



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina portadores del gen *mecC*: ¿un problema emergente?



Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene: an emerging problem?

Ana Vindel^a y Emilia Cercenado^{b,c,*}

^a Servicio de Bacteriología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) resistente a la meticilina –SARM– es un importante patógeno humano que causa una amplia variedad de infecciones que pueden ser leves, como algunas infecciones de piel y partes blandas, o graves, como bacteriemia, endocarditis, neumonía e infecciones de localización quirúrgica. Además puede producir una colonización asintomática, lo que facilita su transmisión y diseminación. Desde su descripción inicial en 1959 y durante varias décadas, el SARM se había considerado un patógeno confinado al ámbito sanitario, pero a partir de la década de los noventa, se describe la emergencia de cepas de SARM responsables de infecciones aparentemente adquiridas en la comunidad. Las cepas comunitarias pertenecían a clones diferentes a los implicados en las infecciones adquiridas en centros sanitarios, muchas de ellas producían la leucocidina de Pantón-Valentine y eran más sensibles a los antibióticos antiestafilocócicos, si bien, actualmente estas diferencias se han difuminado y no son absolutas. Por otra parte, en las últimas décadas se comunica la emergencia de SARM como un patógeno que también puede colonizar e infectar a un amplio rango de especies animales, tanto de granjas, como de compañía o salvajes. Estas cepas, pertenecientes a otros linajes genéticos diferentes se conocen como SARM asociados al ganado^{1,2}. Las cepas de SARM en animales no solo son importantes desde el punto de vista de la salud animal y desde la perspectiva económica sino que también pueden actuar como reservorio zoonótico, entrar en la cadena alimentaria y causar infecciones en humanos. En todas estas cepas, la resistencia de *S. aureus* a la meticilina, se debe a la producción de una nueva proteína, la PBP2a, que presenta una baja afinidad por los betalactámicos. Esta proteína está codificada por el gen *mecA*.

En el año 2007 en un estudio epidemiológico de mastitis bovina realizado en Inglaterra se describe un aislado de *S. aureus* que fenotípicamente era SARM (resistente a oxacilina y cefoxitina), sin embargo, la cepa no contenía el gen *mecA* ni tampoco la proteína PBP2a³. El estudio genético de esta cepa reveló que poseía un nuevo

gen, denominado inicialmente *mecA*_{LGA251}. Este nuevo gen compartía un 69% de homología con el gen *mecA* y codificaba la producción de una proteína que presentaba un 63% de homología de aminoácidos con la PBP2a. Existen notables diferencias entre las proteínas codificadas por los genes *mecA* y *mecC*, de modo que la codificada por este último tiene menor afinidad por la oxacilina que por la cefoxitina, lo que explicaría las dificultades para su detección mediante métodos fenotípicos. Además la proteína codificada por el gen *mecC* es menos estable a 37 °C^{4,5}. Del mismo modo que el gen *mecA*, el nuevo gen estaba localizado en un casete cromosómico SCC_{mec}, pero este presentaba diferencias respecto a otros en las recombinasas *ccrA* y *ccrB* (pertenecientes a los grupos *ccrA1* y *ccrB3*, representando un nuevo grupo de combinación de recombinasas denominado *ccr* tipo 8), en los genes reguladores (*mecI/mecR*) y en que no presentaba una de las tres regiones de unión (la J3). En el año 2009 el nuevo SCC_{mec} se designó como SCC_{mec} tipo XI⁶ y en 2012 el gen *mecA*_{LGA251} se denominó *mecC*⁷. Estudios retrospectivos realizados en Dinamarca y en el Reino Unido³ identificaron 65 cepas que contenían este nuevo gen. Estas cepas no solamente se habían aislado de ganado vacuno sino también de humanos, y se remonta a 1975 la primera cepa conocida de SARM con el gen *mecC* aislada de un humano, por lo que es muy probable que hayan causado infecciones en humanos desde hace al menos 40 años. Las cepas de SARM *mecC* causan predominantemente infecciones de piel y tejidos blandos, pero también se han descrito como agentes causales de infecciones graves de hueso⁸, neumonía nosocomial³ y bacteriemia⁹. Asimismo, estas cepas también producen una variedad de infecciones en diversas especies de animales domésticos y de granjas, aunque principalmente se han descrito como causa de mastitis en vacas lecheras¹⁰.

Tras las primeras comunicaciones de SARM *mecC*³, diversos estudios retrospectivos realizados en cepas de SARM consideradas atípicas, han documentado en al menos 10 países europeos la presencia SARM *mecC* tanto procedentes de animales como de humanos, si bien el número de aislados es escaso. Aunque se desconoce la frecuencia real de cepas con estas características, en Dinamarca, su prevalencia entre el total de aislados de SARM se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emilia.cercenado@salud.madrid.org (E. Cercenado).

incrementó desde el 1,9% en 2010 al 2,8% en 2011¹¹. Es interesante destacar las diferencias geográficas en la prevalencia, así en Alemania^{12,13} se indica una prevalencia del 0,2% (2 cepas de SARM *mecC* entre 3.207 aislados de SARM) y no se observa un cambio en la prevalencia entre 2004 y 2011; en el Reino Unido, en un estudio realizado entre 2010 y 2011¹⁴ la prevalencia fue del 0,45% (6 SARM *mecC* entre 2010 cepas de SARM), y en un estudio realizado en Suiza se detectó una sola cepa con el gen *mecC*¹⁵. En España se han comunicado casos esporádicos de infección y colonización en humanos⁹, en animales de granja¹⁶, e incluso en animales salvajes y en aguas residuales¹⁷.

La mayoría de los aislados de SARM *mecC* pertenecen al complejo clonal CC130 y con menor frecuencia a la secuencia tipo ST425¹⁸. Ambos linajes genéticos de SARM son característicos de animales, lo que sugiere un origen zoonótico del gen *mecC*, probablemente en rumiantes y que posteriormente se diseminó a humanos. Por tanto, hay evidencia de que el contacto con animales y, principalmente con animales de granja, puede constituir un factor de riesgo para su adquisición. En un estudio que realizó la secuenciación completa y el análisis filogenético de cepas de SARM *mecC* aisladas de dos granjas distintas¹⁹, reveló 2 clones diferentes y específicos de cada granja, cada uno de los cuales agrupaba aislados de humanos y de animales de su propia granja que solo diferían en un único nucleótido. Estos datos solo aportan una prueba clara de la dirección de la transmisión, pero combinados con los datos epidemiológicos que evidencian que aislados pertenecientes al complejo clonal CC130 se aíslan frecuentemente en animales y rara vez en humanos, sugieren una transmisión zoonótica. Sin embargo, tanto el origen del gen *mecC* como el del SCC*mec* tipo XI no está todavía esclarecido, ya que además de aislarse en cepas de SARM procedentes de diferentes especies animales, también se han detectado en diferentes especies de estafilococos¹⁸, como *Staphylococcus stepanovicii*, *Staphylococcus xylosus* y *Staphylococcus sciuri*, lo que puede también evidenciar un origen en los estafilococos coagulasa negativa, tal como se ha propuesto para el gen *mecA*.

S. aureus se adapta específicamente a determinadas especies animales mediante mecanismos determinados genéticamente. En algunos casos la especificidad está determinada por la afinidad selectiva de receptores bacterianos por las proteínas del huésped preferente. Estudios recientes han demostrado que algunos linajes genéticos de *S. aureus* de animales derivan de estirpes de origen humano, tras una adaptación genética que conlleva la pérdida de factores de virulencia que no le son útiles para infectar al nuevo huésped y la adquisición posterior de nuevas características²⁰. En este sentido, la presencia del sistema de evasión inmune (*immune evasion cluster* [IEC]) en cepas de *S. aureus* aumenta la colonización y la invasividad en humanos, mientras que cepas de linajes genéticos relacionados con animales carecen de este sistema. Las cepas de SARM *mecC* presentan genes que codifican adhesinas y superantígenos^{3,19,21}, el gen *etd2* (un nuevo alelo del gen *etd* que codifica la toxina exfoliativa D2) con solo un 59% de identidad con el previamente descrito en aislados del CC130¹⁹, no producen la leucocidina de Panton-Valentine¹³ y tampoco presentan el sistema de evasión inmune humano IEC^{3,21}. Todas estas características sustentan que el origen de estas cepas esté en un reservorio animal.

El estudio de Benito et al.²², publicado en este número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, además de detectar una cepa más en España de SARM *mecC* en las lesiones cutáneas de un granjero en contacto diario con diferentes animales, y particularmente con vacas, contribuye a la demostración del posible origen animal de estas cepas y de su reservorio zoonótico. Los autores realizan un estudio longitudinal de portadores de *S. aureus* en 11 miembros de una familia de granjeros con distinto nivel de contacto con diferentes animales. Detectan *S. aureus* en muestras nasales y/o cutáneas de 9 individuos, de los que 6 trabajan de modo continuo en la granja y los otros tres cohabitan con ellos, y aíslan un total

de 18 cepas de *S. aureus*: 17 sensibles a la meticilina y una cepa de SARM *mecC*. La cepa de SARM *mecC* descrita en este estudio era sensible a todos los antibióticos no betalactámicos y pertenecía al grupo clonal ST130-CC130-t843, al igual que las descritas previamente en otros países europeos y en España^{9,18}. La ausencia del sistema IEC y de la toxina de Panton-Valentine en esta cepa, así como la presencia del gen *etd2*, sustentan el potencial origen animal de la misma y su transmisión a humanos, como se ha descrito en otros estudios^{13,19,21}. Las 17 cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina se adscribieron a los complejos clonales CC22, CC30, CC45 y CC121, característicamente humanos, pero también a los complejos clonales CC9 y CC133 característicamente asociados con ganado. Además, dos cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina carecían del sistema IEC, demostrando por ello un posible origen animal, y pertenecían a los linajes genéticos ST1333-CC30, descritos en Japón en muestras de origen canino y ST133-CC133, detectados en pequeños rumiantes, tal como indican los autores.

El estudio de Benito et al.²² presentado en este número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* demuestra el potencial de diferentes linajes clonales de *S. aureus* para transmitirse de animales a humanos y el reservorio zoonótico de estos microorganismos. Si bien en este estudio solamente se detecta un caso de colonización por SARM *mecC*, el hecho de que el granjero en el que se aísla esta cepa trabajara en la fabricación artesanal de queso, podría implicar un potencial riesgo de diseminación de estas cepas a través de la cadena alimentaria. Aunque actualmente son escasas las referencias de estas cepas en la literatura, es importante la realización de estudios como el presente para disponer de un mayor conocimiento de la distribución y la prevalencia de SARM *mecC* en los animales salvajes, de compañía y de granja y en humanos. Por otra parte, también es necesaria la vigilancia de la posible presencia del gen *mecC* no solo en *S. aureus* sino también en diferentes especies de estafilococos coagulasa negativa resistentes a meticilina para conocer su papel en la transmisión y su contribución como causa de infecciones en humanos y en animales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cuny C, Friedrich A, Kozyska S, Layer F, Nübel U, Ohlsen K, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in different animal species. *Int. J. Microbiol.* 2010;300:109-17.
2. Weese JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals. *ILAR J.* 2010;51:233-44.
3. García Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:595-603.
4. Kim C, Milheirico C, Gardete S, Holmes MA, Holden MT, de Lencastre H, et al. Properties of a novel PBP2A protein homolog from *Staphylococcus aureus* strain LGA251 and its contribution to the beta-lactam-resistant phenotype. *J Biol Chem.* 2012;287:36854-63.
5. Tsubakishita S, Kuwahara-Arai K, Sasaki T, Hiramatsu K. Origin and molecular evolution of the determinant of methicillin resistance in staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4352-9.
6. Shore AC, Deasy EC, Slickers P, Brennan G, O'Connell B, Monecke S, et al. Detection of staphylococcal cassette chromosome *mec* type XI carrying highly divergent *mecA*, *mecI*, *mecR1*, *blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3765-73.
7. Ito T, Hiramatsu K, Tomasz A, de Lencastre H, Perreten V, Holden MT, et al. Guidelines for reporting novel *mecA* gene homologues. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4997-9.
8. Barraud O, Laurent F, François B, Bes M, Vignon P, Ploy MC. Severe human bone infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* variant. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2949-50.
9. García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Bal M, Trincado P, Corredoira J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene: emergence in Spain and report of a fatal case of bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:45-50.

10. García-Alvarez L, Webb CR, Holmes MA. A novel field-based approach to validate the use of network models for disease spread between dairy herds. *Epidemiol Infect.* 2011;139:1863–74.
11. Petersen A, Stegger M, Heltberg O, Christensen J, Zeuthen A, Knudsen LK, et al. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the novel *mecC* gene in Denmark corroborates a zoonotic reservoir with transmission to humans. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:E16–22.
12. Cuny C, Layer F, Strommenger B, Witte W. Rare occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC130 with a novel *mecA* homologue in humans in Germany. *PLoS ONE.* 2011;6:e24360.
13. Schaumburg F, Köck R, Mellmann A, Richter L, Hasenberg F, Kriesekorte A, et al. Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in Germany during a 6-year period. *J Clin Microbiol.* 2012;50:3186–92.
14. Paterson GK, Morgan FJ, Harrison EM, Peacock SJ, Parkhill J, Zadoks RN, et al. Prevalence and characterisation of human *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in England. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:598–602.
15. Basset P, Prod'homme G, Senn L, Greub G, Blanc DS. Very low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene in western Switzerland. *J Hosp Infect.* 2013;83:257–9.
16. Ariza-Miguel J, Hernández M, Fernández-Natal I, Rodríguez-Lázaro D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* harboring *mecC* in livestock in Spain. *J Clin Microbiol.* 2014;52:4067–9.
17. Porrero MC, Valverde A, Fernández-Llario P, Díez-Guerrier A, Mateos A, Lavín S, et al. *Staphylococcus aureus* carrying *mecC* gene in animals and urban wastewater, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:899–901.
18. Paterson GK, Harison EM, Holmes MA. The emergence of *mecC* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiol.* 2014;22:42–7.
19. Harrison EM, Paterson GK, Holden MT, Larsen J, Stegger M, Larsen AR, et al. Whole genome sequencing identifies zoonotic transmission of MRSA isolates with the novel *mecA* homologue *mecC*. *EMBO Mol Med.* 2013;5:509–15.
20. Pantosi A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with animals and its relevance to human health. *Front Microbiol.* 2012;3:127.
21. Sabat AJ, Koksai M, Akkerboom V, Monecke S, Kriesekorte A, Hendrix R, et al. Detection of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains that carry a novel genetic homologue and important virulence determinants. *J Clin Microbiol.* 2012;50:3374–7.
22. Benito D, Gómez P, Aspiroz C, Zarazaga M, Lozano C, Torres C. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from humans related to a livestock farm in Spain, with detection of MRSA-CC130 carrying *mecC* gene: a zoonotic case? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:280–5.