actos de inauguración de los cursos académicos de la Real Academia de Farmacia de Cataluña el 21 de enero de 2025, de la Real Academia Nacional de Farmacia en Madrid el 23 de enero y de varios académicos en el de la Real Academia de Medicina de Zaragoza.

A lo largo del año pasado distintos medios de comunicación y entidades públicas y científicas han pedido información científica o se han hecho eco de los actos de la Academia sobre distintos aspectos relacionados con la Farmacia.

Por último y como despedida decir que lo expuesto es la demostración que durante el curso que ha concluido la Academia ha intentado desarrollar sus funciones, cumpliendo el mandato de colaborar en el progreso, desarrollo y conocimiento de las ciencias farmacéuticas y en general de las ciencias de la salud.

Con estos ilusionantes pensamientos quiero mostrar mi deseo de volvernos a ver en las actividades del presente curso 2025 y por supuesto mí más sincero agradecimiento por la atención que han dispensado en la lectura de esta memoria.

He dicho.

*Discurso de inauguración*

Ilma. Sra. D<sup>a</sup>. Carmen Torres Manrique

Académica de número



*A mis padres  
por todo lo que me han transmitido  
y por vuestro amor incondicional*



## **STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA. EVOLUCIÓN Y SU IMPACTO EN LA SALUD GLOBAL**

En los últimos años, la preocupación por todos los problemas sanitarios emergentes y reemergentes relacionados con la resistencia a los antibióticos y las zoonosis ha ido en aumento. El enfoque “Un Mundo-Una Salud” y “Salud Global” debe guiar e impregnar los estudios sobre estas problemáticas, situadas en la intersección animal-hombre-medioambiente.

En esta lección inaugural de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón, que tengo el honor de impartir, me gustaría emprender un viaje para explorar un microorganismo bien conocido por nosotros, *Staphylococcus aureus*. Puede ser comensal-amigo, pero también un importante patógeno cuando las condiciones lo propician. Su extraordinaria plasticidad genómica le permite evolucionar y adaptarse a los diferentes hospedadores. Esta lección la dedicaré a uno de los clones de *S. aureus* resistente a la meticilina que ha emergido con fuerza en el contexto de “Un Mundo-Una Salud”, el clon CC398. A través de este recorrido, exploraremos su historia interminable en la interfaz animal-hombre, en la que nuestro grupo de investigación se ha adentrado para intentar desentrañar sus misterios.

## 1. *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*. DESDE MICROORGANISMO COMENSAL HASTA PATÓGENO OPORTUNISTA.

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo comensal presente en la piel, fosas nasales y mucosas de las personas y de los animales, pero al mismo tiempo es un importante patógeno oportunista capaz de causar una gran variedad de infecciones, desde leves, como las de piel y partes blandas, hasta infecciones severas e invasivas como la bacteriemia, entre otras. Este microorganismo puede también diseminarse a través de los alimentos o del agua contaminada y lo podemos encontrar en muy diversos nichos ecológicos.

*Staphylococcus aureus* tiene una notable capacidad para adquirir muy diversos genes relacionados con la resistencia a los antibióticos. Uno de los mecanismos de resistencia más relevantes es la resistencia a la meticilina, dando lugar a las cepas *S. aureus* resistentes a meticilina (denominadas SARM). Estas cepas se caracterizan por presentar resistencia a la mayor parte de los antibióticos beta-lactámicos, con la excepción de las cefalosporinas ceftarolina y ceftobiprol. Además, las cepas SARM con frecuencia presentan resistencia a antibióticos de otras familias de no-beta-lactámicos, lo que supone en muchas ocasiones un desafío terapéutico, especialmente cuando están implicadas en infecciones severas y en pacientes inmunocomprometidos.

En general, se considera que entre el 30 y el 40% de la población general (sin factores de riesgo) puede presentar colonización nasal por *S. aureus* (2, 8) y esta colonización puede ser persistente o esporádica. Sin embargo, existe un grupo de la población refractaria a la colonización por *S. aureus* (incluso esporádica). Hay autores que plantean la posibilidad de que sea debido a interacciones microbianas en la microbiota nasal, como la presencia de estafilococos coagulasa negativos productores de péptidos antimicrobianos que pueden inhibir el crecimiento de *S. aureus* (69). No obstante, otras causas relacionadas con las características de las células del huésped pueden también estar implicadas.

La colonización nasal se produce generalmente por cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina (denominadas SASM) y un porcentaje muy bajo (<1%) de la población lo será por cepas SARM. Como veremos más adelante, esta situación puede variar en determinados grupos de población.

*S. aureus* puede también adquirir con frecuencia genes de virulencia que incrementan su potencial patogénico. Entre estos, podemos destacar, los genes codificantes de enterotoxinas (importantes en las tox infecciones alimentarias en las que pueden estar involucrados), de exfoliatinas A y B (codificadas por los genes *eta* y *etb*, importantes en procesos como el síndrome de la piel escaldada, entre otros), de la toxina del shock tóxico (*tsst-I*), y de la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL, codificada por el gen *luk-PV*, de gran relevancia en infecciones de piel y partes blandas) (37).

## 2. TIPADO MOLECULAR DE *S. AUREUS*

Debido a la ubicuidad de este microorganismo y a su interés, tanto como comensal como patógeno oportunista, es importante comprender la distribución de

clones y su estructura poblacional en los diferentes ecosistemas en los que se puede encontrar, para analizar su evolución y los factores que pueden contribuir a la misma.

Existen diferentes métodos para realizar el tipado molecular de *S. aureus*, crucial para los estudios epidemiológicos comparativos a nivel local, regional, nacional e internacional. Caben destacar, por su relevancia epidemiológica, las siguientes dos técnicas:

- 1) Tipado *spa*: implica la secuenciación de la región polimórfica X del gen de la proteína estafilocócica A (*spa*) (35). Existen herramientas bioinformáticas que facilitan el análisis de las secuencias y de las repeticiones detectadas en este gen, permitiendo determinar el *spa*-tipo de la cepa.
- 2) Multi-locus-sequence typing (MLST): consiste en la secuenciación de fragmentos internos de 7 genes intrínsecos de *S. aureus*. La combinación alélica resultante permite determinar la secuencia tipo (ST) del microorganismo (24). Las cepas que difieren en solo uno o dos alelos, se denominan *single-locus-variant* (SLV) o *double-locus-variant* (DLV), respectivamente. Los STs, SLVs y DLVs se agrupan en lo que se denomina complejo clonal (CC).

En general existe una buena correlación entre el *spa*-tipo y el CC determinado mediante MLST. Ambas técnicas resultan de gran utilidad en los estudios epidemiológicos para poder determinar la evolución de los clones.

En los últimos años, el uso de las técnicas de secuenciación masiva de los genomas de *S. aureus* ha aportado datos muy relevantes en las comparativas epidemiológicas de aislados provenientes de diferentes nichos ecológicos. Estos estudios están permitiendo comprender cómo *S. aureus* se puede adaptar a diferentes hospedadores, e incluso cómo se producen modificaciones en dichas adaptaciones, como los saltos de especie mediante la captación o pérdida de material genético (9, 26).

### 3. MECANISMO DE RESISTENCIA A METICILINA EN *S. AUREUS*

Los antibióticos beta-lactámicos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, uniéndose a las proteínas fijadoras de penicilina (denominadas PBP) y bloqueando su acción en la síntesis de dicha pared. En la mayoría de las cepas SARM el mecanismo de resistencia a la meticilina se debe a la expresión del gen *mecA*, que codifica una PBP modificada conocida como PBP2a. Esta proteína tiene baja afinidad por los antibióticos beta-lactámicos, permitiendo que la bacteria continúe con la síntesis de la pared celular a pesar de la presencia de estos antibióticos. Aunque este es el mecanismo más frecuente, se han descrito otros mecanismos relacionados con variantes del gen *mec* (como *mecC* o *mecB*), pero estos son infrecuentes entre las cepas SARM. Los genes *mec* se encuentran integrados en el complejo cromosómico SCC*mec*, y existen diversos tipos de SCC*mec* cuya caracterización puede ser también importante en la tipificación de los aislados SARM. Los complejos SCC*mec*, además del gen *mecA* (o *mecC*), pueden también albergar

genes de resistencia a antibióticos no beta-lactámicos, e incluso genes de resistencia a metales, lo que explica y conlleva a una coexistencia y asociación de resistencias.

El origen de la resistencia a meticilina mediada por *mecA* parece encontrarse en ciertas especies de *Staphylococcus* coagulasa negativo (como *S. sciuri*) que poseen de manera intrínseca en su genoma variantes de *mecA* y que podrían haber transferido a *S. aureus* (51).

#### 4. SARM. UN PROBLEMA EN NUESTROS HOSPITALES

La importancia de SARM como microorganismo patógeno es considerable debido a los numerosos problemas terapéuticos que puede ocasionar. A nivel epidemiológico, la vigilancia de la prevalencia de SARM en hospitales es fundamental para comprender la magnitud del problema y para implementar estrategias de control y prevención.

Existen datos relativos a la frecuencia de SARM en aislamientos invasivos en distintos países europeos, que son recopilados y publicados anualmente por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC). Estos informes permiten conocer la evolución a nivel nacional y ofrecen la posibilidad de comparar la situación de un país con la de otros de su entorno. Según los datos correspondientes a 2021 (publicados en 2023), la frecuencia de SARM en España en aislamientos invasivos estaría en el rango del 10-25% (36).

#### 5. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE SARM. EMERGENCIA DE SARM-AG CC398

Durante mucho tiempo SARM se consideró fundamentalmente un patógeno nosocomial asociado al ámbito hospitalario (SARM-AH), con determinadas características específicas y linajes genéticos prevalentes en ese ámbito. Las cepas de SARM-AH solían estar asociadas con factores de riesgo, como pacientes inmunocomprometidos, intervenciones quirúrgicas, y personas de edad avanzada.

En la década de 1990 emergió otra entidad epidemiológica, denominada SARM asociado a la comunidad (SARM-AC), causando infecciones en personas jóvenes y sin factores de riesgo evidentes. Estas cepas se asocian con determinados linajes prevalentes y se caracterizan por portar con frecuencia el gen de la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL).

Más recientemente, en 2005, surgió una nueva entidad epidemiológica que se denominó SARM-asociado al ganado (SARM-AG). Se trata de cepas SARM que en su gran mayoría pertenecen al complejo clonal CC398. Las primeras cepas SARM-AG CC398 se describieron en Holanda y en Francia en ganado porcino y en granjeros de porcino (10, 66). Pero muy pronto empezaron a detectarse en distintos países europeos y posteriormente en otros continentes (68). Además, aunque el cerdo es el principal reservorio de SARM-AG-CC398, se han detectado en otros animales de producción (como es el caso de vacas, pollos, pavos, ovejas, entre otros) y

en alimentos derivados, así como también en animales de compañía y en animales silvestres (1-3, 5). Las cepas SARM-AG CC398 se detectan fundamentalmente como colonizadoras nasales en animales sanos y rara vez causando enfermedad.

Poco después de las primeras detecciones, se comenzó a documentar en la literatura científica la alta prevalencia de **SARM-AG CC398** como colonizador en personas con relación profesional con ganado porcino (como veterinarios, granjeros, sus familiares y personal de mataderos, entre otros), constituyendo un riesgo significativo para la salud pública. De este modo, se identificaron ciertas profesiones como de **riesgo** para la colonización por **SARM-AG CC398** (2, 27).

Aunque SARM-AG CC398 generalmente se encuentra como colonizador nasal de los animales y de personas, también se han descrito en la literatura casos de infección por este microorganismo. Inicialmente se trataba de infecciones leves, especialmente de piel y partes bandas (IPPB), pero también se han documentado infecciones severas, especialmente en personal del entorno porcino (21).

## 6. CARACTERÍSTICAS DE LAS CEPAS SARM-AG CC398

En 2005 se detectaron cepas de SARM que no podían ser digeridas con la enzima de restricción SmaI, utilizada en los estudios de caracterización clonal de *S. aureus* mediante electroforesis en campos pulsados (PFGE) de su DNA cromosómico. Esta peculiaridad llevó a los investigadores a sospechar que se trataba de una nueva variante de SARM diferente a las conocidas hasta entonces, y que por alguna razón carecía en su genoma de las dianas de SmaI. Posteriormente, al caracterizar estas cepas se confirmó que se trataba de un nuevo complejo clonal, totalmente diferente a los descritos hasta la fecha, al que se denominó CC398, dando así comienzo a la historia de SARM-AG CC398.

Pero, ¿qué características diferenciales presentan las cepas SARM-AG CC398? Se podrían resumir en los siguientes aspectos:

- Se adscriben a distintas secuencias tipo, siendo la más frecuente ST398, todas ellas englobadas en el complejo clonal CC398.
- Presentan determinados *spa*-tipos, siendo el más frecuente t011 seguido de t034 y t108 (especialmente en ganado porcino), aunque hay otros descritos.
- Todas las cepas SARM-CC398 son resistentes a tetraciclina (TET-R), y todas albergan el gen de resistencia *tet*(M).
- Con mucha frecuencia presentan fenotipos de multiresistencia, albergando en ocasiones genes inusuales.
- En general carecen de genes de virulencia, aunque existen algunas excepciones.
- Carecen del sistema de evasión inmune (IEC), considerado un sistema de adaptación al huésped humano.

- Pueden actuar en procesos de colonización en humanos y también, en ocasiones, ser responsables de infecciones.

¿En qué consiste el sistema IEC?

*S. aureus* es extremadamente versátil con un amplio rango de huéspedes, lo que le permite colonizar y causar infecciones en humanos y una gran variedad de animales. Su capacidad de adaptación a distintos huéspedes se debe, en gran parte, a la pérdida o adquisición de factores de virulencia, lo que le permite evolucionar en diferentes entornos.

El sistema IEC es un mecanismo clave de adaptación al huésped humano que viene definido por la combinación de una serie de 5 genes (*scn*, *chp*, *sak*, *sea* y *sep*) que en función de su presencia o ausencia determina 7 tipos IEC (A-G).

Todos los tipos IEC tienen en común la presencia del gen *scn* (codificante del inhibidor del complemento estafilocócico), que se considera el marcador de adaptación al huésped humano, y asimismo el marcador de la presencia de IEC. Por esta razón, se estudia el gen *scn* en las cepas *S. aureus*, porque su presencia/ausencia nos indica la presencia/ausencia del IEC, lo que tiene importantes implicaciones biológicas y epidemiológicas.

El sistema IEC está vehiculizado por el fago  $\phi 3$ , el cual se inserta en el gen de la hemolisina  $\beta$  (codificada en *hly*) y está presente en la mayoría de las cepas de origen humano, pero está ausente en la mayor parte de las cepas de origen animal. La inserción impide la expresión de *hly* dando lugar a modificaciones en el perfil de hemólisis de las cepas. Esta característica fenotípica permite una detección rápida de SARM-AG CC398 y diferenciación de las cepas SARM de linajes de origen humano. (39).

Las cepas SARM-AG CC398 generalmente carecen del sistema IEC, tanto las que se aíslan en los animales de producción (por ser de origen animal), como las que se aíslan colonizando o causando infecciones en humanos ya que, a pesar de encontrarse en un huésped humano, su origen sigue siendo animal.

## **7. EXPERIENCIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE LA RIOJA ONEHEALTH-UR CON EL LINAJE SARM-AG CC398**

Nuestro grupo de investigación denominado Resistencia a los Antibióticos desde el enfoque One Health (OneHealth-UR) ha sido uno de los pioneros en España en el estudio de la epidemiología y evolución de SARM-AG CC398, contribuyendo a un mejor conocimiento sobre su origen, transmisión y adaptaciones a diferentes hospedadores. Desde un enfoque One Health, hemos explorado la relación entre la salud humana, animal y ambiental para comprender mejor los mecanismos que facilitan la propagación de este clon y sus implicaciones para la salud pública. A lo largo de los años, nuestros estudios han aportado datos clave sobre su emergencia y evolución. En este capítulo, se presentan, a modo de ejemplos ilustrativos, algunos de los resultados más relevantes seleccionados por ser los más representativos, con el objetivo de explicar la trayectoria y los propósitos de

nuestra investigación, así como los hallazgos que han permitido profundizar en el conocimiento de este clon.

### **7.1. Descripción de los primeros casos clínicos por SARM-AG CC398. Hospital Royo Villanova de Zaragoza**

El grupo OneHealth-UR en colaboración con la Dra. Aspiroz del Hospital Royo Villanova de Zaragoza, identificaron y caracterizaron los primeros casos clínicos causados por cepas SARM-AG CC398 en nuestro país, que presentaban gravedad variable, desde infecciones de piel y tejidos blandos hasta casos severos en pacientes con EPOC (11, 12, 41-43). Los pacientes tenían una relación laboral directa con ganado porcino o convivían con familiares que trabajaban en granjas. Para determinar el posible origen animal de las cepas SARM CC398, se estudió también la prevalencia de animales portadores en las explotaciones relacionadas. En la mayoría de los casos, se pudo confirmar la transmisión animal-hombre al detectar en los cerdos y en los pacientes (o familiares), cepas con perfiles cromosómicos de campos pulsados altamente relacionados y otras características genéticas idénticas. En general, las cepas SARM-AG CC398 mostraron un patrón de multiresistencia y baja virulencia.

Se analizó asimismo la eficacia de realizar una descolonización nasal con mupirocina en los trabajadores de una granja de porcino, que eran portadores nasales de SARM-AG CC398, microorganismo que había causado una infección de piel en un familiar conviviente (11). Tras la descolonización con mupirocina, se realizó un seguimiento de recolonización nasal por SARM-AG CC398 durante 8 meses. Se demostró que los trabajadores con estrecho contacto con los animales de la granja rápidamente se volvían a colonizar por SARM CC398, pero esto era mucho más lento o no ocurría en los familiares de los trabajadores, cuyo contacto con la granja era escaso (44). Ello demuestra que la descolonización nasal en trabajadores de granja sanos no es eficaz, si continúan en contacto con el mismo foco de transmisión. Sin embargo, sí que es adecuado la descolonización si estos trabajadores tienen que acceder al sistema sanitario, para evitar la transmisión de estos microorganismos entre los pacientes o los trabajadores sanitarios.

### **7.2. Los cerdos sanos son un reservorio de SARM-AG CC398. ¿Cuál es la situación en España? ¿Supone un riesgo de colonización para los ganaderos de porcino?**

Los animales de ganadería intensiva, especialmente los cerdos, actúan como reservorios de cepas SARM-AG CC398. A finales de la década de los 2000, ante el aumento de casos clínicos asociados a este clon resistente, se iniciaron estudios de prevalencia y monitoreo de cerdos portadores en explotaciones ganaderas, especialmente en países centroeuropeos.

El contacto con estos animales puede facilitar la transmisión de estas cepas resistentes. Los trabajadores de granjas porcinas durante las labores de manejo de los animales, están expuestos a un riesgo significativo de colonización y, en algunos

casos, de desarrollar una infección posterior. Por ello, es fundamental estudiar la colonización de estos trabajadores.

Gracias a la colaboración con otros grupos de investigación, el grupo One-Health-UR, ha contribuido al mejor conocimiento de la situación en nuestro país, especialmente en áreas con una alta densidad de ganado porcino, como Cataluña y Aragón, regiones donde se concentra la mayor cantidad de granjas de cerdos.

Así, en un estudio llevado a cabo por el grupo del Dr. Reynaga del Hospital Universitari de Vic, situado en la comarca de Osona, y en el que hemos colaborado, se detectó una alta prevalencia de colonización nasal por SARM-AG CC398, tanto en granjeros (58%) como en los animales (46%) (55). Además, se analizó la influencia del tamaño de la explotación, observando que los trabajadores de granjas porcinas de mayor tamaño tienen una mayor probabilidad de estar colonizados en comparación con aquellos que trabajan en explotaciones de menor tamaño.

Más recientemente, en el año 2022, en colaboración con la Dra. Simón de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, hemos estudiado la prevalencia nasal de SARM-AG CC398 en cerdos y criadores de granjas en Aragón, detectando la presencia de SARM-AG CC398 en el 60% de los animales y en el 70% de los trabajadores analizados (6).

Estos resultados confirman la alta tasa de colonización nasal por SARM-AG CC398 en personas con vínculo laboral con el ganado porcino. Aunque las personas colonizadas no presenten signos de infección, pueden transmitir la bacteria resistente a familiares y otras personas en contacto cercano, lo que lo convierte en un problema para la salud pública. Además, la colonización a menudo precede el desarrollo de infecciones, lo que subraya la importancia de un monitoreo y control adecuados en personas con estrecho contacto con animales colonizados por SARM-AG CC398.

### **7.3. ¿Podemos confirmar la transmisión zoonótica de las cepas SARM-AG CC398 en el ámbito de las explotaciones ganaderas?**

Como hemos mencionado anteriormente, en los primeros casos clínicos por SARM-AG CC398 que estudiamos, los perfiles de campos pulsados de las cepas clínicas y de los cerdos nos permitieron sospechar de una transmisión animal-hombre. Actualmente, las técnicas de secuenciación masiva permiten realizar estudios de genómica comparativa y analizar la relación filogenética entre cepas de manera más precisa. Un estudio centrado en cepas de SARM aisladas de cerdos y granjeros en explotaciones ganaderas de Aragón, evaluó la relación filogenética mediante análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del genoma central. Los resultados mostraron que las cepas de SARM-AG CC398 encontradas en animales y trabajadores de la misma granja están altamente relacionadas (<10 SNP), lo que confirma la transmisión zoonótica (9). Estos hallazgos refuerzan la evidencia de que la transmisión de SARM-AG CC398 entre animales y humanos es un fenómeno real en el ámbito de las granjas, lo que subraya la necesidad de continuar investi-

gando y estableciendo medidas preventivas para controlar la propagación de estas cepas resistentes.

#### **7.4. ¿Los animales sacrificados en matadero también son un reservorio de SARM-AG CC398?**

Numerosos estudios se han centrado en conocer la colonización de los animales vivos en las granjas; sin embargo, son más escasos los que se han enfocado específicamente en el análisis de animales en mataderos. Nuestro grupo fue el primero en investigar en España la prevalencia de SARM en las fosas nasales de cerdos sacrificados en mataderos (28). Este estudio tuvo como objetivo evaluar la posible contribución de las canales como reservorio de este clon resistente. Los resultados revelaron que más de un tercio de los animales analizados eran portadores nasales de SARM, y que casi la totalidad de las cepas identificadas correspondían al linaje SARM-AG CC398 y al *spa*-tipo t011.

Estos hallazgos subrayan la importancia del control y monitoreo de las cepas de SARM-AG CC398, no solamente en los trabajadores de explotaciones ganaderas debido a su potencial de transmisión a los seres humanos, sino también en los mataderos y en los trabajadores de otros puntos de la industria porcina. Además, resaltan la posibilidad de que estas cepas se transmitan a través de la cadena alimentaria.

#### **7.5. ¿Supone un riesgo de colonización para los trabajadores de mataderos y de la industria porcina?**

El trabajo realizado por investigadores del Hospital Universitari de Vic y del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud de la Fundación Germans Trias i Pujol y coordinados por el Dr. Reynaga, y en el que hemos colaborado, tuvo como objetivo conocer la prevalencia y analizar el riesgo de ser portador nasal de SARM-AG CC398 entre los empleados de la industria porcina en las distintas etapas de la cadena de producción (54).

Los resultados muestran diferentes tasas de colonización según el lugar de trabajo, lo cual está directamente relacionado con el nivel de exposición a animales vivos. Por ejemplo, los trabajadores de granjas porcinas que tuvieron contacto directo con animales vivos presentaron una alta tasa de colonización por SARM-AG CC398 (69%). Esta tasa descendió al 34% en el caso de los transportistas de ganado vivo y se redujo aún más al 3% en los trabajadores de mataderos (con diferencias en función del lugar de trabajo, siendo mayor si se trabajaba en la zona de muerte del animal y menor en las zonas de despiece). Por otro lado, no se detectaron portadores nasales de SARM-AG CC398 entre los transportistas de carne de cerdo ni entre los carniceros. Se concluye que el contacto ocupacional con animales vivos constituye un alto riesgo de colonización por SARM-AG CC398, y este riesgo disminuye considerablemente cuando el contacto es con canales despiezadas o con los productos cárnicos. Hay que tener en cuenta que la vía de transmisión al ser humano es la aérea y el polvo que se genera con el movimiento de los animales vivos desempeña un papel importante en la diseminación de SARM-AG CC398. (54, 58).

## 7.6. ¿SARM-AG CC398 en alimentos derivados del cerdo?

La cadena alimentaria es una de las vías de transmisión de bacterias con importancia en salud pública. La presencia de *S. aureus* (SASM o SARM) en los alimentos de origen animal, puede deberse a una contaminación humana, es decir, que los manipuladores, ya sean portadores de la bacteria o presenten lesiones cutáneas infectadas, puedan transferir la bacteria a los productos durante el procesamiento o manejo. El origen de las cepas presentes en los alimentos también puede ser animal, cuando la bacteria proviene de la materia prima. En estos casos, la contaminación puede ocurrir durante el sacrificio, evisceración o procesamiento de los animales.

Hasta la aparición y emergencia de la variante genética SARM-AG CC398, apenas se habían publicado estudios sobre la detección y prevalencia de SARM en alimentos. Nuestro grupo fue el primero en informar sobre la presencia de SARM-AG CC398 en alimentos de origen animal en España en un estudio realizado en 2008, aunque en una tasa muy baja, ya que solo el 1% de las muestras analizadas estaban contaminadas con este clon resistente (40). Datos similares fueron obtenidos en otro estudio realizado en 2011-2012, en el que además se ponía en evidencia la importancia de analizar el sistema IEC en los aislados de *S. aureus* de alimentos para poder sospechar sobre el origen humano o animal de los mismos (14).

Estudios posteriores nos han permitido analizar la evolución de la prevalencia de SARM-AG CC398 en alimentos y las características moleculares de las cepas aisladas. Así, en 2018, diez años después de la primera descripción, se detectó SARM-AG CC398 en un 20% de las muestras de alimentos crudos derivados de cerdo, en su mayoría del *spa*-tipo t011 (49). No obstante, es importante señalar que esta tasa varía según el tipo de muestra, especialmente en función de la presencia o ausencia de piel en el alimento, aumentando significativamente su prevalencia en las muestras con piel respecto a las carentes de ella (76% *versus* 11%).

En este estudio también se detectaron cepas SASM CC398, de los *spa* tipo t011 y t108, normalmente relacionados con cepas SARM-AG CC398 del ámbito porcino. Estas cepas carecían del sistema IEC y eran resistentes a la tetraciclina. Por ello, tenían las características de SARM-AG, con la excepción de la resistencia a la metilicina (49), por lo que podrían ser diferentes estadios evolutivos en la adaptación de este microorganismo a su huésped, como veremos más adelante.

## 7.7. ¿SARM-AG CC398 en otros productos cárnicos?

El grupo OneHealth-UR mantiene una estrecha colaboración con numerosos grupos de investigación nacionales e internacionales. Uno de ellos es la Faculté de Sciences de la Universidad de Tunis el Manar, en Túnez, país donde no se consume prácticamente carne de cerdo. Nos planteamos estudiar la prevalencia de SARM-AG CC398 en alimentos cárnicos y detectamos, por primera vez, cepas de este clon resistente en alimentos en el continente africano, aunque en una tasa muy baja (<1%) y se aisló únicamente en muestras de carne de aves (20). Estas cepas eran de un sublinaje de SARM-AG CC398 (*spa*-tipo t4358) diferente al mayoritario en España más ligado al ámbito porcino (*spa*-tipo t011).

En un trabajo recientemente publicado (22), determinamos la prevalencia de *S. aureus* en alimentos crudos derivados pollo en La Rioja identificando sus linajes y su posible origen humano o animal. En el 46,7% de las muestras se detectó la presencia de *S. aureus*, tasa similar a las descritas en otros estudios con muestras del mismo origen. Se detectó SARM-AG CC398 en un 1,7% de las muestras y SASM CC398 en el 3,4% de ellas, cifras muy inferiores a las detectadas en los alimentos de origen porcino. Por otro lado, el *spa*-tipo detectado fue el t1451 (y no el t011, mayoritario en el ámbito porcino).

## 7.8. Impacto de SARM-AG CC398 en salud humana

Los estudios de caracterización de cepas SARM de origen hospitalario, realizados por el grupo OneHealth-UR, se iniciaron principios de la década de 2000. Estos trabajos han sido posibles gracias a estrecha colaboración con numerosos hospitales distribuidos por todo el territorio español.

A finales de esa década, tras la descripción por parte del grupo de los primeros casos clínicos de infecciones por SARM-AG CC398 en nuestro país y debido a la gran diseminación de este clon emergente, nuestra investigación se ha enfocado en gran medida en su detección tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario. El objetivo es obtener información detallada sobre su relevancia, evolución e impacto clínico, lo que permitirá mejorar su vigilancia, detección temprana y control en diferentes entornos de salud.

### A) *¿Cómo detectar SARM-AG CC398? Cribado rápido de las cepas SARM. Hospital Miguel Servet de Zaragoza*

Cuando aún se conocía poco acerca del origen del linaje SARM-AG CC398, la bibliografía disponible hasta la fecha indicaba que la mayoría de las cepas de este clon presentaban resistencia al antibiótico tetraciclina. Nuestros propios resultados también confirmaban esta observación, lo que nos llevó a plantearnos si la resistencia a tetraciclina podría ser un buen marcador para detectar estas cepas entre los aislados clínicos hospitalarios, teniendo en cuenta que este tipo de resistencia era poco frecuente entre los clones de SARM no CC398.

Con este objetivo, gracias a la colaboración del grupo del Dr. Rezusta del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, se caracterizaron todas las cepas SARM resistentes a tetraciclina (TET-R), aisladas en dicho centro durante los años 2009-2010. La colección obtenida, compuesta por 52 cepas, representaba el 8,2% de todas las cepas SARM aisladas en dicho periodo. El 67,3% de las cepas SARM-TET-R pertenecían al linaje CC398 (46).

Los resultados obtenidos permitían concluir que la resistencia a tetraciclina era un marcador inicial fiable para la detección de este clon emergente, lo que puede facilitar su identificación en el ámbito hospitalario y contribuir a su vigilancia epidemiológica.

B) *¿El contacto con animales supone un riesgo de infección por SARM-AG CC398?*

Dos años más tarde, durante el periodo 2011-2012, decidimos repetir el análisis en el mismo hospital, de nuevo con la colaboración del grupo del Dr. Rezusta, siguiendo la misma estrategia (caracterización de todas las cepas SARM TET-R del periodo), pero en este caso incorporando los datos epidemiológicos sobre si los pacientes tenían o no contacto con animales de granja. Los resultados obtenidos mostraron que el 60,2% de las cepas SARM-TET-R aisladas durante este periodo pertenecían al linaje CC398, datos muy similares a los obtenidos en el estudio previo (15).

Se observaron diferencias en la prevalencia de SARM-AG CC398 entre los pacientes que indicaron tener contacto con animales de granja (76%), y aquellos que no referían dicho contacto (50%). Estos resultados demuestran de nuevo que la resistencia a la tetraciclina es un buen marcador de detección del clon emergente y que el contacto con animales de granja es un factor de riesgo de infección por SARM-AG CC398, debido a la transferencia de animales a humanos.

Sin embargo, es importante señalar que el hecho de que existan pacientes infectados con SARM-AG CC398 sin contacto con animales indica que la transferencia entre personas debe ser también considerada como una vía de propagación relevante para este clon emergente y que hay otras posibles vías de transferencia.

C) *¿Situación en otros hospitales? Estudio multicéntrico SARM-AG CC398 en el año 2016.*

El hospital Miguel Servet se localiza en Aragón, región con alta densidad de granjas porcinas. Para conocer la situación en el territorio nacional, se llevó a cabo un estudio multicéntrico en el que participaron 20 hospitales de 13 provincias españolas y 9 CCAA, con la colaboración de un gran número de microbiólogos clínicos de dichos hospitales (17). Participaron en el estudio 6 hospitales de las 3 provincias aragonesas. El objetivo fue conocer la prevalencia de SARM-AG CC398 en hospitales situados en zonas geográficas con distintas densidades de cabaña de ganado porcino y analizar la influencia de dicha densidad en la frecuencia de SARM-AG CC398; asimismo, realizar la caracterización de las cepas.

Se seleccionaron todas las cepas SARM-TET-R aisladas en los 20 hospitales durante un periodo de 6 meses en el año 2016, que fueron remitidas a la Universidad de La Rioja para su estudio. El 59% de ellas fueron SARM-AG CC398, de las cuales el 72% presentaron un *spa* tipo t011, que es el que se asocia fundamentalmente al ámbito porcino. Se detectaron también otros complejos clonales de SARM asociados al ganado, los cuales han sido también caracterizados en el grupo (19), destacando la importancia del complejo clonal CC1.

Los resultados obtenidos indicaron que la prevalencia de SARM-AG CC398 varía significativamente entre los hospitales analizados, y se observó una asociación muy significativa entre dicha prevalencia y la densidad de ganado porcino en la provincia donde se encuentra el hospital (con datos del año 2016, en que se realizó el estudio). Los datos extremos se encontraron en el Hospital de Vic, ubicado en la comarca de Osona, donde la densidad porcina era de aproximadamente 250

cerdos/km<sup>2</sup>, y el 31% de los aislados de SARM correspondían a SARM-AG CC398. Por el contrario, en el Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, con una densidad porcina de tan solo 2,8 cerdos/km<sup>2</sup>, no se detectaron cepas clínicas de SARM-AG CC398 (17).

Tabla 1: Distribución de los aislados (número de *S. aureus*, SARM y SARM CC398) y prevalencia por hospital. Densidad porcina y de habitantes por provincia (17).

Hospital; provincia <sup>a</sup>	<i>S. aureus</i>	SARM	SARM- Tet <sup>a</sup>	SARM CC398	SARM/ <i>S. aureus</i>	SARM-Tet <sup>a</sup> / SARM	SARM CC398/ SARM	SARM CC398/ <i>S. aureus</i>	Cerdos/km <sup>2</sup> (por provincia)	Habitantes/km <sup>2</sup> (por provincia)
H1; P1	122	87	33	27	71,3%	37,9%	31%	22,1%	247,5	717,4
H2; P2	341	135	20	19	39,6%	14,8%	14,1%	5,6%	217,7	14,1
H3; P2	575	328	24	15	57,0%	7,3%	4,6%	2,6%	217,7	14,1
H4; P3	1.024	251	34	18	24,5%	13,5%	7,2%	1,8%	142,7	55,2
H5; P3	670	175	20	9	26,1%	11,4%	5,1%	1,3%	142,7	55,2
H6; P3	180	76	9	7	42,2%	11,8%	9,2%	3,9%	142,7	55,2
H7; P3	126	42	6	3	33,3%	14,3%	7,1%	2,4%	142,7	55,2
H8; P4	99	36	4	4	36,4%	11,1%	11,1%	4%	70	9,2
H9; P5	304	36	2	2	11,8%	5,6%	5,6%	0,7%	50,9	61,9
H10; P5	799	206	14	7	25,8%	6,8%	3,4%	0,9%	50,9	61,9
H11; P13	250	84	7	3	33,6%	8,3%	3,6%	1,2%	42,1	138,2
H12; P10	666	220	6	3	3,3%	2,7%	1,4%	0,5%	27,7	25,5
H13; P10	113	42	2	0	37,2%	4,8%	0%	0%	27,7	25,5
H14; P9	368	112	6	4	30,4%	5,4%	3,6%	1,1%	18,3	62,5
H15; P8	978	334	5	5	34,2%	1,5%	1,5%	0,5%	5	107,5
H16; P7	1.009	130	7	3	12,9%	5,4%	2,3%	0,3%	3,6	360,2
H17; P12	1.480	315	12	0	21,3%	3,8%	0%	0%	2,9	810,7
H18; P6	762	277	7	3	36,4%	2,5%	1,1%	0,4%	2,2	518
H19; P11	1.124	371	13	5	33,0%	3,5%	1,3%	0,4%	0,5	109,1
H20; P11	415	126	1	0	30,4%	0,8%	0%	0%	0,5	109,1
<b>TOTAL</b>	<b>11.405</b>	<b>3.383</b>	<b>232</b>	<b>137</b>	<b>29,7%</b>	<b>6,9%</b>	<b>4,1%</b>	<b>1,2%</b>		

<sup>a</sup>H1: H. Universitario de Vic; H2: H. de Barbastro; H3: H. San Jorge; H4: H. Miguel Servet; H5: H. Lozano Blesa; H6: H. Royo Villanova; H7: H. Ernest Lluch Martín; H8: H. de Alcañiz; H9: Clínica Universitaria de Navarra; H10: Complejo Hospitalario de Navarra; H11: H. Virgen Macarena; H12: H. Universitario de Burgos; H13: H. Santiago Apóstol; H14: H. San Pedro; H15: H. Universitario de Álava; H16: H. Universitario de Donostia; H17: H. Gregorio Marañón; H18: H. de Galdakao; H19: H. Marqués de Valdecilla; H20: H. Sierrallana.

<sup>b</sup>P1: Barcelona; P2: Huesca; P3: Zaragoza; P4: Teruel; P5: Navarra; P6: Bizkaia; P7: Gipuzkoa; P8: Álava; P9: La Rioja; P10: Burgos; P11: Cantabria; P12: Madrid; P13: Sevilla.

En el caso concreto de Aragón, podemos señalar los datos de tres hospitales situados en cada una de las provincias aragonesas. Así, en el Hospital de Barbastro (Huesca), con una densidad porcina de 217 cerdos/km<sup>2</sup>, el 14% de los aislados correspondían a SARM-AG CC398; en el Hospital de Alcañiz (Teruel), con una densidad de 70 cerdos/km<sup>2</sup>, el 11%; y en el Hospital Royo Villanova (Zaragoza), con una densidad de 142 cerdos/km<sup>2</sup>, el 9,2%, respectivamente.

En la Tabla 1 se muestran los datos obtenidos en este estudio en los 20 hospitales participantes.

Con la colaboración del Dr. Antoñanzas, del grupo de Economía de la Salud de la UR, hemos desarrollado modelos de regresión que permiten predecir el número de casos de SARM-AG CC398 en función de la densidad de ganado porcino. Según estos modelos, un incremento de 100 cerdos/km<sup>2</sup> en una provincia podría asociarse con un aumento de 6,6 casos de SARM-AG CC398 por cada 100 casos de SARM.

Este trabajo multicéntrico también permitió confirmar que la resistencia a la tetraciclina no solo es un buen marcador fenotípico para la detección de cepas SARM-AG CC398, sino también de otras líneas genéticas asociadas al ganado, como el CC1.

D) *¿Qué características presentan SARM-AG CC398 de origen hospitalario?*

Las cepas SARM-AG CC398 aisladas durante el periodo de estudio en los 20 hospitales participantes fueron posteriormente caracterizadas para conocer tanto los fenotipos como los genotipos de resistencia a antibióticos (18).

El 79% de las cepas mostraron un fenotipo de multirresistencia, y un 17% eran resistentes a al menos seis familias de antimicrobianos diferentes. Se detectó una gran variedad de genes de resistencia. Este estudio demostró que la alta tasa de multirresistencia reduce significativamente las opciones terapéuticas disponibles en caso de infecciones por SARM CC398, lo que resalta la necesidad urgente de desarrollar estrategias de vigilancia epidemiológica, prevención y diagnóstico. Por otro lado, se pudo verificar la existencia de fenotipos de resistencia muy atípicos en los aislados SARM-AG CC398, como es el fenotipo de resistencia disociado eritromicina-sensible/clindamicina-resistente, debido a la expresión de ciertos genes que afectan a las lincomicinas, pero no a los macrólidos (como *inuA*, *inuB* o *vgA*, entre otros) y que son muy frecuentes en SARM CC398, pero muy infrecuentes en otros clones no-CC398. Por otro lado, estos clones pueden albergar asimismo genes de resistencia a metales pesados, que pueden contribuir a los procesos de coselección (30). Otra característica es que en general carecen de genes de virulencia, como es el caso de los codificantes de la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), las exfoliatinas, la toxina del síndrome del shock tóxico o las enterotoxinas. Sin embargo, como se comentará más tarde, ya hay algunas descripciones de cepas SARM-AG CC398 portadoras del gen de la PVL, aunque hasta la fecha no han sido descritos en nuestro país. Por último, todas las cepas SARM-AG CC398 aisladas en los hospitales carecían del gen *scn* (marcador de adaptación a humanos), lo cual indica el origen animal de las cepas a pesar de su aislamiento en pacientes de los hospitales.

E) *Segundo estudio multicéntrico SARM-AG CC398- año 2023.*

Recientemente, durante el primer semestre del año 2023, se realizó un segundo estudio multicéntrico similar al anterior del 2016, y en el que participaron 7 hospitales (6 de ellos que también habían participado en el primer estudio, y tres de ellos de Aragón) para conocer cuál era la situación siete años después y tras haber sufrido una pandemia que alteró el uso de antibióticos en el ámbito hospitalario. Se estudiaron todas las cepas SARM-TET-R obtenidas en los 7 hospitales durante el periodo de Enero a Junio de 2023 y se recogieron los datos de densidad de ganado porcino de las provincias en las que estaban localizados los hospitales (Zaragoza, Lérida, Barcelona y La Rioja). Los datos publicados por el MAPA muestran fluctuaciones en la densidad porcina en las distintas provincias entre los años 2016 y 2023. Nuestros resultados indican que los aumentos en la densidad porcina se acompañan con un incremento paralelo en la detección de cepas SARM-AG CC398 en los hospitales localizados en las mismas áreas geográficas, mientras que las disminuciones en la densidad van acompañadas de una reducción en la detección de estas cepas. Además, independientemente de las variaciones en la densidad porcina, se mantiene una fuerte asociación entre la tasa de casos clínicos por SARM-AG CC398 y la densidad porcina de la región donde se localiza el hospital (16). En la Tabla 2

se puede observar la comparativa entre los 2 estudios multicéntricos realizados en 2016 y 2023 (16, 17).

Tabla 2. Prevalencia del linaje CC398 entre los aislados SARM obtenidos en los 7 hospitales y su relación con la Densidad de Ganado Porcino (DGP) (cerdos/km<sup>2</sup>) en el estudio multicéntrico de 2023 (16) y comparativa con los datos de 2016 (17).

Hospital <sup>a</sup>	DGP (cerdos/km <sup>2</sup> )			Prevalencia CC398/SARM (%)		
	2016	2023	Tendencia	2016	2023	Tendencia
			% cambio			% cambio
H1		384,9			31,1	
H2	247,5	229,4	-7,3	3,0	26,4	-14,8
H3 H4, H5	142,7	202,0	+41,9	6,7	9,7	+44,7
H6	18,3	35,5	+93,9	3,6	6,6	+83,3
H7	2,8	2,5	-10,7	0,0	0,0	0,0

<sup>a</sup>H1: Hosp. Universitario Arnau Vilanova, Lleida; H2: Hosp. Universitari de Vic, Vic, Barcelona; H3: Hosp. Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; H4: Hosp. Universitario Miguel Servet, Zaragoza; H5: Hosp. Universitario Royo Villanova, Zaragoza; H6: Hosp. Universitario San Pedro, Logroño; H7: Hosp. Universitario Gregorio Marañón, Madrid. El hospital H1 no fue incluido en el estudio de 2016.

Se observa, asimismo, una variación en los *spa* tipos detectados en los dos periodos. Así, en el primer estudio de 2016, el *spa* tipo t011 era altamente predominante (72%) entre los aislados de SARM-AG CC398. Sin embargo, en el estudio realizado en 2023, se observa una diversificación de los tipos *spa* detectados, el t011 aparece en el 44% de las cepas, mientras que el *spa* t034 se identifica en el 40%.

Asimismo, se ha detectado un aumento significativo de cepas SARM-AG CC398 multirresistentes, que en 2023 representan casi el 100%, reflejando la creciente preocupación sobre la reducción de opciones terapéuticas para tratar estas infecciones. Por último, si se comparan las cepas SARM-TET-R del complejo clonal CC398 con relación a las de otros complejos clonales, se observa una mayor frecuencia de resistencia a antibióticos como ciprofloxacina o clindamicina, que puede tener implicaciones terapéuticas en el manejo de los pacientes.

F) ¿Cuál es la situación a nivel hospitalario de SARM-AG CC398 en hospitales en países que no consumen carne de cerdo?

Fue nuestro interés conocer si las cepas SARM-AG CC398 se encontraban también en hospitales en países como Túnez en los que el consumo de carne de cerdo es muy bajo. Por ello se realizó un estudio similar caracterizando todas las cepas SARM-TET-R obtenidas en un hospital tunecino 18 meses en 2011-12, en colaboración con el grupo de Prof. Karim Ben Slama de la Universidad de Tunis el Manar (23). Fue posible detectar SARM-AG CC398, pero solo en el 1% de las cepas SARM-

TET-R, y la cepa correspondía al *spa* tipo t899, que se ha descrito sobre todo en aves (pollos y pavos) (25, 38).

G) ¿SARM-AG CC398 pueden adquirir genes de resistencia a antibióticos de uso crítico como linezolid?

El linezolid es un antibiótico muy relevante en el ámbito clínico para el tratamiento de procesos infecciosos causados por bacterias Gram positivas resistentes a otros antibióticos y hasta la fecha es infrecuente en *S. aureus*. Sin embargo, se han detectado cepas SARM-AG CC398 resistentes a linezolid y portadoras del gen de resistencia *cfz*; en un granjero y en cerdos con signos de infección (59, 60).

Resulta de interés detectar resistencia a linezolid en cepas de origen animal cuando el linezolid no se puede utilizar en animales y tiene un uso restringido para humanos. Sin embargo, si que está permitido el uso de fenicoles (como el florfenicol) en animales de producción y el gen *cfz* confiere resistencia no solo al linezolid sino también a otros antibióticos como fenicoles (como el florfenicol), lincosamidas, pleuromutilinas y estreptograminas del grupo A. Por ello, el uso de fenicoles (o de los otros antibióticos) e animales puede coseleccionar mecanismos de resistencia que afectan también al linezolid.

H) *Surge SARM CC398 en infecciones invasivas. Hospital Royo Villanova periodo 2015-2017*

En el año 2011 comenzaron a notificarse infecciones en humanos sin contacto previo con animales, a menudo septicemias, asociadas con cepas SARM CC398. Los primeros casos de estas infecciones invasivas se notificaron en regiones geográficas distantes, como el noreste de EEUU, Francia y China. A pesar de que en un principio se sospechaba de un origen animal de estas cepas, debido a la relación histórica del linaje CC398 con infecciones zoonóticas, no se pudo documentar contacto alguno con animales. Este hallazgo fue significativo, ya que sugirió que SARM CC398 podría estar circulando en la población humana de manera independiente del contacto directo con animales, lo que abrió nuevas líneas de investigación sobre su origen, evolución y propagación del clon en entornos hospitalarios.

Las cepas implicadas presentaban características diferentes a las clásicas cepas SARM-AG CC398, ya que, además de ser sensibles a la metilicina, también lo eran a la tetraciclina. Además, en la mayoría de los casos, presentaban el *spa* tipo t571. Estudios posteriores de análisis comparativo de genomas revelaron otras características particulares de estas cepas SARM CC398, diferentes a las SARM-AG CC398 (asociadas al ganado). Estas particularidades ayudan a explicar su origen, como veremos más adelante. Estas cepas causantes de infecciones invasivas pertenecen al CC398, pero su origen parecía ser independiente del ganado.

Nuestro primer estudio sobre infecciones invasivas por SARM CC398 se realizó gracias a la colaboración con el Hospital Royo Villanova de Zaragoza. Se analizaron los aislados de *S. aureus* (primer aislado/paciente) provenientes de hemocultivos durante un periodo de 30 meses. Se detectaron 4 aislados CC398, todos SARM, correspondiendo a un 8% de las cepas SARM y un 5,2% del total de *S. aureus*. Las cepas MSSA CC398 aisladas fueron adscritas a 2 *spa* tipos diferentes: t571 y t1451 (48).

A pesar del reducido número de casos, los resultados de este estudio sugieren la presencia del CC398 entre los aislados invasivos de SASM. Sería de interés ampliar la investigación a otros hospitales y entornos epidemiológicos para profundizar en el conocimiento sobre este linaje emergente, SASM CC398.

I) *¿Situación en España? Estudio multicéntrico SASM CC398 año 2019.*

Para conocer la situación en nuestro país en escenarios distintos a los particulares del hospital de Zaragoza, durante el periodo 2018-2019, se realizó un estudio multicéntrico en el que participaron 17 hospitales españoles, incluidos 5 hospitales aragoneses de Zaragoza y Huesca (50). El objetivo fue determinar la prevalencia del linaje CC398, entre los aislados *S. aureus* obtenidos de hemocultivos durante un periodo de 6-12 meses en hospitales ubicados en regiones con diferentes densidades de ganado porcino, y realizar la caracterización molecular de las cepas obtenidas.

Se analizaron un total de 1022 cepas de *S. aureus* (761 SASM y 261 SARM). De estas, se detectaron 44 cepas SASM CC398 de hemocultivos, que representaron un 4,3% del total de *S. aureus* y un 5,8% de los aislados SASM. Los *spa* tipos t571 y t1451 fueron los predominantes. No se detectó significación estadística entre la prevalencia de cepas SASM CC398 y la densidad de ganado porcino en la provincia donde se encontraba el hospital. La mayoría de las cepas de SASM CC398 presentaban las características típicas del linaje independiente del ganado.

En cuanto a los aislados SARM de este estudio, el 40% de los SARM-TET-R, pertenecieron al linaje CC398, lo que representa el 3,8% del total de SARM y el 1% de todos los aislamientos invasivos de *S. aureus*. Todas las cepas SARM CC398 se aislaron en los hospitales localizados en regiones con densidad porcina muy elevada.

Este estudio multicéntrico muestra que SASM CC398 es un clado emergente en infecciones invasivas en hospitales españoles que presenta diferencias importantes con el clásico SARM-AG CC398, lo que sugiere pasos divergentes en los procesos evolutivos de adaptación al hospedador. Presentan con frecuencia el fenotipo de resistencia inducible eritromicina-clindamicina, debido al gen *ermT*, característica distintiva en este clado (31).

Las cepas SASM CC398 también se han detectado como comensales en la microbiota nasal e intestinal de personas sanas (7, 13, 45), así como también en animales de compañía (29).

No podemos preguntar, ¿Existen diferencias fenotípicas y genotípicas importantes entre las cepas del clado SARM-AG CC398 y las del clado SASM-IG CC398 (independiente del ganado)?

El clado SARM-AG CC398 se caracteriza por:

- *spa*-tipos predominantes: t011 y t034.
- SCC*mec* tipo IVa o V, pero también se han detectado otros SCC*mec* (VII, IX, X).
- Resistencia a tetraciclina (por contener el gen *tetM*).
- Multiresistencia (con frecuencia albergan genes inusuales).

- Presentan con frecuencia el fenotipo de resistencia disociado eritromicina-S/clindamicina-R (muy infrecuente en otros clones).
- Generalmente carecen del sistema IEC (marcador de adaptación al ser humano)
- Carecen casi siempre de genes de virulencia (hay excepciones).
- Se detecta en infecciones de piel y partes blandas, pero también, aunque en menor proporción, en infecciones invasivas.

Por otro lado, el clado SARM-IG CC398 se caracteriza por:

- *spa*-tipos predominantes: t571 y t1451.
- Generalmente son sensibles a tetraciclina.
- Multiresistencia muy infrecuente.
- Con frecuencia presentan el fenotipo eritromicina-R/clindamicina-S inducible por la presencia del gen *ermT*.
- Presentan el sistema IEC.
- Pueden albergar genes de virulencia (*eta*).
- Se considera emergente en infecciones invasivas en humanos.

#### J) ¿Cuál es la situación de SARM-AG CC398 y SARM CC398 en el medioambiente?

El grupo de investigación OneHealth-UR ha llevado a cabo diversos estudios para determinar la presencia de SARM-AG CC398 en muestras ambientales y analizar sus características. En este sentido, se ha podido determinar la presencia de SARM-AG CC398 en diversos animales de vida libre, como es el caso de jabalíes, cigüeñas, o buitres, pero en frecuencias bajas (0.5-1%) (4, 33, 47, 57). Asimismo, se ha detectado SARM-AG CC398 en muestras de efluentes al río de una planta depuradora de aguas residuales (32).

La presencia de SARM-AG CC398 en estas muestras ambientales puede ser el “spillover” de lo que se transfiere de otros focos más relevantes como son las explotaciones ganaderas.

También es interesante indicar, que se han detectado asimismo cepas SARM CC398 de los *spa*-tipos asociados a humanos e independientes del ganado, como el t571, en muestras nasales de cigüeñas (1, 4, 33). La relevancia de estos hallazgos es algo que se debe evaluar, dado su interés como microorganismos emergente en infecciones invasivas en humanos.

## 8. ORIGEN Y EVOLUCIÓN DE CC398 EN LA INTERFAZ ANIMAL-HOMBRE

Desde la aparición de SARM-AG CC398, su origen y evolución han despertado un gran interés. En los primeros años, el hecho de que solamente se hubieran detectado cepas SARM CC398 en cerdos y criadores de cerdos llevó a la hipótesis de un **origen porcino** de este linaje (66). Se consideraba que el CC398 era una cepa co-

mensal altamente prevalente en cerdos como SARM, que posteriormente adquirió el elemento SCC $mec$  con el gen  $mecA$  de otros estafilococos presentes en cerdos (65, 67). El SARM-AG CC398 de origen porcino podría posteriormente transmitirse y diseminarse desde esta especie a otras especies animales y también a los humanos. Esta hipótesis se basaba en la suposición inicial, posteriormente revisada, de que el SARM CC398 era esencialmente específico de los cerdos (64). Además, la teoría inicial de un origen porcino y la especificidad del CC398 para el cerdo concuerda con la dinámica transitoria observada en la colonización por SARM-AG CC398 en humanos en contacto con animales.

Es importante destacar que, en aquel entonces, el análisis comparativo de genomas no era una práctica común ni asequible. Los avances en secuenciación masiva y genómica comparativa han permitido una comprensión más profunda del origen y la evolución del CC398. Este linaje genético tiene un origen humano, y se ha adaptado a cerdos. La adquisición o pérdida de los elementos genéticos móviles (EGM) facilita su adaptación a entornos cambiantes, incluido el salto de huésped. En este proceso destaca el fago  $\phi 3$ , que contiene los genes del grupo de evasión inmunitaria (IEC), responsables de codificar moduladores inmunitarios específicos de los humanos. Estos elementos desempeñan un papel clave tanto en la adaptación al nicho humano como en las infecciones invasivas.

Estudios de genómica comparativa, especialmente el de 53 analizaron y compararon genomas de una amplia colección de *S. aureus* CC398 (SASM y SARM) procedentes de humanos y animales, tanto colonizadores como invasores, de 19 países y cuatro continentes. Este estudio permitió una reconstrucción filogenética altamente precisa del linaje clonal CC398.

Los resultados filogenéticos sugieren que SARM-AG CC398 procede de la población ancestral SASM CC398 de origen humano que portaba el fago  $\phi 3$  con genes del grupo IEC. Durante su adaptación al entorno porcino, este fago se eliminó del genoma de *S. aureus*. Este salto de humanos a cerdos estuvo acompañado de cambios genómicos adicionales, como la adquisición de *Tn916*, que alberga el gen  $tet(M)$ , y el SCC $mec$  con el gen  $mecA$  de resistencia a metilicina, probablemente favorecido por el uso de antimicrobianos beta-lactámicos y tetraciclinas en la producción animal.

Según Price, CC398 estaría formado entonces por dos poblaciones distintas asociadas al hospedador: (1) una población AG, asociada al ganado con cepas CC398 portadoras del gen  $tet(M)$  y carentes del fago  $\phi 3$  ( $scn$ -negativo) donde la mayoría de las cepas son SARM y presentan los  $spa$  tipo t011, t034 y t108, como predominantes; y (2) una población H, asociada a humanos, de cepas SASM portadoras del IEC de adaptación al hospedador humano ( $scn$ -positivo) y carentes del gen  $tet(M)$ . La discriminación entre estas poblaciones AG y H se puede realizar mediante canSNPs (62).

Esta hipótesis explica que la mayoría de los SARM CC398 de *S. aureus* encontrados en el entorno animal y ganadero presentan los mismos patrones: carecen de genes específicos de  $\phi 3$  ( $scn$ -negativos) y presentan el gen  $tet(M)$ , es decir se trata de cepas SARM-AG CC398. Sin embargo, ya se han detectado cepas de SARM-AG

CC398 portadoras del fago  $\phi 3$  (*scn*-positivo) en humanos colonizados o infectados, incluidos casos de enfermedades graves caracterizadas en el grupo (52) y se estima que la prevalencia de *scn* entre los aislados SARM-AG CC398 podría estar en torno al 1%. Supondría la readaptación al ser humano. Estas cepas encontradas en humanos albergan el gen marcador *tet*(M) de la población AG, y pueden haber evolucionado a partir de la población de SARM-AG, que ha adquirido el fago  $\phi 3$ . Estas cepas constituyen un problema emergente de salud pública ya que la readquisición de IEC contribuye a mejorar la capacidad de transmisión de humano a humano.

Estudios posteriores han planteado que la población H de CC398 incluye dos subclados: el subclado humano SASM ancestral de aislados SARM-AG que presenta los *spa* tipos característicos de los SARM-AG (t034, t108, t011, entre otros), y el subclado MSSA asociada a humanos e independiente del ganado que incluye principalmente aislados de tipo *spa* t571 y t1451, con alta transmisibilidad entre humanos. Este subclado incluye las cepas MSSA CC398 que constituyen un clon emergente en el ámbito hospitalario en personas sin contacto con animales y se caracterizan por presentar el IEC y el gen *ermT* y carecer del gen *tet*(M).

La Figura 1 representa los procesos evolutivos del linaje CC398 en sus variantes SASM y SARM en la interfaz animal-hombre.

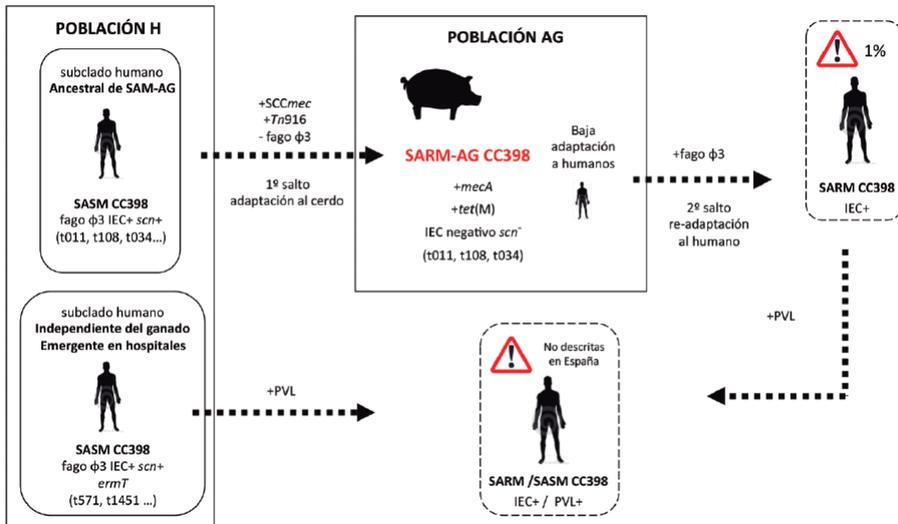


Figura 1. Origen y evolución de CC398 en la interfaz animal-hombre.

La mayor parte de las cepas CC398 (tanto SASM como SARM) carecen del gen codificante de la toxina de Pantón-Valentine, de gran importancia clínica. La adquisición del gen de dicha toxina por cepas SARM-AG CC398, puede incrementar su potencial patogénico, lo cual es un riesgo, especialmente si las cepas son IEC-positivas. Hasta la fecha no se han descrito en nuestro país cepas SARM-AG CC398

y PVL-positivas, sin embargo, estas cepas si se ha reportado en otros países, aunque son infrecuentes (34, 61, 63).

## CONCLUSIONES

Este recorrido por el mundo de *S. aureus* CC398 nos ha abierto la puerta a su enorme complejidad y capacidad de evolución en un contexto de salud global. Este microorganismo puede ser nuestro aliado y puede ser también nuestro enemigo causando infecciones, pero conociéndolo y comprendiéndolo mejor, podremos afrontar los enormes retos sanitarios que plantea el manejo de las infecciones por SARM. Este viaje resalta la necesidad de abordar estos problemas desde una perspectiva global, donde la colaboración entre investigadores y profesionales de diversos ámbitos es esencial. Desde los microbiólogos clínicos que se enfrentan a diario con estas infecciones, pasando por los investigadores más básicos que se adentran y exploran su fascinante mundo molecular, sin olvidar a los profesionales involucrados en la producción animal, el manejo de las especies silvestres y un sinnúmero de profesionales, todos esenciales. Sin esta colaboración, estudios con la perspectiva One Health, serían difícilmente abordables.

He dicho

## AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer en primer lugar a la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, por brindarme la oportunidad de impartir esta Lección Inaugural del curso académico.

Quisiera agradecer a todas las personas que han colaborado en los distintos trabajos relacionados en el tema a lo largo de los años. Mi agradecimiento al grupo de investigación OneHealth-UR de la Universidad de la Rioja, tanto a los miembros actuales, como a aquellos que han ido enriqueciendo el grupo a lo largo de los años, y ahora forman parte de otras instituciones. Sin su extraordinaria labor no hubiera sido posible abordar los trabajos que hoy hemos compartido.

Asimismo, un especial reconocimiento a todos los microbiólogos clínicos y profesionales sanitarios que han participado en muchos de los trabajos expuestos, así como al resto de investigadores de múltiples instituciones, cuyo trabajo nos ha permitido disponer de una visión más completa de lo que este microorganismo nos puede ofrecer. En mi caso he sido como un director de orquesta, intentando coordinar las voces de personas magníficas que hacen posible, día tras día, que nuestro conocimiento avance un paso más. Gracias infinitas por su esfuerzo y dedicación.

Y por supuesto, quisiera agradecer a mi familia por apoyarme y darme el calor que toda persona necesita para desarrollarse y que me ha impulsado en mi trabajo en la investigación y a los que dedico estas últimas palabras, con una sonrisa especial para el nuevo miembro que se ha incorporado a nuestras vidas y que nos alegra el corazón.

## REFERENCIAS CITADAS

1. Abdullahi IN, Fernández-Fernández R, Juárez-Fernández G, Martínez-Álvarez S, Eguizábal P, Zarazaga M, Lozano C, Torres C. Wild Animals Are Reservoirs and Sentinels of *Staphylococcus aureus* and MRSA Clones: A Problem with “One Health” Concern. *Antibiotics* (Basel). **2021a**; 10(12):1556. doi:10.3390/antibiotics10121556. Review. Spain.
2. Abdullahi IN, Lozano C, Ruiz-Ripa L, Fernández-Fernández R, Zarazaga M, Torres C. Ecology and Genetic Lineages of Nasal *Staphylococcus aureus* and MRSA Carriage in Healthy Persons with or without Animal-Related Occupational Risks of Colonization: A Review of Global Reports. *Pathogens*. **2021b**;10(8):1000. doi: 10.3390/pathogens10081000.
3. Abdullahi IN, Zarazaga M, Campaña-Burguet A, Eguizábal P, Lozano C, Torres C. Nasal *Staphylococcus aureus* and *S. pseudintermedius* carriage in healthy dogs and cats: a systematic review of their antibiotic resistance, virulence and genetic lineages of zoonotic relevance. *J Appl Microbiol*. **2022**;133(6):3368-3390. doi: 10.1111/jam.15803.
4. Abdullahi IN, Juárez-Fernández G, Höfle U, Latorre-Fernández J, Cardona-Cabrera T, Mínguez-Romero D, Zarazaga M, Lozano C, Torres C. *Staphylococcus aureus* Carriage in the Nasotracheal Cavities of White Stork Nestlings (*Ciconia ciconia*) in Spain: Genetic Diversity, Resistomes and Virulence Factors. *Microb Ecol*. **2023a**;86(3):1993-2002. doi: 10.1007/s00248-023-02208-8.
5. Abdullahi IN, Lozano C, Saidenberg ABS, Latorre-Fernández J, Zarazaga M, Torres C. Comparative review of the nasal carriage and genetic characteristics of *Staphylococcus aureus* in healthy livestock: Insight into zoonotic and anthroponotic clones. *Infect Genet Evol*. **2023b**;109:105408. doi: 10.1016/j.mee-gid.2023.105408.
6. Abdullahi IN, Lozano C, Simon C, Latorre-Fernandez J, Zarazaga M, Torres C. Nasal staphylococci community of healthy pigs and pig-farmers in Aragon (Spain). Predominance and within-host resistome diversity in MRSA-CC398 and MSSA-CC9 lineages. *One Health*. **2023c**;16:100505. doi: 10.1016/j.onehlt.2023.100505.
7. Abdullahi IN, Lozano C, Zarazaga M, Saidenberg ABS, Stegger M, Torres C. Clonal relatedness of coagulase-positive staphylococci among healthy dogs and dog-owners in Spain. Detection of multidrug-resistant-MSSA-CC398 and novel linezolid-resistant-MRSA-CC5. *Front Microbiol*. **2023d**;14:1121564. doi: 10.3389/fmicb.2023.1121564.
8. Abdullahi IN, Lozano C, Zarazaga M, Trabelsi I, Reuben RC, Stegger M, Torres C. Nasal staphylococci microbiota and resistome in healthy adults in La Rioja, northern Spain: High frequency of toxigenic *S. aureus* and MSSA-CC398 subclade. *Infect Genet Evol*. **2023e** Dec;116:105529. doi: 10.1016/j.mee-gid.2023.105529.
9. Abdullahi IN, Lozano C, Zarazaga M, Simón C, Höfle U, Sieber RN, Latorre-Fernández J, Stegger M, Torres C. Comparative genomics of *Staphylococcus aureus* strains from wild birds and pig farms elucidates levels of mobilomes, antibiotic pressure and host adaptation. *J Glob Antimicrob Resist*. **2024**;36:142-150. doi: 10.1016/j.jgar.2023.12.003.

10. Armand-Lefevre, L., Ruimy, R., Andremont, A., Clonal comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from healthy pig farmers, human controls, and pigs. *Emerg. Infect. Dis.* **2005**, 11 (5), 711-714.
11. Aspiroz C, Lozano C, Vindel A, Lasarte JJ, Zarazaga M, Torres C. Skin lesion caused by ST398 and ST1 MRSA, Spain. *Emerg Infect Dis.* **2010**; 16(1):157-9. doi: 10.3201/eid1601.090694.
12. Aspiroz C, Lozano C, Gilaberte Y, Zarazaga M, Aldea MJ, Torres C. [Molecular characterisation of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains ST398 in patients with skin infections and their relatives]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* **2012**; 30(1):18-21. doi:10.1016/j.eimc.2011.07.013.
13. Benito D, Lozano C, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C. Detection of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 and ST133 strains in gut microbiota of healthy humans in Spain. *Microb Ecol.* **2013**; 66(1):105-11. doi: 10.1007/s00248-013-0240-1.
14. Benito D, Gómez P, Lozano C, Estepa V, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C Genetic lineages, antimicrobial resistance, and virulence in *Staphylococcus aureus* of meat samples in Spain: analysis of immune evasion cluster (IEC) genes. *Foodborne Pathog Dis.* **2014a**;11(5):354-6. doi: 10.1089/fpd.2013.1689.
15. Benito D, Lozano C, Rezusta A, Ferrer I, Vasquez MA, Ceballos S, Zarazaga M, Revillo MJ, Torres C. Characterization of tetracycline and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains in a Spanish hospital: is livestock-contact a risk factor in infections caused by MRSA CC398? *Int J Med Microbiol.* **2014b**; 304(8):1226-32. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.09.004.
16. Campaña-Burguet C, Latorre-Fernández J, Eguizabal P, Belles A, Mormeneo S, Alosa CA, Arregui I, Lopez-Calleja AI, Rezusta A, Seral C, Castillo FJ, Villamala A, Navarro M, Aspiriz C, Cebollada C, Cercenado E, Zarazaga, M, Lozano C and Torres, C. Changing epidemiology of MRSA-CC398 in Spanish hospitals located in areas with different pig farming densities. Multicenter study-2023. *J Antimicrob Chemother* (sometido, en revision).
17. Ceballos S, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, Reynaga E, Azcona-Gutiérrez JM, Rezusta A, Seral C, Antoñanzas F, Torres L, López C, López-Cerero L, Cercenado E, Zarazaga M, Torres C; Study Group of clinical LA-MRSA. Epidemiology of MRSA CC398 in hospitals located in Spanish regions with different pig-farming densities: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* **2019**;74(8):2157-2161. doi: 10.1093/jac/dkz180.
18. Ceballos S, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, Zarazaga M, Torres C; Spanish study group on clinical LA-MRSA. Antimicrobial resistance phenotypes and genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates from Spanish hospitals. *Int J Antimicrob Agents.* **2020**; 55(4):105907. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105907.
19. Ceballos S, Lozano C, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, Eguizabal P, Campaña-Burguet A, Cercenado E, López-Calleja AI, Castillo J, Azcona-Gutiérrez JM, Torres L, Calvo J, Martín C, Navarro M, Zarazaga M, Torres C, The Study Group Of Clinical LA-Mrsa. Beyond CC398: Characterisation of Other Tetracycline and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Genetic Lineages Circulating in Spanish Hospitals. *Pathogens.* **2022**;11(3):307. doi: 10.3390/pathogens11030307.
20. Chairat S, Gharsa H, Lozano C, Gómez-Sanz E, Gómez P, Zarazaga M, Boudabous A, Torres C, Ben Slama K. Characterization of *Staphylococcus aureus* from

- Raw Meat Samples in Tunisia: Detection of Clonal Lineage ST398 from the African Continent. *Foodborne Pathog Dis.* **2015**;12(8):686-92. doi: 10.1089/fpd.2015.1958.
21. Coombs GW, Daley D, Shoby P, Yee NWT, Robinson JO, Murray R, Korman TM, Warner MS, Papanoum K, Derrington P, Horvath R, Jenney A, Spelman D, Mowlaboccus S. Genomic characterisation of CC398 MRSA causing severe disease in Australia. *Int J Antimicrob Agents.* **2022**;59(4):106577. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106577. .
  22. Eguizábal, P., Fernández-Fernández, R., Campaña-Burguet, A., González-Azcona, C., Marañón-Clemente, I., Tenorio, C., Torres, C. and Lozano, C. High prevalence of avian adapted CC5 *Staphylococcus aureus* isolates in poultry meat in Spain: food chain as vehicle of MRSA and MSSA CC398-t1451. *Int J Food Sci Technol*, **2024** ; 59: 9180-9188. 2024doi: 10.1111/ijfs.17521
  23. Elhani D, Gharsa H, Kalai D, Lozano C, Gómez P, Boutheina J, Aouni M, Barguellil F, Torres C, Ben Slama K. Clonal lineages detected amongst tetracycline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of a Tunisian hospital, with detection of lineage ST398. *J Med Microbiol.* **2015**;64(6):623-629. doi: 10.1099/jmm.0.000066.
  24. Enright MC, Day NP, Davies CE, Peacock SJ, and Spratt BG. Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* **2000**; 38:1008-1015.
  25. Fetsch A, Kraushaar B, Käsbohrer A, Hammerl JA. Turkey Meat as Source of CC9/CC398 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Humans? *Clin Infect Dis.* **2017**;64(1):102-103. doi: 10.1093/cid/ciw687.
  26. Fernández JE, Egli A, Overesch G, Perreten V. Time-calibrated phylogenetic and chromosomal mobilome analyses of *Staphylococcus aureus* CC398 reveal geographical and host-related evolution. *Nat Commun.* **2024**;15(1):5526. doi: 10.1038/s41467-024-49644-9.
  27. Goerge T, Lorenz MB, van Alen S, Hübner NO, Becker K, Köck R. MRSA colonization and infection among persons with occupational livestock exposure in Europe: Prevalence, preventive options and evidence. *Vet Microbiol.* **2017** Feb;200:6-12. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.10.027.
  28. Gómez-Sanz E, Torres C, Lozano C, Fernández-Pérez R, Aspiroz C, Ruiz-Larrea F, Zarazaga M. Detection, molecular characterization, and clonal diversity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 and CC97 in Spanish slaughter pigs of different age groups. *Foodborne Pathog Dis.* **2010**; 7(10):1269-77. doi: 10.1089/fpd.2010.0610.
  29. Gómez-Sanz E, Torres C, Benito D, Lozano C, Zarazaga M. Animal and human *Staphylococcus aureus* associated clonal lineages and high rate of *Staphylococcus pseudintermedius* novel lineages in Spanish kennel dogs: predominance of *S. aureus* ST398. *Vet Microbiol.* **2013a**;166(3-4):580-9. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.07.014.
  30. Gómez-Sanz E, Kadlec K, Feßler AT, Zarazaga M, Torres C, Schwarz S. Novel *erm(T)*-carrying multiresistance plasmids from porcine and human isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 that also harbor cadmium and copper resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother.* **2013b**; 57(7):3275-82. doi: 10.1128/AAC.00171-13.

31. Gómez-Sanz E, Kadlec K, Fessler AT, Billerbeck C, Zarazaga M, Schwarz S, Torres C. Analysis of a novel *erm*(T)- and *cad*DX-carrying plasmid from methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST398-t571 of human origin. *J Antimicrob Chemother.* **2013c** Feb;68(2):471-3. doi: 10.1093/jac/dks411.
32. Gómez P, Lozano C, Benito D, Estepa V, Tenorio C, Zarazaga M, Torres C. Characterization of staphylococci in urban wastewater treatment plants in Spain, with detection of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398. *Environ Pollut.* **2016a**;212:71-76. doi: 10.1016/j.envpol.2016.01.038.
33. Gómez P, Lozano C, Camacho MC, Lima-Barbero JF, Hernández JM, Zarazaga M, Höfle Ú, Torres C. Detection of MRSA ST3061-t843-mecC and ST398-t011-mecA in white stork nestlings exposed to human residues. *J Antimicrob Chemother.* **2016b**;71(1):53-7. doi: 10.1093/jac/dkv314.
34. Guo, D., Liu, Y., Han, C., Chen, Z., Ye, X., Phenotypic and molecular characteristics of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolated from pigs: implication for livestock-association markers and vaccine strategies. *Infect. Drug Resist.* **2018**; 11, 1299-1307. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173624>.
35. Harmsen D, Claus H, Witte W, Rothgänger J, Claus H, Turnwald D, Ulrich V. Typing of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management. *J Clin Microbiol* **2003**; 41:5442-5448.
36. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf>
37. Hussain K, Bandyopadhyay A, Roberts N, Mughal N, Moore LSP, Fuller LC. Panton-Valentine leucocidin-producing *Staphylococcus aureus*: a clinical review. *Clin Exp Dermatol.* **2022**; 47(12):2150-2158. doi: 10.1111/ced.15392.
38. Larsen J, Stegger M, Andersen PS, Petersen A, Larsen AR, Westh H, Agersø Y, Fetsch A, Kraushaar B, Käsbohrer A, Feßler AT, Schwarz S, Cuny C, Witte W, Butaye P, Denis O, Haenni M, Madec JY, Jouy E, Laurent F, Battisti A, Franco A, Alba P, Mammìna C, Pantosti A, Monaco M, Wagenaar JA, de Boer E, van Duijkeren E, Heck M, Domínguez L, Torres C, Zarazaga M, Price LB, Skov RL. Evidence for Human Adaptation and Foodborne Transmission of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* **2016**; 63(10):1349-1352. doi: 10.1093/cid/ciw532.
39. Latorre-Fernández J, Aspiroz C, Abdullahi IN, Campaña-Burguet A, Eguizábal P, González-Azcona C, Tenorio C, Zarazaga M, Shittu AO, Lozano C, Torres C. Evaluation of the double-zone hemolysis (DZH) test for the detection of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Spectr.* **2025**;13(1):e0110224. doi: 10.1128/spectrum.01102-24.
40. Lozano, C., López, M., Gómez-Sanz, E., Ruiz-Larrea, F., Torres, C., & Zarazaga, M. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in food samples of animal origin in Spain. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **2009**, 64(6), 1325-1326. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp378>
41. Lozano C, Aspiroz C, Charlez L, Gómez-Sanz E, Toledo M, Zarazaga M, Torres C. Skin lesion by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398-t1451 in a Spanish pig farmer: possible transmission from animals to humans. *Vector Borne Zoonotic Dis.* **2011a**;11(6):605-7. doi: 10.1089/vbz.2010.0226.

42. Lozano C, Aspiroz C, Ezpeleta AI, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C. Empyema caused by MRSA ST398 with atypical resistance profile, Spain. *Emerg Infect Dis.* **2011b**; 17(1):138-40. doi: 10.3201/eid1701.100307
43. Lozano C, Aspiroz C, Ara M, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 in a farmer with skin lesions and in pigs of his farm: clonal relationship and detection of *lmu(A)* gene. *Clin Microbiol Infect.* **2011c**; 17(6):923-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03437.x.
44. Lozano C, Aspiroz C, Lasarte JJ, Gómez-Sanz E, Zarazaga M, Torres C. Dynamic of nasal colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 and ST1 after mupirocin treatment in a family in close contact with pigs. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* **2011d**;34(1):e1-7. doi: 10.1016/j.cimid.2010.06.006.
45. Lozano C, Gómez-Sanz E, Benito D, Aspiroz C, Zarazaga M, Torres C. *Staphylococcus aureus* nasal carriage, virulence traits, antibiotic resistance mechanisms, and genetic lineages in healthy humans in Spain, with detection of CC398 and CC97 strains. *Int J Med Microbiol.* **2011e**;301(6):500-5. doi: 10.1016/j.ijmm.2011.02.004.
46. Lozano C, Rezusta A, Gómez P, Gómez-Sanz E, Báez N, Martín-Saco G, Zarazaga M, Torres C. High prevalence of *spa* types associated with the clonal lineage CC398 among tetracycline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a Spanish hospital. *J Antimicrob Chemother.* **2012**; 67(2):330-4. doi: 10.1093/jac/dkr497.
47. Mama OM, Ruiz-Ripa L, Fernández-Fernández R, González-Barrio D, Ruiz-Fons JF, Torres C. High frequency of coagulase-positive staphylococci carriage in healthy wild boar with detection of MRSA of lineage ST398-t011. *FEMS Microbiol Lett.* **2019**; 366(4):fny292. doi: 10.1093/femsle/fny292.
48. Mama OM, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, Torres C. Relevance of clonal complex CC398 in bacteremia caused by *Staphylococcus aureus* in a secondary hospital of Aragon, Spain. Importancia del complejo clonal CC398 en las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* en un hospital secundario de Aragón. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* **2020a**; 38(8):394-395. doi:10.1016/j.eimc.2019.12.007
49. Mama OM, Morales L, Ruiz-Ripa L, Zarazaga M, Torres C. High prevalence of multidrug resistant *S. aureus*-CC398 and frequent detection of enterotoxin genes among non-CC398 *S. aureus* from pig-derived food in Spain. *Int J Food Microbiol.* **2020b**; 320:108510. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108510.
50. Mama OM, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, Ceballos S, Iñiguez-Barrio M, Cercenado E, Azcona JM, López-Cerero L, Seral C, López-Calleja AI, Belles-Belles A, Berdonces P, Siller M, Zarazaga M, Torres C; Study Group of clinical *S. aureus* CC398. Prevalence and Genetic Characteristics of *Staphylococcus aureus* CC398 Isolates From Invasive Infections in Spanish Hospitals, Focusing on the Livestock-Independent CC398-MSSA Clade. *Front Microbiol.* **2021**; 12:623108. doi: 10.3389/fmicb.2021.623108.
51. Miragaia M. Factors Contributing to the Evolution of *mecA*-Mediated  $\beta$ -lactam Resistance in Staphylococci: Update and New Insights From Whole Genome Sequencing (WGS). *Front Microbiol.* 2018;9:2723. doi: 10.3389/fmicb.2018.02723.
52. Pérez-Moreno MO, Centelles-Serrano MJ, Nogales-López J, Domenech-Spanedda MF, Lozano C, Torres C. Unusual presence of the immune evasion gene cluster in livestock-associated MRSA of lineage CC398 causing peridu-

- ral and psoas abscesses in a poultry farmer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(10):651-654. doi: 10.1016/j.eimc.2016.07.008.
53. Price, L.B., Stegger, M., Hasman, H., Aziz, M., Larsen, J., Andersen, P.S., Pearson, T., Waters, A., Foster, J.T., Schupp, J., Gillece, J., Driebe, E., Liu, C.M., Springer, B., Zdovc, I., Battisti, A., Franco, A., Zmudzki, J., Schwarz, S., Butaye, P., Jouy, E., Pomba, C., Porrero, M.C., Ruimy, R., Smith, T.C., Robinson, D.A., Weese, J.S., Arriola, C.S., Yu, F., Laurent, F., Keim, P., Skov, R., Aarestrup, F.M., *Staphylococcus aureus* CC398: host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *MBio*, **2012**; 3 (1), 58-59.
  54. Quero S, Serras-Pujol M, Párraga-Niño N, Torres C, Navarro M, Vilamala A, Puigoriol E, de Los Ríos JD, Arqué E, Serra-Pladevall J, Romero A, Molina D, Paredes R, Pedro-Botet ML, Reynaga E. Methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* in pork industry workers, Catalonia, Spain. *One Health*. **2023**; 16:100538. doi: 10.1016/j.onehlt.2023.100538.
  55. Reynaga E, Navarro M, Vilamala A, Roure P, Quintana M, Garcia-Nuñez M, Figueras R, Torres C, Lucchetti G, Sabrià M. Prevalence of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs and pig farm workers in an area of Catalonia, Spain. *BMC Infect Dis*. **2016**;16(1):716. doi: 10.1186/s12879-016-2050-9.
  56. Reynaga E, Torres C, Garcia-Nuñez M, Navarro M, Vilamala A, Puigoriol E, Lucchetti GE, Sabrià M. Clinical impact and prevalence of MRSA CC398 and differences between MRSA-Tet<sup>R</sup> and MRSA-Tet<sup>S</sup> in an area of Spain with a high density of pig farming: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. **2017**;23(9):678.e1-678.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2017.03.019.
  57. Ruiz-Ripa L, Gómez P, Alonso CA, Camacho MC, de la Puente J, Fernández-Fernández R, Ramiro Y, Quevedo MA, Blanco JM, Zarazaga M, Höfle U, Torres C. Detection of MRSA of Lineages CC130-*mecC* and CC398-*mecA* and *Staphylococcus delphini-lnu(A)* in Magpies and Cinereous Vultures in Spain. *Microb Ecol*. **2019**; 78(2):409-415. doi: 10.1007/s00248-019-01328-4.
  58. Ruiz-Ripa, L., Feßler, A. T., Hanke, D., Sanz, S., Olarte, C., Mama, O. M., Eichhorn, I., Schwarz, S., & Torres, C. Coagulase-negative staphylococci carrying *cfr* and PVL genes, and MRSA/MSSA-CC398 in the swine farm environment. *Veterinary Microbiology*, **2020**; 243, 108631. doi:10.1016/j.vetmic.2020.108631.
  59. Ruiz-Ripa L, Bellés-Bellés A, Fernández-Fernández R, García M, Vilaró A, Zarazaga M, Torres C. Linezolid-resistant MRSA-CC398 carrying the *cfr* gene, and MRSA-CC9 isolates from pigs with signs of infection in Spain. *J Appl Microbiol*. **2021a**;131(2):615-622. doi: 10.1111/jam.14988.
  60. Ruiz-Ripa L, Bellés A, García M, Torres C. Detection of a *cfr*-positive MRSA CC398 strain in a pig farmer in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. **2021b**; 39(3):139-141. doi: 10.1016/j.eimc.2020.03.006.
  61. Sahibzada, S., Pang, S., Hernandez-Jover, M., Jordan, D., Abraham, S., O’Dea, M., Heller, J., Prevalence and antimicrobial resistance of MRSA across different pig age groups in an intensive pig production system in Australia. *Zoonoses Publ. Health* **2020**; 67 (5), 576-586. <https://doi.org/10.1111/zph.12721>.
  62. Stegger M, Liu CM, Larsen J, Soldanova K, Aziz M, Contente-Cuomo T, Petersen A, Vandendriessche S, Jiménez JN, Mammina C, van Belkum A, Salmenlinna S, Laurent F, Skov RL, Larsen AR, Andersen PS, Price LB. Rapid differentiation between livestock-associated and livestock-independent *Staphylococcus*

- aureus* CC398 clades. PLoS One. **2013**; 8(11):e79645. doi: 10.1371/journal.pone.0079645.
63. Stegger, M., Lindsay, J.A., Sørnum, M., Gould, K.A., Skov, R., 2010. Genetic diversity in CC398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates of different geographical origin. Clin. Microbiol. Infect. **2020**; 16 (7), 1017-1019.
  64. Vanderhaeghen, W., Hermans, K., Haesebrouck, F., Butaye, P., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in food production animals. Epidemiol. Infect. **2010**; 138, 606-625.
  65. van Loo, I., Huijsdens, X., Tiemersma, E., de Neeling, A., van de Sande-Bruinsma, N., Beaujean, D., Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. Emerg. Infect. Dis. **2007**; 13, 1834-1839.
  66. Voss, A., Loeffen, F., Bakker, J., Klaassen, C., Wulf, M., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. Emerg. Infect. Dis. **2005**, 11 (12), 1965-1966.
  67. Wulf, M., Voss, A., 2008. MRSA in livestock animals-an epidemic waiting to happen. Clin. Microbiol. Infect. **2008**, 14 (6), 519-521.
  68. Zarazaga M, Gómez P, Ceballos S, Torres C. Molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* lineages in the animal-human interface. In *Staphylococcus aureus*, editor: Alexandra Fetsch. Academic Press, **2018**, doi: 10.1016/B978-0-12-809671-0.00010-3.
  69. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, Berscheid A, Janek D, Weidenmaier C, Burian M, Schilling NA, Slavetinsky C, Marschal M, Willmann M, Kalbacher H, Schitteck B, Brötz-Oesterhelt H, Grond S, Peschel A, Krismer B. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. Nature. **2016**; 535(7613):511-6. doi: 10.1038/nature18634.



