

Diplomado en Salud

Pública 2018

## **TRABAJO PRÁCTICO**

Transmisión de *Staphylococcus aureus* resistente  
a meticilina desde animales de producción  
a las personas

Clara Juana Vivas Rubio

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
ABREVIATURAS .....	3
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	10
4. RESULTADOS.....	12
5. DISCUSIÓN.....	20
6. CONCLUSIONES.....	26
7. FUTURA APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE ESTE ESTUDIO. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	27
BIBLIOGRAFÍA .....	29
ANEXO.....	36

## ABREVIATURAS

**EE. UU:** Estados Unidos.

**EFSA:** European Food Safety Authority.

**IEC:** Immune Evasión Gene Cluster.

**LA-MRSA:** Livestock Associated-MRSA.

**MLST:** *Multilocus sequence typing*.

**MRSA:** *Methicilin resistant Staphylococcus aureus*.

**PBP:** Penicillin Binding Protein.

**PBP2A:** Penicillin Binding Protein 2A.

**PVL:** Panton-Valentine-Leukocidin.

**S. aureus:** *Staphylococcus aureus*.

**SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

**SARM-AC:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad.

**SARM-AG:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado al ganado.

**SARM-AH:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado al hospital.

**SARM-Tet<sup>R</sup>:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y tetraciclina.

**SARM-Tet<sup>s</sup>:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y sensible a tetraciclina

**SASM:** *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

**SCC:** Cassette cromosómico estafilocócico

## RESUMEN

*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es responsable de un importante número de infecciones en humanos y ocasiona grandes pérdidas en las explotaciones ganaderas. SARM asociado al ganado (SARM-AG) se ha aislado tanto en seres humanos como en animales, lo que sugiere que este patógeno podría ser un potencial agente zoonótico, y el contacto con el ganado debería considerarse un factor de riesgo en la adquisición del mismo en profesionales como trabajadores de explotaciones ganaderas y mataderos o veterinarios. Tras la revisión de los 14 estudios seleccionados para la realización de este trabajo, se hace patente la necesidad llevar a cabo un mayor número de estudios para discernir la epidemiología de SARM-AG, así como de establecer medidas preventivas frente al mismo en los grupos de población en riesgo.

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), SARM asociado al ganado, SARM-AG, zoonosis, SARM cadena alimentaria, SARM ST398.

## **ABSTRACT**

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is responsible for numerous infections in human beings and causes big losses to livestock holdings. Livestock-associated (LA) MRSA has been isolated both in human beings and in animals, which suggests that this pathogen may be a potential zoonotic agent. The contact with the infected cattle should be viewed by related professionals such as farmers, veterinarians or in slaughter houses as a probable risk in such acquisition. After conducting a thorough review from 14 selected studies for the same, it is evident that further research is vital to discern SARM-AG's epidemiology and clearly formulate preventive measures in populations categorised with such risk.

**Keywords:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, livestock-associated (LA)-MRSA, LA-MRSA, zoonosis, MRSA food-chain, MRSA ST398.

## 1. INTRODUCCIÓN

El género *Staphylococcus* consta de 36 especies, 16 de las cuales han sido aisladas en humanos. La especie más virulenta y que frecuentemente provoca patologías en humanos es *Staphylococcus aureus* (1). Esta especie forma parte de la microbiota normal de la piel y membranas mucosas de los individuos sanos, pero en personas cuyo sistema inmunológico está comprometido es responsable de una amplia gama de infecciones, desde las más leves como infecciones superficiales de piel y tejidos blandos, hasta las más graves como neumonía necrosante, bacteriemia u endocarditis (2,3). También ocasiona gran número de intoxicaciones alimentarias (4).

En la actualidad las cepas de *S. aureus* presentan un amplio rango de resistencia a los antibióticos. En los años 40 se usó la penicilina en el tratamiento de infecciones causadas por este agente, y al poco tiempo se encontraron las primeras cepas de *S. aureus* resistente a la misma. En 1957, se constató la multirresistencia de muchas de estas cepas obligando a la introducción de nuevos antibióticos como las penicilinas semisintéticas, entre las que se encontraba la meticilina, introducida en España en 1959. Un año después se aisló la primera cepa *S. aureus* meticilina resistente (SARM o methicillin resistant *S. aureus* (MRSA)) en un hospital de Inglaterra (Jevons, 1961) (5). Desde entonces el número de casos clínicos por SARM ha crecido exponencialmente a nivel mundial. Hasta hace muy pocos años la resistencia intrínseca de *S. aureus* a la meticilina se asociaba al gen *mecA*, el cuál sintetiza una PBP (acrónimo de “Penicillin Binding Protein”, “proteínas de unión a penicilina”) con baja afinidad a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (PBP<sub>2A</sub>). Sin embargo, en 2011 se encontró una cepa que contenía un nuevo determinante genético de resistencia a la meticilina el *mecALG251*, posteriormente denominado *mecC* (5,6).

Al principio las infecciones por SARM estaban confinadas al ámbito hospitalario y asistencia sanitaria (SARM-AH) (2), pero actualmente podemos encontrar cepas de SARM en individuos sanos (SARM-AC), que no han recibido terapia antibiótica ni han estado en contacto con pacientes hospitalizados dificultando la prevención y control de las infecciones, al ser portadores asintomáticos (7).

En los últimos años, numerosos estudios han descrito la importancia de SARM en veterinaria. Se han aislado numerosas cepas que habían colonizando a distintas especies animales, especialmente a cerdos, en numerosos países como Francia, Países Bajos o Japón (SARM-AG) (8,9). Sin embargo en la mayoría de los casos no se había producido infección, permaneciendo los animales asintomáticos. La mayoría de los SARM-AG, según los métodos de caracterización molecular, pertenecen a la línea genética CC938. Cepas pertenecientes a esta misma línea genética se han encontrado en personas que tienen relación con el ganado (granjeros, veterinarios, etc.) y sus familiares (10). Debido al gran potencial zoonótico de SARM, la exposición del ser humano a la ganadería podría constituir un factor de riesgo para los profesionales relacionados con la misma, por la posible colonización por SARM CC398 y desarrollo de una infección o simplemente constituir un reservorio genético de resistencia jugando un papel clave en la epidemiología de SARM. Además otros estudios sugieren que la cadena alimentaria también podría ser una fuente de diseminación de estas cepas, respecto al papel potencial de los alimentos como vehículos de infección (11,12). Por lo tanto, los trabajadores de los mataderos también deberían considerarse un grupo de riesgo por la posible colonización de cepas SARM-AG (13).

En Extremadura el sector ganadero adquiere gran importancia a distintos niveles: social, económico, cultural, etc. Destaca por encontrarse entre las cinco comunidades autónomas con mayor censo de bovino y ovino (14), y se encuentra entre las tres

comunidades autónomas con mayor censo nacional de porcino ibérico (15). Esto supone que en caso de confirmarse la importancia de SARM-AG como agente zoonótico en la epidemiología de SARM, un porcentaje importante de la población (agricultores, veterinarios, trabajadores en mataderos y cooperativas, transportistas de ganado, etc.) están en riesgo de ser colonizados por SARM, y al mismo tiempo actuar como fuentes de transmisión del mismo a la comunidad. Por ello, es necesario revisar los distintos estudios e investigaciones sobre el potencial zoonótico de SARM-AG, y en el caso de llegar a conclusiones que lo verifiquen, establecer medidas preventivas específicas para estos profesionales, así como realizar programas de vigilancia continua y llevar a cabo más investigaciones sobre la situación de SARM-AG en las explotaciones ganaderas y la población extremeña.

## 2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es determinar si el contacto con el ganado es un factor de riesgo para la adquisición de SARM en aquellas personas que debido a su actividad profesional tienen un contacto frecuente con el ganado. En cuyo caso, habría que plantear la importancia que este hecho tendría para la salud pública. Estas personas podrían ser trabajadores de explotaciones ganaderas, veterinarios, trabajadores de mataderos, etc.

### **Específicos:**

1. Conocer la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en animales de producción, personas en contacto con el ganado y medio ambiente.
2. Determinar si existe alguna especie animal que albergue mayor riesgo en la transmisión de SARM a las personas.
3. Concretar qué factores influyen en la adquisición de SARM en las personas en contacto con el ganado.
4. Valorar las consecuencias que *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado al ganado puede tener en salud pública.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

La opción metodológica elegida para la realización de este trabajo ha sido una revisión bibliográfica. El proceso de búsqueda de artículos e información necesaria se ha llevado a cabo desde febrero de 2017 hasta junio de 2017.

Las bases de datos utilizadas han sido PubMed, Saludteca, Scopus, SciELO, Web of Science (WOS), Elsevier, Google académico. También se han consultado informes, protocolos, publicaciones, etc. en las páginas webs de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE).

Para la búsqueda de información se han utilizado descriptores como: *livestock*, MRSA, LA-MRSA, Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Livestock-associated (LA)-MRSA, zoonosis, food-chain. En el caso de la búsqueda en la base de datos Pubmed, previamente se realizó la traducción al lenguaje documental empleando la base MeSH (Medical Subject Headings). La utilización del operador booleano “AND” ha permitido localizar registros que contenían todos los criterios de búsqueda deseados: ‘MRSA AND zoonosis’, ‘MRSA AND livestock’, ‘MRSA AND foodchain’. También se ha aplicado el filtro para seleccionar solo aquellos publicados entre 2011 y 2018.

Una vez recopilada toda la información según los criterios establecidos, se obtuvieron un total de 20 estudios. De los cuales se eligieron aquellos en los que se habían realizado estudios de prevalencia de SARM en el ganado y en el medio ambiente de explotaciones ganaderas, en distintos grupos de población o a lo largo de la cadena alimentaria, y en los que se investigaba la posible relación entre el contacto con el ganado y la adquisición de SARM. El resultado de dicha selección fueron 14 estudios,

que han sido los utilizados para la realización de este trabajo. Todos ellos en lengua inglesa excepto dos.

Las dificultades encontradas en el proceso de búsqueda han sido que la mayoría de los estudios estaban en lengua inglesa, y la existencia de pocos estudios que investigasen la relación entre SARM-AG y SARM-AC. La mayoría se limitaban al estudio de prevalencia de SARM y caracterización del mismo en poblaciones, explotaciones ganaderas, pacientes hospitalizados, etc. pero no se investigaba la posible relación entre las distintas prevalencias.

#### 4. RESULTADOS

Los resultados de los 14 estudios revisados han sido agrupados por países, y algunos de ellos por proximidad geográfica para obtener una visión general de la prevalencia de SARM en las distintas regiones a nivel mundial (Consultar Tabla 1).

##### **Dinamarca, Bélgica, Países Bajos y Alemania.**

En el estudio llevado a cabo en 2011 por García-Graell et al., participaron un total de 298 veterinarios clasificados en 3 grupos en función del grado de contacto con el ganado (con cerdos, rumiantes y aves), 16 de ellos fueron SARM (n=14 en Bélgica y n=2 en Dinamarca), de los cuales 13 pertenecían a la línea genética ST398. Todos los aislados SARM ST398 tenían el gen *tet*, el cual confiere resistencia a la tetraciclina y el 53,4% (7/13) mostraban un fenotipo multirresistente. El contacto con el ganado 24 horas antes de la recogida de muestras se considera un factor de riesgo para la adquisición SARM; sin embargo el contacto 24 horas antes con cerdos no se ha asociado con dicha adquisición. Si que se encontró una fuerte asociación entre la adquisición de SARM-AG en los trabajadores de granjas porcinas (16)

Pomerania (región situada al noreste de Alemania) posee una media de cerdos por granja cuatro veces superior (3905 vs. 886) y una media dos veces superior (174 vs. 75) a la de otras especies de ganado con respecto a la media estimada a nivel nacional. Se llevo a cabo un estudio de prevalencia de SARM en las distintas superficies de las granjas y en los trabajadores de estas o personas que tenían contacto con el ganado. Se tomaron muestras a un total de 78 personas (17 en contacto con aves, 25 en contacto con bovinos y 36 en contacto con cerdos). También se tomaron muestras de polvo de distintas superficies (cubículos para la comida y bebida, vallas, paredes, etc.) de 500 cm<sup>2</sup> (17 de granjas de cerdos, 11 de granjas bovinas y 6 de granjas avícolas). De las 78

personas muestreadas, 20 fueron positivas a SARM (25,6%). Todas las muestras positivas pertenecían a trabajadores o personas en contacto con cerdos. Los trabajadores de las granjas que fueron SARM positivos trabajaban una media de 8.8 horas diarias, mientras que los trabajadores SARM negativos trabajaban una media de 6.9 horas diarias. 6 de las 17 muestras de polvo tomadas en granjas porcinas fueron SARM positivas. El resto de muestras de polvo procedentes de las otras granjas fueron negativas a SARM. Los aislados SARM fueron resistentes al menos a dos antibióticos betalactámicos y a la tetraciclina, y también presentaron resistencia a algunos de los otros antibióticos testados (lincosamida, macrólidos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos). Todos los aislados que poseían el gen *mecA* pertenecían a la línea genética CC398. Los trabajadores cuyas muestras fueron positivas a SARM procedían de 6 granjas distintas, 5 de las cuales tenían muestras de polvo positivas. También se encontraron 5 trabajadores cuyas muestras eran positivas, pero procedían de granjas SARM negativas (20).

En otro estudio llevado a cabo por Graveland et al. en los Países Bajos, se tomaron muestras al azar de personas que trabajaban en granjas de terneras y de los familiares de las mismas. Las muestras fueron tomadas en periodos de alta exposición (cuando tenían contacto con los animales) y de baja exposición (cuando los animales no estaban en las granjas o cuando los trabajadores estaban de vacaciones). La prevalencia de SARM fue de un 38% en trabajadores y de un 16% en los familiares de los trabajadores. La prevalencia media de SARM en los trabajadores y familiares se redujo de un 25% en los periodos de alta exposición a un 19% en los periodos de baja exposición. Al igual que en el estudio anterior, se observó que los trabajadores que habían trabajado más horas en las granjas antes de que se les tomaran las muestras portaban en la mayoría de los casos SARM, frente a aquellos que habían pasado menos

horas trabajando, en los que el número de portadores era menor. Los hombres fueron más frecuentemente colonizados que las mujeres. El 58% de las personas a las que se le tomaron muestras eran portadoras de SARM intermitentes. Sólo un 7% fueron positivos durante todo el tiempo que duró el estudio, y por tanto, considerados portadores persistentes. El 92,7% de los aislados de SARM pertenecían a la línea genética CC398 (17).

## **España**

En España se han realizado varios estudios para estudiar la prevalencia de CC398. En 2014, Benito et al. tomaron muestras a los 98 pacientes del Hospital Universitario Miguel Servet, de Zaragoza (España), que eran portadores de SARM resistente a la tetraciclina (SARM-Tet<sup>R</sup>), con el objetivo de analizar la posible relación entre el contacto con el ganado y la adquisición de las cepas SARM-Tet<sup>R</sup> presentes en los pacientes. Realizaron una encuesta a cada uno de ellos en la que se les preguntaba si habían tenido contacto previo con animales en los 18 meses antes a haber sido ingresados: 25 de ellos habían tenido contacto previo con ganado (principalmente cerdos y pollos), 42 no habían tenido contacto previo con ganado y de 31 no se pudo obtener información porque no lo recordaban o no se pudo contactar con ellos. Tras el análisis molecular de las 98 muestras SARM-Tet<sup>R</sup>, se identificaron 10 secuencias distintas, y 59 de las 98 muestras (60,2%) pertenecían a la secuencia ST398. Todas las cepas SARM-CC398 carecían de los genes de IEC (Immune Evasión gene Cluster) (10).

Un año más tarde, en 2015, Benito et al. llevaron a cabo un nuevo estudio en una granja situada en la Rioja para estudiar la presencia de SARM en 11 miembros de una misma familia con distinto grado de contacto con el ganado: mucho contacto (miembros de la familia trabajaban en la granja), contacto intermedio (miembros de la familia que

vivían en la granja y trabajaban esporádicamente en la misma) y bajo contacto (miembros de la familia que vivían con personas que trabajaban en la granja). La granja principalmente estaba destinada a la producción de terneros, aunque también había ovejas, cabras, caballos y pequeños animales (perros y gatos). De un total de 40 muestras tomadas (31 muestras nasales y 9 muestras de lesiones de piel), solo 17 eran de *S. aureus*, y de estas 17, solo 1 muestra perteneciente a una lesión de piel fue considerada SAMR. Esta poseía el gen *mecC*, que junto con la ausencia de IEC (Immune Evasion gene Cluster) determina la pertenencia a SARM de origen animal. La muestra procedía de un trabajador, que también trabajaba en la elaboración de productos lácteos como el queso, y por tanto tenía un mucho contacto con ganado lechero (22).

En la Unidad de Patología Infecciosa del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Extremadura (HCV-UEx) se analizaron un total de 120 muestras: 57 pertenecientes a los trabajadores del HCV-UEx y 63 pertenecientes al resto del personal de la UEx. 40 de los aislados eran *Staphylococcus* positivos al gen *mecA* (70,2%), en el otro grupo perteneciente al resto de trabajadores del personal de la UEx, se detectaron 21 (33,3%) aislados positivos al gen *mecA* (25).

Cataluña es la comunidad autónoma que posee la mayor densidad de cerdos por Km<sup>2</sup>. En la tesis doctoral defendida por Reynaga en 2017, se llevó a cabo un estudio de prevalencia de SARM CC398 en los trabajadores de granjas de cerdos de la Comarca de Osona (representa una de las áreas de mayor densidad de cerdos de Cataluña). De las 140 muestras de trabajadores que se tomaron, 81 muestras (57,9%) fueron SARM, y a su vez las 81 muestras de SARM pertenecían a la línea genética SARM 398. El 75,8% de los trabajadores SARM trabajaban en granjas con más de 1250 cerdos. Prácticamente todas las cepas SARM398 detectadas, presentaban resistencia a la tetraciclina, eritromicina y clindamicina. Y todas eran multirresistentes. También se tomaron

muestras de 200 cerdos pertenecientes a 20 granjas cuyos trabajadores eran positivos a SARM. 92 de los cerdos estaban colonizados por SARM398.

Otro de los objetivos de este estudio fue analizar las diferencias clínicas y epidemiológicas entre SARM-Tet<sup>R</sup> y SARM-Tet<sup>S</sup>. Para ello se tomaron muestras de 106 pacientes que eran SARM-Tet<sup>R</sup>, y tras realizar un tipado molecular de los aislados, se determinó que la secuencia más frecuente era la ST398. Destacar también que el 54,3% de los pacientes SARM CC398 habían estado en contacto con granjas de cerdos, y el perfil de estos pacientes correspondía a personas jóvenes con escaso contacto hospitalario y escaso contacto con residencias de ancianos (1).

### **Australia**

No existen muchos datos sobre la presencia y distribución de SARM en Australia. Recientemente Sahibzada et al. realizaron un estudio para estudiar la prevalencia de SARM en cerdos, población en contacto con los mismos y en el medio ambiente de los establos. El 60% de las muestras tomadas de los trabajadores de las granjas porcinas fueron positivas a SARM. El 90% de las muestras ambientales tomadas de las casetas porcinas también fueron SARM. El 74% de los cerdos estaban colonizados por SARM. De las 68 muestras SARM seleccionadas para llevar a cabo la caracterización molecular, todas portaban los genes *mecA* y *nuc*. La mayoría pertenecía a las líneas genéticas ST93 y ST398. Una gran proporción de los aislados ST398 presentaba resistencia a la tetraciclina, eritromicina y clindamicina (26).

### **EE.UU**

Se tomaron muestras de cerdos y trabajadores de granjas porcinas en 5 estados de EE.UU (Illinois, Iowa, Minnesota, North Carolina y Ohio). La mitad de las muestras procedían de granjas convencionales y la otra mitad de granjas libres de antibióticos.

Solo un 4,6% de los cerdos y un 20,9% de los trabajadores presentaban muestras positivas a SARM. Todos los cerdos pertenecientes a las granjas porcinas libres de antibióticos dieron negativo a SARM. La mayor parte de los trabajadores que estaban colonizados por SARM pertenecían a granjas en las que se había detectado SARM. El 74% de las muestras positivas a SARM pertenecía a la línea genética ST398 (19). En aquellos trabajadores que usaban equipo de protección y trabajaban menos de 7 horas en las granjas, la prevalencia de SARM observada fue menor que en el resto.

### **Tailandia**

En Tailandia no se han realizado estudios que estimen la prevalencia de SARM en la población, explotaciones porcinas ni en trabajadores de las mismas. El estudio realizado por Patchanee en 2012, constituye la primera evidencia de la presencia SARM-AG entre los cerdos, trabajadores y el medioambiente de las explotaciones porcinas. Se tomaron 880 muestras de cerdos, trabajadores y medioambiente (suelo, comederos, paredes, bebederos, etc.) de 104 granjas situadas en la región de Chiang Mai and Lamphun, en el norte de Tailandia. La prevalencia de SARM encontrada fue de 0.68% en cerdos, 2.53% en trabajadores y 1.28% en el medioambiente. 13 de las cepas fueron sometidas a pruebas de sensibilidad bacteriana. El 100% de los aislados fueron resistentes a clindamicina, oxitetraciclina, tetraciclina y penicilina. Todas las líneas genéticas encontradas fueron resistentes a al menos cinco agentes antimicrobianos (21).

### **Rumanía**

A pesar de que Rumanía ha sido considerada como un “hot spot” (punto caliente) por las infecciones de SARM, aún no existen muchos estudios que hayan investigado sobre la epidemiología de SARM en las explotaciones porcinas de Rumanía. En un estudio realizado en 2013, participaron un total de 103 trabajadores, de los cuales 6.8%

fueron portadores SARM. Se observaron mayores prevalencias de SARM en granjas que realizaban importaciones frecuentes de cerdos. La prevalencia de SARM entre los trabajadores fue de un 6,8%. Se observó que los trabajadores de las granjas de acabado presentaban mayores tasas de prevalencia de SARM, que los que trabajaban en granjas de ciclo cerrado. La resistencia a tetraciclina, oxitetraciclina y clindamicina fue frecuente entre los aislados SARM. Los tres aislados SARM procedentes de las muestras medioambientales tomadas, portaban el gen *mecA* y presentaban resistencia a la oxitetraciclina y a la tetraciclina (18).

### **Italia**

Hay numerosos estudios sobre la epidemiología de SARM en Italia. El más reciente es el realizado por Mascaro et al. en 2018. En dicho estudio participaron 122 granjas de cerdos; la mayoría de las granjas tenían una capacidad media o eran pequeñas, para consumo propio de las familias o a nivel local. El 80% de las mismas eran granjas de acabado. Y en el 50% también estaban presentes cabras y ovejas. También participaron 21 mataderos, donde se sacrificaban otras especies.

Se tomaron muestras de un total de 396 trabajadores (de las granjas y mataderos). Solo 35 trabajadores fueron SARM positivos, y de estos 27 eran SARM-AG. El 11,8% de los aislados SARM pertenecían a trabajadores de las granjas y el 3% a trabajadores de mataderos. Se observó que la prevalencia de SARM era mayor en los trabajadores de granjas con mayor capacidad. Los aislados de SARM-AG fueron resistentes a al menos 4 antibióticos. La resistencia a la clindamicina fue del 96,6%, a la tetraciclina fue del 89,7% y a la eritromicina del 82,8% (27).

En la región de Apulia se realizó un estudio para determinar la presencia de SARM en la cadena alimentaria, en concreto en productos lácteos. Para ello se tomaron

3760 muestras de leche y productos lácteos. De los 484 aislados de *S. aureus*, 40 fueron SARM. Todos ellos poseían el gen *mecA*. El 67.5% de las muestras pertenecían ST152, seguido de ST398 (24).

Otro estudio en el que se analizó la presencia de SARM en la cadena alimentaria fue el llevado a cabo por Normanno et al. en 2015. En este se recogieron 328 muestras de 2 mataderos localizados en el sur de Italia. Se tomaron 215 muestras de cerdos tras haber sido aturdidos y 113 de trabajadores. El 37,6% de las muestras fueron positivas a SARM y el 43,2% de las mismas pertenecían a la línea genética ST398. Todos los aislados de SARM procedentes de los cerdos presentaban multirresistencia. Y todos ellos eran resistentes a la tetraciclina (23).

## 5. DISCUSIÓN

La mayoría de investigaciones y estudios sobre la epidemiología y características moleculares de SARM-AG se han desarrollado en países europeos. Disponemos de muy pocos datos sobre la prevalencia de SARM-AG en explotaciones ganaderas y grupos de población en contacto con el ganado en el resto de países, debido en muchos de los casos a la falta de recursos. Este hecho impide que a día de hoy podamos tener una visión global sobre la prevalencia e importancia de SARM-AG en salud pública, haciendo patente la necesidad de establecer protocolos de vigilancia de este patógeno en las explotaciones y población de riesgo a nivel mundial.

Las prevalencias de los 14 estudios revisados en este trabajo varían entre los distintos países e incluso dentro del mismo país. Hay numerosos factores que influyen en dicha variabilidad. Uno de ellos es el tamaño de la explotaciones objeto de estudio. Algunas pueden albergar un gran número de animales, como las del estudio realizado por Reynaga Sosa en 2017 en la comarca de Osuna (Cataluña) (1), cuyas explotaciones se encuentran industrializadas, y en el que se encontró una prevalencia de SARM-AG de un 46% en los cerdos muestreados; mientras que en Tailandia la mayoría de las granjas muestreadas eran familiares, y se encontraban en la parte trasera de las casas, hallándose una prevalencia del 9,61%. La prevalencia también puede variar debido a que no todos los estudios han utilizado los métodos adecuados para la identificación de cepas SARM. Algunos estudios han identificado los aislados de *S. aureus* como SARM si presentaban el gen *mecA* (es el caso del estudio realizado por Bravo et al., en 2017) (25) que es el que le confiere resistencia a la meticilina. Sin embargo en 2011 se descubrió un nuevo determinante genético denominado gen *mecC*; por tanto, podrían no haberse identificado como SARM aquellos aislados que contenían este gen, obteniendo valores de prevalencias más bajos a los reales. En el caso del estudio realizado en

Rumanía (18), se usó Chromogenic agar para seleccionar las cepas de SARM, y también podría haberse subestimado la verdadera prevalencia de SARM. Otros factores que contribuyen a la variabilidad de prevalencia es la localización geográfica; en Italia se encontró una prevalencia de portadores de SARM de un 7.3%, la cual es relativamente baja si la comparamos con áreas de gran densidad de ganado como Alemania o los Países Bajos (28,29). Sin embargo coincide con los resultados de estudios en los que las granjas de ganado tenían características similares, como las de Rumanía o España (30,31). En el caso de estudio llevado a cabo en Dinamarca y Bélgica, el número de muestras SARM positivas fue significativamente alto para los veterinarios Belgas frente a los veterinarios Daneses. Esta diferencia podría explicarse debido a que en 2008 la EFSA (European Food Safety Authority) notificó que la proporción de granjas con cerdos positivos era diez veces mayor en Bélgica que en Dinamarca (32). Otro estudio mostró que la prevalencia de SARM-AG en terneros en Bélgica era de un 64% (33). Por tanto, las explotaciones Belgas pueden ser consideradas un reservorio de SARM-AG.

La prevalencia también puede depender del origen de la muestra (orofaríngea, nasal, cutánea...) (20), la edad de los animales o del sistema de producción (ciclo cerrado o abierto) (16,18). Son necesarios más estudios que analicen las relaciones genéticas entre los aislados SARM-AG procedentes de cerdos, personas y medio ambiente, que nos permitan esclarecer la epidemiología de este patógeno multirresistente. En muchos de los estudios analizados para la realización de este trabajo, no ha sido posible estudiar dichas relaciones puesto que no se recogieron muestras en personas y animales de las mismas granjas, no se disponía de los métodos de análisis adecuados o no se procesaban las muestras de cada una de las granjas de forma separada.

La línea genética más frecuentemente identificada de SARM asociado al ganado en Europa y Norte América, ha sido ST398. Sin embargo en Asia, la más frecuente es ST9, tal y como se observa en el estudio realizado en Tailandia, y en otros estudios realizados en Asia (34).

El pequeño número de muestra ha sido una de las limitaciones que presentan algunos de los estudios. Un ejemplo de ello es el realizado en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Extremadura (25), o el llevado a cabo por Benito et al., en 2015, en el que se estudia la prevalencia de SARM-AG en los miembros de una familia de granjeros de la Rioja (22). El número reducido de muestra impide la extrapolación de los resultados. Otra de las limitaciones de algunos estudios ha sido la imposibilidad de selección arbitraria de las muestras, debido a que las granjas y personas muestreadas en muchos de los estudios eran voluntarias. En el estudio realizado en EE.UU, muy pocas granjas quisieron participar ya que coincidió con la situación de alarma, debido al brote de gripe porcina surgido en 2009 (19).

Los resultados mostrados en la mayoría de los 14 estudios revisados en este trabajo sugieren que el contacto con cerdos es un factor de riesgo para la adquisición de SARM en las personas. Aunque este hecho también podría extrapolarse a otro tipo de explotaciones, como muestran los resultados del estudio realizado por Graveland et al., en 2011, donde se encontró una prevalencia de SARM del 38% en los trabajadores de 51 granjas de terneros (17). Otro ejemplo es la cepa de SARM encontrada en una lesión de piel de un trabajador de una explotación, que realizaba tareas de ordeño diario en ganado lechero (22). Otras muchas fuentes apoyan este hecho (29,35).

El tamaño de las explotaciones, el tiempo de contacto con el ganado y las tareas realizadas son factores que influyen en la adquisición de SARM en las personas.

Reinaga Sosa, observó que un 75,8 % de las muestras SARM pertenecían a trabajadores de granjas con más de 1250 cerdos (1). El estudio realizado en Italia por Mascaro et al., también evidencia que el tamaño de la granja está significativamente asociado a la adquisición de SARM-AG entre trabajadores (27). Estos resultados coinciden con los de otro estudio realizado por Broens et al., (36). Los resultados de Mascaro et al.(27), determinan que aquellos trabajadores que están en contacto directo con animales más de 40 horas a la semana y realizan actividades como la ayuda en partos, trabajo en zonas de cría o limpieza de pocilgas presentaban tasas de colonización por SARM mayores. Dado que estas actividades requieren un contacto más directo con los animales, excrementos de los mismos, mucosas, etc., que pueden ser consideradas reservorios potenciales de SARM.

Por otro lado, en el estudio realizado en Zaragoza por Benito y et al., se observó que había una elevada prevalencia de SARM (42.9 %) en el grupo de personas que no habían estado en contacto con el ganado, esto podría explicarse debido a la gran capacidad de transmisión de SARM-AG de unas personas a otras. De modo que las personas en contacto con el ganado, principalmente cerdos, podrían ser el puente de transmisión de SARM de los animales a la comunidad. En un estudio realizado en los Países Bajos, se concluyó que convivir con un trabajador de una granja de cerdos positiva a SARM aumentaba significativamente las probabilidades de que el resto de miembros de la familia fueran colonizados por SARM (37).

Otro aspecto a destacar es el alto porcentaje de cepas de SARM-AG que presentan un fenotipo multirresistente (quinolonas, tetraciclina, aminoglicósidos, eritromicina, penicilina, sulfatrimetropín, clindamicina, cefoxina) actuando como reservorios de resistencia, con la limitación terapéutica que ello supone. Los resultados de los estudios muestran que casi todas las cepas de CC398, presentan el gen *tet (M)* que le confiere

resistencia a la tetraciclina. Por tanto, podemos considerar la resistencia a la tetraciclina un buen marcador fenotípico para la detección de SARM CC398. Aunque este hecho también puede modificar la prevalencia real de SARM, como es el caso del estudio realizado en Zaragoza en 2014, donde no se realizó MLST-typed, no pudiéndose descartar la existencia de SARM CC398 entre las cepas sensibles a tetraciclina, y obteniéndose así una prevalencia probablemente menor a la real.

Respecto a la virulencia de las cepas de SARM-AG, Reinaga Sosa, Benito et al. y Sahibzada (1,10,26) observaron que las cepas pertenecientes a la línea genética ST398 habían perdido genes de virulencia presentes en cepas SARM hospitalarias, como IEC system o Panton-Valentine-Leukocidin (PVL).

Tampoco podemos evaluar si la prevalencia del uso de antimicrobianos en las granjas está directamente relacionada con la prevalencia de SARM, puesto que no se recogieron datos sobre el uso de los mismos en las explotaciones que participaron en los estudios. A excepción del estudio realizado en EE.UU, por Smith et al. en 2013, en el que se comparó la prevalencia de SARM en granjas convencionales y granjas libres de antibióticos. Se observó una prevalencia baja de SARM en granjas convencionales frente a la prevalencia cero encontrada en las granjas libres de antibióticos. Pero la baja prevalencia, unida a las diferencias existentes entre ambos tipos de granjas como la edad de los animales, selección genética, sistemas de alojamiento, etc. sugieren que la exposición a antimicrobianos no es una condición necesaria para la colonización de SARM-AG en animales. Estos resultados también se observaron en un estudio realizado en una granja en Canadá, en la que no se utilizaban antibióticos (38). Sin embargo, otro estudio realizado en Alemania, afirmaba que tras la reducción del uso de antibióticos en un 44%, se produjo una disminución de la prevalencia por SARM en cerdos, trabajadores y miembros de la familia de los trabajadores (39).

No se puede establecer que el contacto con pequeños animales sea un factor de riesgo para la adquisición de SARM, ya que solo 3 de los 14 estudios incluían la presencia de pequeños animales en las granjas, añadido a que el número de muestra era reducido.

Existe controversia sobre si los portadores de SARM son permanentes o transitorios. Los resultados de Graveland et al., muestran que la presencia de SARM en los trabajadores se reduce de 25% a un 19% en los periodos de baja exposición al ganado (17). Los resultados del estudio realizado en Australia (26), junto con otros estudios como los llevados a cabo por Van Cleef o Köck, también reflejan que la prevalencia de SARM decrece cuando no existe contacto con el ganado (40,41). Pero autores como García-Graells (16), Dahms C et al. (20), o Mascaro et al. (27) discrepan. Siendo necesarios más estudios.

Los estudios realizados por Basanisi M.G et al. (24), S. Sahibzada et al.(26) y Normano et al. (23), sugieren la posible transmisión de SARM a través de la cadena alimentaria, con el potencial riesgo de colonización de SARM que esto conlleva tanto para los consumidores como para las personas que los manipulan (trabajadores de mataderos, empleados de industrias de productos lácteos, etc.). Inciden en la necesidad de establecer protocolos de vigilancia de este patógeno a lo largo de la misma.

## **6. CONCLUSIONES**

1. El contacto con el ganado, concretamente con cerdos, es un factor de riesgo para la adquisición de SARM.
2. El tamaño de las explotaciones ganaderas, el tiempo de contacto con el ganado y el tipo de trabajo realizado influyen en adquisición de SARM.
3. Las cepas de SARM-AG más frecuentemente aisladas en Europa, han sido las pertenecientes al linaje CC398.
4. La prevalencia de SARM-AG con fenotipo multirresistente es muy elevada.
5. La resistencia a tetraciclina es un buen marcador fenotípico para la identificación de cepas SARM del linaje CC398.

## **7. FUTURA APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE ESTE ESTUDIO. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.**

Tras la revisión de todos los estudios, podemos extraer unas recomendaciones que pueden contribuir a ampliar los conocimientos sobre *S. aureus* resistente a meticilina asociado al ganado, y por tanto, a adoptar medidas para controlar la dispersión de mismo, mejorando así la salud pública a nivel global.

- Son necesarios más estudios que analicen las relaciones genéticas entre los aislados SARM-AG procedentes de animales, personas y medio ambiente, que nos permitan esclarecer la epidemiología de SARM asociado al ganado.
- Realizar pruebas de cribado para SARM a aquellos grupos de población que tienen mayor contacto con el ganado antes de ser hospitalizados. Estas ayudarían a detectar portadores y a tomar las medidas preventivas adecuadas para reducir la dispersión de SARM.
- Realizar pruebas de cribado a los animales que se van a importar a otros países, o dentro de un mismo país cuando se realizan movimientos de animales entre explotaciones. Para al igual que en el caso anterior, reducir la dispersión de SARM.
- Realizar estudios en los que se evalúen qué medidas preventivas son las más adecuadas para reducir el riesgo de colonización de SARM en los grupos de riesgo.

- Impartir charlas formativas sobre las medidas preventivas que deben adoptar los grupos de riesgo para evitar la colonización por SARM en su trabajo diario como el uso de mascarilla, higiene de manos, etc.
- Establecer protocolos de vigilancia de SARM en las explotaciones ganaderas, a lo largo de la cadena alimentaria y en los grupos de población en riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reynaga Sosa EA. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina CC398 en un área con una alta densidad de granjas de cerdos [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017.
2. Garza-Velasco R, Zúñiga-Rangel O, Perea-Mejía LM. La importancia clínica actual de *Staphylococcus aureus* en el ambiente intrahospitalario. Educ Quim. 2013;24(1):8–13.
3. Toribio MS, Fernández JG. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: una emergencia sanitaria en medicina humana y una alerta para la ciencia veterinaria. Rev Ciencias Veterinarias. 2013;15(6360):83–96.
4. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. EFSA J [Internet]. 2015 Jan [citado 2018 Jun 14];13(1):4006. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2015.4006>
5. Gil M. *Staphylococcus aureus*: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. Rev Chil infectología. 2000;17(2):145–52.
6. 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(1).
7. Cercenado E, de Gopegui ER. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2008. [Citado 2018 Jun 5]. 26(SUPPL.13):19–24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X08765789?via%3Dihub>

8. Baba K, Ishihara K, Ozawa M et al. Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from swine in Japan. [Internet]. 9 de agosto de 2010. [citado 2018 Jun 14]; 36(4):352-354. Disponible en: [https://www.ijaaonline.com/article/S0924-8579\(10\)00298-0/fulltext](https://www.ijaaonline.com/article/S0924-8579(10)00298-0/fulltext)
9. Price LB, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen S, et al. Adaptation and emergence of *Staphylococcus aureus* CC39: Host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. MBio. 2012;3(1):1–6.
10. 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 [Internet].2014.[cited 2018 abril 2018];304(8):1226–32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444568>. Citado en: PubMed PMID 25444568
11. Hernández Perez M. Detección de bacterias resistentes a antibióticos en la cadena de producción porcina [Trabajo fin de máster].Valladolid: Universidad de Valladolid, 2016.
12. Food E, Authority S. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. EFSA J [Internet].2018 [citado 2018 marzo 22];16(2). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2018.5182>
13. Köck R, Harlizius J, Bressan N, Laerberg R, Wieler LH, Witte W, et al. Prevalence and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and import of livestock-related MRSA into hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(11):1375–82.

14. Ministerio de agricultura y pesca alimentación y medio ambiente. Encuestas de efectivos de ganado bovino. 2016; Disponible en: [https://www.mapama.gob.es/es/estadistica/temas/estadisticas-agrarias/informebovino2016\\_tcm30-437409.pdf](https://www.mapama.gob.es/es/estadistica/temas/estadisticas-agrarias/informebovino2016_tcm30-437409.pdf)
15. MAPAMA, Subdirección General de Estadística. Resultados de la encuesta nacional de ganado porcino. Informe a 1 de noviembre de 2016. 2016;14. Disponible en: [https://www.mapama.gob.es/es/estadistica/temas/estadisticas-agrarias/informeporcino2016\\_tcm30-437410.pdf](https://www.mapama.gob.es/es/estadistica/temas/estadisticas-agrarias/informeporcino2016_tcm30-437410.pdf)
16. Garcia-Graells C, Antoine J, Larsen J, Catry B, Skov R, Denis O. Livestock veterinarians at high risk of acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398. *Epidemiol Infect.* 2012;140(3):383–9.
17. Graveland H, Wagenaar JA, Bergs K, Heesterbeek H, Heederik D. Persistence of livestock associated MRSA CC398 in humans is dependent on intensity of animal contact. *PLoS One* [Internet]. 9 de febrero de 2011. [citado 2018 junio 12];6(2):1–7. Disponible en : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0016830>
18. Huang E, Gurzau AE, Hanson BM, Kates AE, Smith TC, Pettigrew MM, et al. Detection of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among swine workers in Romania. *J Infect Public Health* [Internet]. 30 de marzo 2014. [citado 2017 abril 28];7(4):323–32. Disponible en : <https://core.ac.uk/download/pdf/82388954.pdf>
19. Smith TC, Gebreyes WA, Abley MJ, Harper AL, Forshey BM, Male MJ, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Pigs and Farm Workers on Conventional and Antibiotic-Free Swine Farms in the USA. *PLoS One.* 2013;8(5):1–5.

20. Dahms C, Hübner NO, Cuny C, Kramer A. Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in farm workers and the livestock environment in Mecklenburg-Western Pomerania, Germany. *Acta VetScand.* 2014;56:53.
21. Patchanee P, Tadee P, Arjkumpa O, Love D, Chahachaiet K, Alter T et al. Occurrence and characterization of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig industries of northern Thailand. *Journal of veterinary science.* 2014;15:529–36.
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* [Internet]. 11 de mayo 2015. [citado 2017 mayo 24];34(5):280–5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X15001184?via%3Dihub>
23. Normanno G, Dambrosio A, Lorusso V, Samoilis G, Di Taranto P, Parisi A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in slaughtered pigs and abattoir workers in Italy. *Food Microbiol* [Internet]. 25 de abril 2015.[citado 2018 julio 7];51:51–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0740002015000805?via%3Dihub>
24. Basanisi MG, Bella G La, Nobili G, Franconieri I, Salandra G La. Genotyping of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from milk and dairy products in South Italy. 2017;62:141–6.
25. Bravo M y Gil M. Prevalencia de estafilococos resistentes a meticilina en el personal trabajador del hospital clínico veterinario de la UEX. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias* 11 (especial) 2017: 78-83

26. Sahibzada S, Abraham S, Coombs GW, Pang S, Hernández-Jover M, Jordan D, et al. Transmission of highly virulent community-associated MRSA ST93 and livestock-associated MRSA ST398 between humans and pigs in Australia. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–11.
27. Mascaro V, Leonettia M, Giuseppe C, Nobile A, Pamela Barbadoro, Ponzio E et al. Prevalence of livestock associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LA-MRSA) among farm and slaughterhouse workers in Italy. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*; 2018.
28. Bisdorff B, Scholhölter JL, Claußen K, Pulz M, Nowak D, Radon K. MRSA-ST398 in livestock farmers and neighbouring residents in a rural area in Germany. *Epidemiol Infect.* 2012; 140:1800-1808.
29. Broek IV, Cleef BA, Haenen A, Broens EM, Wolf PJ, Broek MJ et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. *Epidemiol Infect.* 2009; 137:700-708.
30. Huang E, Gurzau AE, Hanson BM, Jates AE, Smith TC et al. Detection of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among swine workers in Romania. *J Infect Public Health.* 2014; 7(4):323-332.
31. Morcillo A, Castro B, Rodríguez-Álvarez C, González JC, Sierra A, Montesinos MI et al. Prevalence and characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs and pig workers in Tenerife, Spain. *Foodborne Pathog Dis* 2012; 9(3):207-210.
32. European Food safety Authority (EFSA). Analysis of the baseline survey on the prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in holdings with breeding pigs in the EU, 2008. *EFSA Journal* 2009;7: 1376.

33. FEMS. 4th Congress of European Microbiologists, Geneva, Switzerland; 2011 June 26–30 June. Abstract 165.
34. Chuang YY, Huang YC. Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Asia: An emerging issue? *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015. [citado 2018 june 6]: 45(4):334–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25593014>
35. Cuny, C.; Nathaus, R.; Layer, F.; Strommenger, B.; Altmann, D.; Witte, W. Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs.
36. Broens EM, Graat EA, Wolf PJ, Giessen AW, De Jong MC. Prevalence and risk factor analysis of livestock associated MRSA-positive pig herds in The Netherlands. *Prev Vet Med.* 2011; 102:41-49.
37. Cleef, B.A.; Benthem, B.H.; Verkade, E.J.; van Rijen, M.M.; Kluytmans, J.A.; Bergh, M.F.; Graveland, H.; Bosch, T.; Verstappen, K.M.; Wagenaar, J.A.; *et al.* Livestock-associated MRSA in household members of pig farmers: Transmission and dynamics of carriage, a prospective cohort study. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0127190.
38. Weese JS, Zwambag A, Rosendal T, Reid-Smith R, Friendship R. Longitudinal investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in piglets. *Zoonoses Public Health* . 2011; 58: 238–243
39. Dorado-García, A.; Dohmen, W.; Bos, M.E.; Verstappen, K.M.; Houben, M.; Wagenaar, J.A.; Heederik, D.J. Dose-response relationship between antimicrobial drugs and livestock-associated MRSA in pig farming. *Emerg. Infect. Dis.* **2015**, *21*, 950–959.

40. Van Cleef, B.A.; Graveland, H.; Haenen, A.P.; van de Giessen, A.W.; Heederik, D.; Wagenaar, J.A.; Kluytmans, J.A. Persistence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in field workers after short-term occupational exposure to pigs and veal calves. *J. Clin. Microbiol.* **2011**, *49*, 1030–1033.
41. Köck, R.; Loth, B.; Köksal, M.; Schulte-Wülwer, J.; Harlizius, J.; Friedrich, A.W. Persistence of nasal colonization with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farmers after holidays from pig exposure. *Appl. Environ. Microbiol.* **2012**, *78*, 4046–4047.

## ANEXO

Tabla 1. Estudios seleccionados de prevalencia de SARM-AG en explotaciones ganaderas y personas en contacto con el ganado.

	<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Localización</b>	<b>Nº muestras (tipo)</b>	<b>Resultados</b>	<b>%muestras SARM/total</b>
1	Garcia-Graells C et al.(16)	2011	Dinamarca y Bélgica	Veterinarios -Muestras nasales (n=289)	16 SARM + de 298 13 SARM ST398 de 16 (todas ST398 eran resistentes a la tetraciclina)	5.3% SARM 81.25 % de los SARM eran ST398.
2	Graveland H et al. (17)	2011	Países Bajos	Trabajadores de granjas de terneros y sus familiares (n=155). Hisopos nasales y de garganta.		Trabajadores 38% SARM+ Familiares 16% SARM+ 92.7% SARM-AG CC 398
3	Huang E et al.(18)	2013	Rumania	Trabajadores de granjas porcinas. Muestras nasales y orofaríngeas (n=103).	7 de 103 SARM + 8 de 9 (SARM+) SARM-AG	6.8% SARM+ 88.8 % SARM-AG
				Muestras medioambientales (n=4)	3 de 4 SARM +	75% SARM

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Localización</b>	<b>Nº muestras (tipo)</b>	<b>Resultados</b>	<b>% muestras</b>	<b>SARM/total</b>
4 Smith C et al. (19)	2013	Illinois, Iowa, Minnesota, North Carolina y Ohio (USA)	Trabajadores granjas de cerdos (n=148). Nasales y orofaríngeas.	31 de 148 SARM+ 87 % trabajaban en granjas con cerdos SARM+	20.9% SARM	74 % de muestras de cerdos y trabajadores analizadas (n=68) pertenecían a ST398
			Cerdos. Muestras nasales (n=1085)	50 de 1085 SARM+	4.6 % SARM+ 8.5% SARM+ en granjas convencionales vs libres de antibióticos.	
5 Benito D et al.(10)	2014	Zaragoza (España)	Pacientes hospital SARM - Tet <sup>R</sup> (n <sub>T</sub> =98)(40 nasales y faríngeas y resto aislamientos clínicos significativos)			98 SARM-Tet <sup>R</sup> de 749 cepas SARM+ (13.1% SARM-Tet <sup>R</sup> )
			-Pacientes contacto con animales (n=25) (sobretudo cerdos y pollos).	-Contacto con animales: 19 de 25 SARM (ST398)		
			-Pacientes no contacto con animales (n=42)	-No contacto: 21 de 42 SARM (ST398)		
			-Pacientes no datos de contacto (n=31)	-No datos: 19 de 31 SARM (ST398)		

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Localización</b>	<b>Nº muestras (tipo)</b>	<b>Resultados</b>	<b>%muestras SARM/total</b>
6 Dahms C et al.(20)	2014	Mecklenburg-Western Pomerania (Alemania)	Trabajadores granjas (porcinas, avícolas y bovinas): -M. nasales y faríngeas (n=78)	20 de 78 SARM + (todas procedentes de granjas porcinas)	25.6 % SARM+
			Granjas (porcinas, avícolas y bovinas) -Polvo superficies (n=34)	6 de 34 SARM + (pertenecían a granjas porcinas)	17.6% SARM+
7 Patchanee P et al.(21)	2014	Chiang Mai y Lamphun (Tailandia)	Muestras cerdos (n=292). Nasales y cutáneas	2 de 292 SARM+	0.68% SARM+
			Muestras trabajadores (n=276). Nasales y regiones auxiliares.	7 de 276 SARM+	2.53% SARM+
			Muestras medio ambiente (comederos, beberos y suelo) (n=312)	4 de 312 SARM+	1.28% SARM+
8 Benito D et al.(22)	2015	La Rioja (España)	Familiares de granjeros: -Muestras nasales (n=31) -Muestras de piel (n=9)	17 SASM + 1 SARM+	2.5% SARM

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Localización</b>	<b>Nº muestras (tipo)</b>	<b>Resultados</b>	<b>%muestras SARM/total</b>
9 Normanno et al.(23)	2015	Italia	Trabajadores mataderos. Muestras nasales (n=113)	9 de 113 SARM+ La mayoría pertenecían a ST1 y ST398.	7.9% SARM+
			Cerdos sacrificados. Muestras nasales (n=215)	81 de 215 SARM+ 16 de 37 aislados seleccionados para ser caracterizados pertenecían a ST398	37,6% SARM+ 43,2% ST398
10 Basanisi M.G et al. (24)	2016	Region de Apulia (Italia)	Muestras de productos lácteos (n=3760)	484 de 3760 <i>S. aureus</i>	12.9% <i>S. aureus</i>
				40 de 484 SARM+	8.3% SARM+
				10 de 40 ST398	25% ST398
11 Bravo, M et al. (25)	2017	Extremadura (España)	Trabajadores HCV- UEx M. nasales (n=57)	40 de 57 SARM+	70.2% SARM+
			Trabajadores de la UEx M. nasales (n=63)	21 de 63 SARM+	33.3% SARM+

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>Localización</b>	<b>Nº muestras (tipo)</b>	<b>Resultados</b>	<b>%muestras SARM/total</b>
12 Reynaga Sosa EA (1)	2017	Comarca de Osona. Barcelona (España)	Trabajadores granjas (n=140). Muestras nasales	81 de 140 SARM ST398+	57.9% SARM ST398
			Residentes de residencias de ancianos (n=204)	32 de 204 SARM+ 8 de 32 SARM Tet <sup>R</sup> 5 de 8 SARM ST398	15.7% SARM 25% SARM Tet <sup>R</sup> 62.5% SARM ST398
			Cerdos (n=200).	92 de 200 SARM ST398	46% SARM ST398
13 S. Sahibzada et al.(26)	2017	Australia	Muestras trabajadores granjas porcinas. Nasales (n=52)	31 de 52 SARM+ 26 de 31 ST93-IV 5 de 31 ST398	60 % SARM+ 84% ST93 16% ST395
			Muestras cerdos. Nasales y cutáneas (n=450)	342 de 420 SARM+ 15 de 342 ST398 15 de 342 ST93	81.4 % SARM+
14 Mascaro V et al.(27)	2018	Marche y Calabria (Italia)	Granjeros y trabajadores matadero (n=396). Muestras nasales y orofaríngeas.	35 de 396 SARM+ 29 de 35 SARM-AG	8.8 % SARM 82,9 % SARM-AG (89.7% resistente tetraciclina)

