



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Carta científica

Importancia del complejo clonal CC398 en las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* en un hospital secundario de Aragón[☆]



Relevance of clonal complex CC398 in bacteremia caused by *Staphylococcus aureus* in a secondary hospital of Aragon, Spain

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es una entidad importante por su frecuencia y gravedad. La epidemiología de las cepas que causan estas infecciones invasivas, tanto *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina (SASM) como *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina (SARM), es variable según regiones y países¹.

En nuestra área geográfica se detectan con frecuencia cepas de SARM del complejo clonal 398 (CC398), que suelen estar relacionadas epidemiológicamente con el ganado porcino². Sin embargo, los datos sobre la variante SASM-CC398 son escasos, pero se plantean como una entidad emergente en países como Francia^{3–5} o Portugal⁶.

Para conocer la importancia de estas cepas en infecciones invasivas en nuestro entorno, se analizaron los aislados de *S. aureus* (primer aislado/paciente) de hemocultivos en el Hospital Royo Villanova (HRV) de Zaragoza, durante un periodo de 30 meses (01/06/2015–31/12/2017). Se obtuvieron 84 aislados *S. aureus* (30 SARM y 54 SASM), de los que se pudieron recuperar 77 (27 SARM—todos ellos *mecA*-positivos— y 50 SASM), que fueron incluidos en este estudio.

Se determinó la sensibilidad a antimicrobianos de los 77 *S. aureus* (paneles Combo 31, MicroScan®, Beckman, y difusión en

agar), y se estudió por PCR si las cepas pertenecían al linaje CC398⁷. En estos últimos (CC398), se analizó la presencia de genes de resistencia a antibióticos, en función del fenotipo de resistencia detectado (*blaZ*, *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)*, *erm(T)* y *msr(A)*)⁸. Asimismo, se estudiaron los genes de resistencia a macrólidos en los aislados *S. aureus* de linajes no-CC398 para compararlos con los de CC398.

Se detectaron 4 aislados CC398, todos SASM, correspondiendo a un 8% de las cepas SASM y un 5,2% del total de *S. aureus*. Fueron adscritos a 2 tipos-*spa* diferentes: t571 y t1451 (tabla 1). Ningún SARM se asoció al complejo CC398 (todos fueron sensibles a tetraciclina). Los 4 aislados SASM-CC398 carecían del fenotipo tetraciclina-resistente (marcador de SARM-CC398) y todos fueron resistentes a eritromicina y a clindamicina (inducible), mediada dicha resistencia por el gen inusual *erm(T)*, co-existiendo en 3 cepas con el gen *msr(A)* (tabla 1). De los aislados no-CC398, 12 (16,4%) fueron resistentes a eritromicina y clindamicina (inducible), mediada dicha resistencia por el gen *erm(A)* o *erm(B)*, detectados junto al gen *msr(A)* en 9 de ellos. El gen *erm(T)* no fue encontrado en *S. aureus* no-CC398. Por tanto, la resistencia a eritromicina-clindamicina (inducible) mediada por el gen *erm(T)*, puede ser un marcador fenotípico de SASM-CC398, coincidente con otras series^{3,9}, a diferencia de la resistencia a tetraciclina, característica de SARM-CC398. Los 4 aislados SASM-CC398 fueron sensibles al resto de antibióticos, con la única excepción de penicilina, mientras que los SASM no-CC398 fueron además, resistentes a ciprofloxacino (n=32), aminoglucósidos (n=16), mupirocina (n=14) y/o trimetoprim-sulfametoxazol (n=1).

Tabla 1
Características de los aislados SASM-CC398 procedentes de hemocultivos

Paciente	Aislado SASM	Tipo- <i>spa</i>	PCR CC398	Fenotipo de resistencia ^a	Genotipo de resistencia	Relación con ganado	Cuadro clínico/características
P1	X732	t571	+	ERI, CLI ^b , PEN	<i>erm(T)</i> , <i>msr(A)</i>	No	Endocarditis infecciosa
P2	X746	t571	+	ERI, CLI ^b	<i>erm(T)</i> , <i>msr(A)</i>	No	Artritis séptica
P3	X753	t1451	+	ERI, CLI ^b , PEN	<i>erm(T)</i> , <i>msr(A)</i>	No	Bacteriemia asociada a catéter
P4	X729	t1451	+	ERI, CLI ^b , PEN	<i>erm(T)</i>	Sí (ganadero de vacas hace años). Contacto ocasional con otros animales (gallinas, perros, cerdos)	Neumonía nosocomial

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina.

^a Antibióticos testados (EUCAST): penicilina (PEN), cloxacilina, oxacilina, cefoxitina, eritromicina (ERI), clindamicina (CLI), gentamicina, tobramicina, amikacina, ciprofloxacino, fosfomicina, levofloxacino, vancomicina, teicoplanina, cotrimoxazol, ácido fusídico, mupirocina, daptomicina y linezolid.

^b Fenotipo de resistencia inducible.

[☆] Este trabajo ha sido presentado en el XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), celebrado en Madrid, 23–25 de mayo de 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.12.007>

0213-005X/© 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

El CC398 es un linaje emergente entre las cepas SASM invasivas representando un porcentaje del 8% en nuestro hospital. En Francia se ha detectado con frecuencia variable pero creciente en los últimos años³, con cifras del 20% en una serie de 2017⁴. Además de su presencia en bacteriemias, se han descrito en este país como causante de otras infecciones graves como neumonías, endocarditis o infecciones articulares⁹, lo que concuerda con nuestra pequeña serie. Entre los tipos de *spa* detectados en nuestro estudio está el t571, que se relaciona con infecciones de origen nosocomial o asociadas a cuidados sanitarios y sin relación con ganado, y que está adquiriendo protagonismo en países vecinos como Francia y Portugal^{3,5,6}. Más controvertida es la epidemiología de t1451 y, aunque en uno de los 2 casos presentados se encontró relación profesional anterior con ganado, son necesarios más estudios para extraer conclusiones válidas.

La dispersión de estas cepas parece preocupante, tanto por su frecuencia ascendente en entornos geográficos próximos como por su asociación a mayor virulencia e infecciones graves^{3–5,9,10}.

El estudio, pese a su reducido número de casos, parece indicar la presencia del complejo clonal CC398 entre los aislados invasivos de SASM. Sería de interés ampliar el estudio a otros hospitales y a otros entornos epidemiológicos a fin de completar el conocimiento sobre este linaje emergente SASM-CC398.

Financiación

Trabajo financiado por el proyecto SAF2016-76571-R de la Agencia Estatal de Investigación (AEI) y por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) de la UE.

Conflicto de intereses

O.M. Mama tiene una beca predoctoral Mujeres-por-África/Universidad de La Rioja (UR) y L. Ruiz-Ripa una beca predoctoral-UR. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Laupland KB, Lyytikäinen O, Sogaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al., International bacteremia surveillance collaborative. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: A multinational population-based surveillance study. Clin Microbiol Infect. 2013;19:465–71, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03903.x>.

2. Ceballos S, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, Reynaga E, Azcona-Gutiérrez JM, Rezusta A, et al., 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;74:2157–61, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz180>.
3. Bonnet I, Millon B, Meugnier H, Vandenesch F, Maurin M, Pavese P, et al. High prevalence of spa type t571 among methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from bacteremic patients in a French University Hospital. PLoS One. 2018;13:e0204977, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0204977>.
4. Sauget M, Bouiller K, Richard M, Chagrot J, Chollet P, Hocquet D, et al. Increasing incidence of bloodstream infections due to *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 in a French hospital between 2010 and 2017. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38:2127–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-019-03653-5>.
5. Bouiller K, Gbaguidi-Haore H, Hocquet D, Chollet P, Bertrand X, Chirouze C. Clonal complex 398 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections are associated with high mortality. Clin Microbiol Infect. 2016;22:451–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.018>.
6. Tavares A, Faria NA, de Lencastre H, Miragaia M. Population structure of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) in Portugal over a 19-year period (1992–2011). Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:423–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-013-1972-z>.
7. Stegger M, Lindsay JA, Moodley A, Skov R, Broens EM, Guardabassi L. Rapid PCR detection of *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 by targeting the restriction-modification system carrying *sau1-hsdS1*. J Clin Microbiol. 2011;49:732–4, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01970-10>.
8. Benito D, Lozano C, Rezusta A, Ferrer I, Vasquez MA, Ceballos S, et al. 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. 2014;304:1226–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.09.004>.
9. Chroboczek T, Boisset S, Rasigade JP, Tristan A, Bes M, Meugnier H, et al. Clonal complex 398 methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*: A frequent unspecialized human pathogen with specific phenotypic and genotypic characteristics. PLoS One. 2013;8:e68462, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068462>.
10. Senneville E, Brière M, Neut C, Messad N, Lina G, Richard JL, et al., French Study Group on the Diabetic Foot. First report of the predominance of clonal complex 398 *Staphylococcus aureus* strains in osteomyelitis complicating diabetic foot ulcers: A national French study. Clin Microbiol Infect. 2014;20:O274–7, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12375>.

Olouwafemi Mistourath Mama^a, Carmen Aspiroz^{b,*},
Laura Ruiz-Ripa^a y Carmen Torres^a

^a Área de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Logroño, La Rioja, España

^b Sección de Microbiología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carmenaspiroz@gmail.com (C. Aspiroz).