

Staphylococcus aureus Resistentes a metilina en animales de granja en Suramérica: una revisión sistemática

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in farm animals in South America: a systematic review

Staphylococcus aureus resistentes à metilina em animais de fazenda em América do Sul: uma revisão sistemática

Mónica Isabel Galarza Galarza ^{1,2}
lucype2304@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0114-9280>

Luis Andrés Yarzabal Rodríguez ²
lyarzabalr@ucacue.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-1243-7704>

¹Laboratorio de Identificación Genética–GENILAB1, Cuenca-Ecuador

²Centro de Investigación, Innovación y Transferencia de Tecnología (CIITT),
Universidad Católica de Cuenca, Cuenca-Ecuador

Recibido 22 de marzo 2021 | Arbitrado y aceptado 10 de abril 2021 | Publicado en 4 de mayo 2021

RESUMEN

La interacción entre los seres humanos y los animales de granja aumenta el riesgo de contagio con patógenos causantes de enfermedades zoonóticas. Entre estos patógenos destacan las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (SARM). Inicialmente identificadas como causantes de enfermedades intrahospitalarias, hoy se sabe que estas cepas también se transmiten en la comunidad infectando, además, a distintos animales. Lamentablemente, existen pocos estudios en torno a este importante tema de salud pública, particularmente en América del Sur. Este trabajo sistematiza la información disponible en relación con la ocurrencia de cepas SARM en animales de granja en dicha región. Para ello, se realizó una revisión de la información disponible en bases de datos como Scopus, Medline y Scielo, de acuerdo a las recomendaciones de la declaración PRISMA. Se incluyeron artículos publicados en los últimos diez años, que hagan referencia la ocurrencia de cepas SARM en animales de granja, en países de América del Sur. De un total de 65 artículos, se seleccionaron 19. De estos, 13 se realizaron en Brasil, dos en Ecuador, uno en Chile, Uruguay y Perú, respectivamente; un último trabajo incluye datos de varios países. La mayoría de los estudios caracterizaron cepas SARM aisladas a partir de ganado vacuno, siendo los cerdos los animales que ocupan la segunda posición de interés. En muchos de estos estudios se emplearon técnicas de biología molecular. Aunque en general no fueron reportados datos importantes como la prevalencia o el período de muestreo, destaca una elevada ocurrencia de cepas SARM multirresistentes en estos animales.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina; SARM; animales; granjas; revisión sistemática; Resistencia a antibióticos

ABSTRACT

The interaction between humans and farm animals increases the risk of infection with a zoonotic pathogen. Among these pathogens, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains stand out. Initially identified as the cause of hospital-acquired diseases, it is acknowledged nowadays that these strains are also transmitted in the community, being able to infect different animals. Unfortunately, few studies on this important public health issue have been published, particularly concerning the South American region. Here we systematize the available information on the occurrence of MRSA strains in farm animals in South-American countries. For this, a systematic review of the information available in the bibliographic databases Scopus, Medline and Scielo was carried out, following PRISMA standards. Articles published in the last ten years referring the occurrence of MRSA strains in farm animals in South America were included. From a total of 65 articles, 19 were selected. Of these, 13 were conducted in Brazil, two in Ecuador, one in Chile, Uruguay and Peru, respectively; a last study includes data from several countries. Most of the studies characterized MRSA strains isolated from cattle, with pigs being the second most important animal of interest. Molecular biology techniques were used in many of these studies. Although in many cases important data such as prevalence or sampling period were not reported, a high occurrence of multidrug-resistant MRSA strains in these animals stands out.

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA; animals; farms; systematic review; antibiotic resistance

MG: Licenciada en Terapia Física. Especialista en Gerencia y Planificación Estratégica de Salud. Diplomado en Pedagogía Universitaria. Magister en Gerencia de Salud para el desarrollo local. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

LY: Maestría en Biología Molecular. Doctorado en Microbiología Molecular y Biotecnología. Biólogo de profesión Docente/investigador de la Universidad Católica de Cuenca. profesor/investigador en la Universidad de los Andes (Mérida, Venezuela) Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

MG: Licenciada en Terapia Física. Especialista en Gerencia y Planificación Estratégica de Salud. Diplomado en Pedagogía Universitaria. Magister en Gerencia de Salud para el desarrollo local. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

LY: Maestría en Biología Molecular. Doctorado en Microbiología Molecular y Biotecnología. Biólogo de profesión Docente/investigador de la Universidad Católica de Cuenca. profesor/investigador en la Universidad de los Andes (Mérida, Venezuela) Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

RESUMO

A interacción entre humanos e animales de fazenda aumenta o risco de infecção com um agente zoonótico patogénico. Entre estes agentes patogénicos destacam-se as cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Inicialmente identificadas como a causa de doenças adquiridas em hospitais, reconhece-se hoje em dia que estas cepas também são transmitidas na comunidade, podendo infectar diferentes animais. Infelizmente, poucos estudos sobre esta importante questão de saúde pública foram publicados, particularmente no que diz respeito à região da América do Sul. Aqui sistematizamos a informação disponível sobre a ocorrência de MRSA em animais de fazenda em países sul-americanos. Para tal, foi realizada uma revisão sistemática da informação disponível nas bases de dados bibliográficas Scopus, Medline e Scielo, seguindo as normas PRISMA. Foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos, referindo a ocorrência de cepas MRSA em animais de fazenda na América do Sul. De um total de 65 artigos, foram seleccionados 19. Destes, 13 foram realizados no Brasil, dois no Equador, um no Chile, Uruguai e Peru, respectivamente; um último estudo inclui dados de vários países. A maioria dos estudos caracterizou cepas de MRSA isoladas de bovinos, sendo os suínos o segundo animal de maior interesse. Em muitos de estos artigos foram utilizadas técnicas de biologia molecular. Embora em muitos casos não tenham sido comunicados dados importantes, tais como prevalência ou período de amostragem, destaca-se a elevada ocorrência de cepas multirresistentes de MRSA nestes animais.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; SARM; animais; fazenda; revisão sistemática; resistência microbiana a medicamentos

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud OMS define a las zoonosis como toda enfermedad o infección que se transmite naturalmente de los animales al ser humano (1). Dentro de este tipo de enfermedades se incluye a la influenza, la toxoplasmosis y la salmonelosis, por mencionar tan solo unas pocas (2). En el mundo actual, la cría, exportación y venta de animales de consumo o compañía se produce con gran rapidez y alcanza volúmenes de intercambio que superan cualquier control sanitario; se trata, de hecho, de una de las principales fuentes de transmisión de agentes microbianos causantes de zoonosis (3).

En la actual coyuntura pandémica, las zoonosis han adquirido una especial relevancia. En efecto, la COVID-19 — causada por el coronavirus SARS CoV-2— es considerada por muchos como una nueva zoonosis, altamente contagiosa (4).

Se ha propuesto que este nuevo coronavirus evolucionó originalmente en murciélagos, y se transmitió a los humanos a través de hospedadores intermediarios que, aunque aún no ha sido confirmado, podrían ser mamíferos como el pangolín malayo u otros animales exóticos (3). La propuesta no es novedosa, puesto que desde hace varias décadas se sabe que animales como los bovinos, cerdos, perros, gatos, y aves pueden infectarse con coronavirus que pueden transmitirse posteriormente a los seres humanos; de hecho, es lo que ocurrió hace algunos meses en granjas de visones, en Noruega (4).

Entre los agentes infecciosos causantes de zoonosis figura *Staphylococcus aureus*. Se trata de una bacteria patógena que forma parte de la flora normal de la piel, las glándulas cutáneas y las membranas mucosas, incluida las fosas nasales de individuos sanos (5). *S. aureus* es el principal causante

de enfermedades intrahospitalarias graves pues, ocasionalmente, coloniza el torrente sanguíneo y los tejidos blandos de las vías respiratorias inferiores, ocasionando infecciones profundas graves, como la endocarditis y la osteomielitis (5,6). Este problema de salud pública se ve agravado por la frecuente colonización de las fosas nasales de animales, tanto de compañía como de granja (7). La exposición frecuente y muy cercana de los humanos con dichos animales favorece la propagación de este patógeno. Aún más preocupante es el surgimiento y diseminación de las cepas de *S. aureus* resistentes a antibióticos, particularmente aquellos pertenecientes a la clase de los beta-lactámicos, como la meticilina (7,8).

Este antibiótico es un derivado semi-sintético de la penicilina, que fue introducido en Europa en 1959; tan solo un año después se detectó la primera cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina —denominadas SARM (por *S. aureus* Resistente a Meticilina)— cuya resistencia se debe a la producción de enzimas β -lactamasas, codificadas por el gen *mecA* (9). Lo preocupante de esta resistencia es que se transfiere en forma horizontal de una célula a otra; además, la resistencia a meticilina está asociada con la resistencia a otros antibióticos, como la vancomicina, un glucopéptido de elección en el tratamiento de infecciones graves causadas por *S. aureus* (9,10). Por tal razón, las opciones terapéuticas frente a infecciones causadas por cepas SARM se reducen de manera drástica.

Desde su aparición en la década de los cincuenta, las cepas SARM han sido consideradas como los patógenos intrahospitalarios por excelencia; sin embargo, en los años '90 del siglo pasado aparecieron nuevas variantes de estas cepas, de transmisión comunitaria (11).

Esto llevó a descubrir, algunos años más tarde, que las cepas SARM pueden colonizar animales de granja, de compañía y salvajes, los cuales actúan como reservorios de las mismas. En general, los linajes de *S. aureus* en animales se derivan de cepas humanas, cuyas modificaciones genéticas determinan el cambio de especificidad del hospedador. El ganado vacuno es uno de los reservorios animales más importantes, pero la transmisión de estas cepas puede ocurrir entre animales de distintas especies que coexisten en una misma granja. Muchas de estas cepas no portan el gen *mecA* en su genoma, sino su ortólogo denominado *mecC* (12,13).

Pese a su importancia epidemiológica y a la relevancia que tiene la cría de animales para las economías de pequeños y medianos productores en los países del sur del continente, no se han publicado hasta la fecha revisiones sistemáticas de la literatura especializada relacionada con infecciones de origen zoonóticas causadas por cepas SARM en América del Sur. De allí que el objetivo principal de este trabajo sea sistematizar los conocimientos disponibles en relación con la ocurrencia de SARM en animales de granja, con énfasis en los países suramericanos. La divulgación de esta información contribuirá a la actualización de profesionales y estudiantes, tanto de medicina humana como veterinaria, en torno a este tema, permitiendo conocer las particularidades epidemiológicas, fenotípicas y moleculares de cepas SARM que circulan entre animales de granja.

MÉTODO

La investigación realizada fue documental, de tipo revisión sistemática, y estuvo basada en la metodología recomendada en declaración

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) (14). Para llevarla a cabo se definió una búsqueda de artículos científicos, sin restricción de idioma, disponibles en las siguientes bases de datos: SCOPUS, MEDLINE y SCIELO. Muy ocasionalmente se identificaron artículos en forma manual, a partir de citas presentes en otros estudios. Se emplearon los siguientes criterios de elegibilidad: artículos publicados en los últimos diez años, que contengan información acerca de la ocurrencia de cepas SARM en animales de granja en países de América del Sur, que incluyan información relevante acerca de la patogenicidad de dichas cepas SARM (en humanos y animales), detalles genéticos (presencia de genes de resistencia), multirresistencia a antibióticos, datos de concentración inhibitoria mínima, entre otros.

Para la búsqueda en las diferentes bases de datos se usaron las siguientes palabras clave (dependiendo del idioma de las publicaciones): *Staphylococcus aureus*, *methicillin resistance*, *SARM*, *MRSA*, *animals*, *farm animals*, *animales de granja*, *pet animals*, *livestock*, *Latin America*, *South America* sus posibles variantes y combinaciones. Se revisaron los conceptos de acuerdo a los descriptores disponibles (*Medical Subject Headings*, MESH) y se conectaron los mismos con los operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT". Se estructuró entonces la siguiente estrategia de búsqueda: (*MRSA OR Methicillin resistant Staphylococcus aureus OR*

vancomycin resistant Staphylococcus aureus) AND (*livestock OR poultry OR pig* OR goats OR sheep OR rabbits OR cattle OR chicken**) AND (*Latin America OR South America OR Chile OR Colombia OR Venezuela OR Ecuador OR Peru OR Brazil OR Argentina OR Bolivia OR Uruguay OR Paraguay OR Guyana OR Surinam*). Como se mencionó, la búsqueda igualmente se llevó a cabo en idioma español.

La información obtenida se analizó y sistematizó en base a las recomendaciones de la declaración PRISMA, según se presenta en el diagrama incluido en la Figura 1. El cribaje de los documentos se realizó en función de los siguientes criterios de exclusión: artículos que no se ajustan a los requerimientos de elegibilidad, artículos que no hayan sido publicados en revistas de alto impacto, artículos duplicados en dos o más bases de datos, otros artículos de revisión sistemática o metaanálisis.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La búsqueda realizada permitió identificar 65 artículos relacionados con el tema de investigación planteado; sin embargo, luego del respectivo proceso de cribaje basado en los criterios anteriormente establecidos y que se detallan en la Figura 1, se seleccionaron finalmente 19 trabajos de investigación para su posterior análisis.

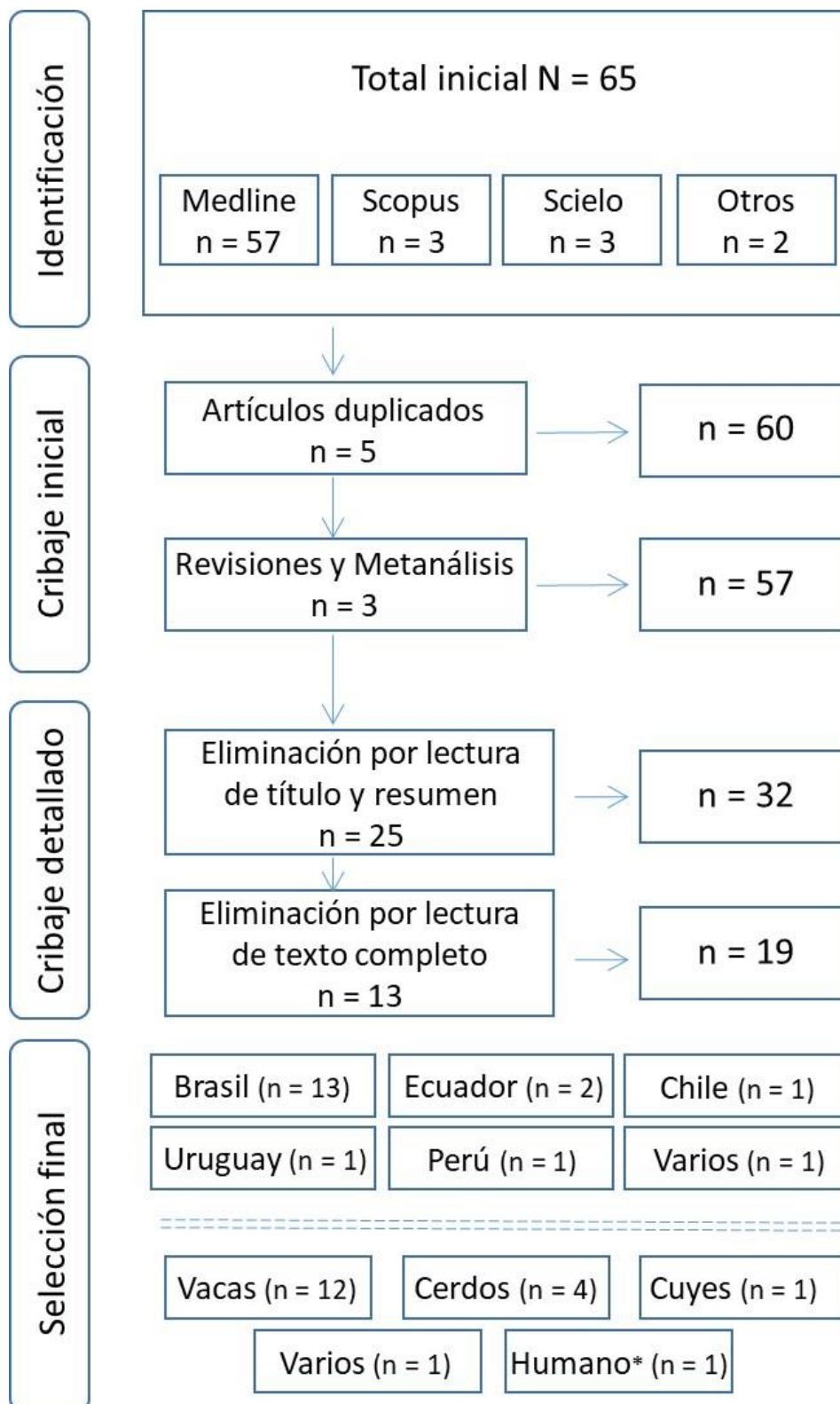


Figura 1. Flujo del proceso de selección de artículos en base a recomendaciones de la declaración PRISMA (14).

De los 19 estudios seleccionados, 13 (68,42%) se realizaron en Brasil (12,13,15-25), y 2 (10,52%) en Ecuador (26,27), mientras tan solo un estudio de este tipo se ha llevado a cabo en Chile, Uruguay y Perú, respectivamente (28-30). Por último, un estudio se realizó simultáneamente en Brasil, Colombia y Argentina (31) (Figura 2A). No se encontraron artículos que referieran estudios similares y que hayan sido realizados en los demás países de Suramérica.

La mayoría de los estudios se centran exclusivamente en ganado vacuno (vacas lecheras) (N= 12, 63,15%), mientras que

cuatro de ellos (21,05%) evaluaron la presencia de SARM en cerdos, uno (5,26%) lo hizo en cuyes (*Cavia porcellus*), y otro (5,26%) evaluó la presencia de este tipo de bacterias en diferentes animales (incluyendo vacas, ovejas, caballos, cerdos, cabras e, incluso, seres humanos) (Figura 2B). Pese a que uno de los trabajos publicados refiere al aislamiento de una cepa SARM perteneciente al clon ST398, a partir de una muestra de sangre de un paciente humano, se trata de una cepa que es exclusiva de animales (27). Ninguno de los artículos consultados refiere resultados obtenidos a partir de aves de corral, conejos u otros animales de granja.



Figura 2. A) Origen geográfico de los artículos incluidos en la presente revisión; B) Representación porcentual de los artículos incluidos en función del tipo de animal estudiado.

Como era de esperarse, vistos los resultados anteriores, cuatro estudios (21,05%) emplearon muestras de leche para el aislamiento primario de las cepas de *S. aureus*, mientras que otros diez trabajos (52,63%) partieron directamente de cepas aisladas con anterioridad (Tabla 1). En seis casos, que equivalen al 31,57% de los artículos consultados, las cepas se aislaron también a partir de hisopados

nasales de animales. De igual forma, el período de muestreo se especifica en seis (31,57%) de los estudios seleccionados. Por otra parte, trece trabajos (68,42%) mencionan que se estudiaron animales enfermos, mientras que en seis artículos (31,57%) se hace referencia a la identificación de cepas de *Staphylococcus* no *aureus*.

Tabla 1. Datos relevantes presentados en los artículos incluidos en la presente revisión sistemática

País	Animal	Tipo de muestra	Período de muestreo	Patología	Prevalencia de <i>S. aureus</i> en animales (%)	Incluye estudio de cepas <i>Staphylococcus aureus</i>	Referencia
Ecuador	Cuyes	Lavados nasofaríngeos	Ausente	Ninguna reportada	30 (24/80)	NO	26
Brasil	Vacas	Cepas puras de <i>S. aureus</i>	N/A	Mastitis subclínica	N/A	NO	13
Brasil	Vacas	Leche	Mayo 2016 abril 2017	Mastitis clínica y subclínica	17,4 (665/3.500)	NO	12
Brasil	Vacas	Cepas puras de <i>S aureus</i>	N/A	Mastitis subclínica	N/A	NO	15
Chile	Cerdos	Hisopado nasal, hisopado de piel, carne refrigerada.	Ausente	Ninguna reportada	Prevalencia global cerdos: 33,9 (165/487) carne de supermercados 32,9 (23/70); canales 56,5 (48/85).	SI	28
Brasil	Vacas	Leche	Ausente	Mastitis	4 (4/100)	NO	16
Brasil	Vacas	Leche	Ausente	Mastitis clínica	24 (65/269)	SI	17
Brasil	Cerdos	Cepa pura SARM	N/A	Epidermitis exudativa	N/A	NO	18

País	Animal	Tipo de muestra	Período de muestreo	Patología	Prevalencia de <i>S. aureus</i> en animales (%)	Incluye estudio de cepas <i>Staphylococcus no aureus</i>	Referencia
Brasil	Vacas	Cepas puras de <i>S. aureus</i> y <i>Staphylococcus no aureus</i>	N/A	Mastitis clínica	N/A	SI	19
Brasil	Vacas	Leche	Ausente	Mastitis subclínica	98,4 (60/61)	SI	20
Brasil, Colombia, Argentina	Vacas	Cepas puras de <i>S. aureus</i>	N/A	Mastitis	N/A	NO	31
Perú	Cerdos	Hisopados nasales	Feb-Nov 2009	Ninguna reportada	40 (8/20)	NO	30
Brasil	Vacas	Cepas puras de <i>S. aureus</i>	2008-2010	Mastitis subclínica	5,8 (79/1.365)	SI	21
Brasil	Vacas; ovejas; caballos; cerdos; cabras	Hisopados nasales	Jun 2008 - Mar 2009	Ninguna reportada	0 (0/4)	NO	22
Brasil	Vacas	Cepas puras de <i>S. aureus</i> e hisopados de máquinas procesadoras	Ausente	Mastitis subclínica	N/A	NO	23
Brasil	Vacas	Cepas puras de <i>S. aureus</i>	N/A	Mastitis clínica y subclínica	N/A	NO	24

País	Animal	Tipo de muestra	Período de muestreo	Patología	Prevalencia de <i>S. aureus</i> en animales (%)	Incluye estudio de cepas <i>Staphylococcus no aureus</i>	Referencia
Uruguay	Cerdos	Hisopados nasales	Marzo -2010	Ninguna reportada	69 (69/100)	NO	29
Ecuador	Humanos	Cepas puras de SARM	N/A	Ninguna reportada	N/A	NO	27
Brasil	Vacas	Cepas puras de <i>S. aureus</i> e hisopados nasales	Ene 2013-Ene 2014	Mastitis clínica y subclínica	5,66 (9/159)	SI	25

N/A: no aplica

Tabla 2. Características genotípicas y fenotípicas de las cepas de *S. aureus* presentadas en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática.

Marcadores moleculares incluidos en el estudio	Técnica(s) molecular(es) empleada(s)	Cepas de <i>S. aureus mecA</i> ⁺ (%)	Frecuencia de resistencia a VAN u OXA (%)	Cálculo de CIM para VAN/OXA	Identificación de cepas multi-resistentes	Frecuencia de resistencia a otros antibióticos (%)	Referencia
<i>mecA, mecC, lukS/F-PV</i>	PCR simple y multiplex	25 (6/24)	OXA: 25 (6/24)	NO	NO	FOX: 25 (6/24)	26
<i>bla_{KPC}, bla_{OXA23}, bla_Z, mecA, mec_{ALGA251}, nuc</i> y ADNr 16S	PCR simple y secuenciación del gen <i>bla_Z</i> y <i>mec_{ALGA251}</i>	37,5 (6/16)	OXA: 100 (16/16)	NO	SI	AMX: 87,5 (14/16); AMP: 62,5 (10/16); MEM: 56,25 (9/16)	13
<i>sec, sea, see, tstt-1, pvl, mrsA, ermA, ermC, tetK, tetM, mecA</i>	PCR simple PFGE	3,44 (4/116)	OXA: 7,8 (9/116); VAN: 0 (0/116)	NO	SI	TET: 12,1 (14/116); STR: 11,2 (13/116); CLI: 6 (7/116); ERI y FOX: 4,3 (5/116).	12
<i>mecC, nuc arlR, mepR, lmrS, norA, mgrA, bla_Z fosB</i>	PCR simple y Rep PCR	0 (0/3)	N/D	NO	NO	N/D	15
<i>nuc, mecA, sea, seb, sec, sed</i>	PCR simple	0 (0/487)	OXA: 2,1 (1/85) en criaderos; 5,3 (1/19) en envasado VAN: N/D	SI	SI	CTX: 4,2 (1/236) en hisopados; 2,1 (1/85) en criaderos; 5,3 (1/19) en envasado	28

Marcadores moleculares incluidos en el estudio	Técnica(s) molecular(es) empleada(s)	Cepas de <i>S. aureus mecA</i> ⁺ (%)	Frecuencia de resistencia a VAN u OXA (%)	Cálculo de CIM para VAN/OXA	Identificación de cepas multi-resistentes	Frecuencia de resistencia a otros antibióticos (%)	Referencia
<i>mecA, blaZ, tetK, tetM</i>	Tipificación <i>agr</i> ; tipificación <i>spa</i> ; PCR simple; PFGE	22,2 (4/18)	N/D	NO	SI	N/D	16
<i>mecA y blaZ</i>	PCR dúplex PFGE	3 (2/65)	OXA: 27 (23/269); VAN: N/D	NO	SI	PEN: 43 (116/269); AMP: 38 (103/269); TET: 14 (37/269); PN: 43 (116/269)	17
<i>mecA, exaA, norA, fexA, tetM, tetK;</i>	PCR simple	N/D	OXA: sin datos cuantitativos VAN: 1° reporte de resistencia intermedia	SI	SI	Aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas (sin datos cuantitativos)	18
N/A	PCR simple; PFGE	N/A	OXA: 2,8 (2/71); VAN: N/D	NO	SI	AMP: 76,1 (54/71); CLI: 14,1 (10/71); ERI: 14 (10/71); GEN: 2,8 (2/71); PEN: 78,9 (56/71); SUL: 9,9 (7/71); TET: 76,1 (54/71); SXT: 62 (44/71)	19
<i>mecA</i>	PCR simple	48,3 (29/60)	OXA:23,3 (14/60) de cepas <i>mecA</i> ⁺	SI	SI	OXA: sensible: 25 (15/60); MET: sensible: 51,7 (31/60)	20

Marcadores moleculares incluidos en el estudio	Técnica(s) molecular(es) empleada(s)	Cepas de <i>S. aureus mecA</i> ⁺ (%)	Frecuencia de resistencia a VAN u OXA (%)	Cálculo de CIM para VAN/OXA	Identificación de cepas multi-resistentes	Frecuencia de resistencia a otros antibióticos (%)	Referencia
<i>lukE, lukD, clfA, fntB, mar, cna, clfA, lukM, lukSF-PV, seg, sei</i> y <i>mecA</i>	RS-PCR	0 (0/46)	N/D	N/D	NO	N/D	31
<i>mecA</i> y nuc <i>lukF lukS</i>	PCR multiplex	N/D	N/D	NO	SI	CLI, ERI, CLO, CIP, MINO y TET (sin datos cuantitativos)	30
<i>mecA, mecC, blaZ</i> , 16S rDNA, and SCCmec	PCR simple PFGE	5,9 (10/170)	N/D	SI	SI	PEN: 30,4 (24/79); TET: 8,9 (7/79); ERI: 1,3 (1/79); SMX: 1,3 (1/79)	21
<i>mecA</i>	PCR simple	30,76 (4/13)	OXA: 100 (4/4)	NO	SI	CERDOS: OXA, ERI, CLI, CLO, SUL, TET, DOX; CABRAS: OXA, GEN; VACAS: OXA, SUL; CABALLOS: OXA, ERI, GEN, CLO, SUL (sin datos cuantitativos)	22
<i>coa</i> , ITS 16S-23S, <i>sea, seb, sec, sed, see, seg, seh, sei, sej, eta, tst</i>	PCR multiplex, RFLP-PCR, ITS PCR, PFGE	N/D	OXA: 37,2 (35/95) VAN: N/D	NO	SI	NOR: 25,5(23/94); EFX: 19,1(18/94); SUL: 6,4 (6/94); CLO: 23,4 (22/94); TET: 35,1 (33/94); ERI: 72,3 68/94); PEN: 89,4 (84/94); AMP: 74,5 (70/94); NB: 54,3 (51/94); B: 42,6 (40/94); L: 81,9 (77/94); GEN: 41,5 (39/94)	23

Marcadores moleculares incluidos en el estudio	Técnica(s) molecular(es) empleada(s)	Cepas de <i>S. aureus mecA</i> ⁺ (%)	Frecuencia de resistencia a VAN u OXA (%)	Cálculo de CIM para VAN/OXA	Identificación de cepas multi-resistentes	Frecuencia de resistencia a otros antibióticos (%)	Referencia
<i>nuc, mecA, mecC</i>	PCR simple	0 (0/412)	N/D	NO	SI	AMP: 53,64 (221/412); TET: 16,02 (66/412); ERI: 6,80 (28/412); GEN: 1,46 (6/412); CIP: 0,73 (3/412); SXT: 0,49 (2/412)	24
<i>mecA</i>	PCR simple	0 (0/100)	N/D	SI	SI	ACY, PEN, AGL, TET, MAK, PLEU, QUI, LINC, PHE y AMC (sin datos cuantitativos)	29
ST398, <i>mecA</i> , <i>lukS</i> -PV, <i>lukF</i> -PV	PCR multiplex	N/A	OXA: N/D; VAN: 0 (0/132)	SI	NO	FOX: 100 (132/132)	27
<i>nuc, meOca, mecC</i>	PCR simple	0 (0/159)	VAN: 74 (117/159)	SI	SI	PEN: 94,5 (150/159); GEN: 80 (127/159); TET: 43,96 (69/159)	25

N/A: no aplica; N/D: no determinado

OXA: oxacilina; TET: tetraciclina; STR: estreptomina; CLI: clindamicina; ERI: eritromicina; FOX: cefoxitina; AMX: amoxicilina; AMP: ampicilina; MEM: meropenema; PEN: penicilina; PN: penicilina+novobiocina. GEN: gentamicina; SUL: sulfonamida; SXT: trimetoprima+sulfametoxazol; MET: meticilina; SMX: sulfametoxazol; SUL: sulfamidas; DOX: doxiciclina; CLO: cloranfenicol; NOR: norfloxacin; EFX: enrofloxacin; NB: novobiocina; B: bacitracina; L: lincomicina; CIP: ciprofloxacina; ACY: aminociclitoles; AGL: aminoglicósidos; MAK: macrólidos; PLEU: pleuromutilina; QUI: quinolonas; PHE: Fenicoles; MINO: minoxiclina.

Genes relacionados con la resistencia a los β-lactámicos: *bla_{KPC}*, *bla_{OXA23}*, *bla_Z*, *mecA*, *fosB*, *mec_{CALGA251}*. Genes que codifican para sistemas de bombas de flujo: *arlR*, *mepR*, *lmrS*, *norA*, *mgrA*. Genes que codifican para enterotoxinas: *sea*, *seb*, *sec*, *sed*, *seh*, *sej*

Tal y como puede observarse en la Tabla 1, todos los artículos incluidos en esta revisión sistemática utilizaron técnicas de biología molecular para detectar genes relacionados con la resistencia a los diferentes antibióticos, o con la virulencia de las cepas SARM estudiadas. La identificación de las cepas aisladas se realizó en la mayoría de los casos por PCR simple y posterior secuenciación (N=14, 73,68%); sin embargo, cuatro estudios (21,05%) refieren el empleo de la técnica PCR multiplex, para la detección de más de un marcador molecular o gen de resistencia, y uno (5,26%) reporta el uso de la técnica de PCR en formato dúplex. Siete de estos artículos (42,10%) reportan, además, la secuencia de los primeros empleados para la detección de dichos marcadores (13,15-17,20,23,31).

La técnica de análisis de restricción de fragmentos amplificados por PCR (*Restriction Site-PCR*) fue empleada solo por un grupo de investigación para genotipificar las diferentes cepas aisladas en su estudio (31). Por su parte, el uso de la técnica de electroforesis en campo pulsado (PFGE) se menciona en seis (31,57%) de los estudios publicados, y fue igualmente empleada para la tipificación de las cepas aisladas (16,17,19,23,25,30). Finalmente, solo un artículo (5,26%) refiere la secuenciación nucleotídica de los marcadores moleculares amplificados (13), mientras que otro reporta la secuenciación del genoma completo de una cepa SARM aislada a partir de cerdos en Brasil (16).

Para la detección de la resistencia a la meticilina, en todos los estudios se optó por la amplificación del gen *mecA* mediante PCR (Tabla 2). La proporción de

cepas *mecA+* reportadas en los diferentes estudios osciló entre el 3 y el 100%.

En diez de los artículos consultados (52,63%) se reporta resistencia a oxacilina y/o vancomicina, datos que fueron obtenidos mediante la realización de antibiogramas. Destaca la cantidad de artículos que refieren resistencia a múltiples antibióticos (N=15, 78,94%). En diez de ellos se reporta la presencia de más de un marcador de resistencia en las cepas evaluadas (12,13,17,18,21,23-25,29,30), mientras que cuatro publicaciones reportan multiresistencia en base a ensayos fenotípicos (12,21,22,29). Finalmente, solo siete trabajos (36,84%) reportan la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) para los antibióticos evaluados (18,20,21,25,27-29).

Discusión

El presente estudio sistematiza los conocimientos disponibles en relación con la ocurrencia de cepas SARM en animales de granja en América del Sur, a partir de la información disponible en 19 artículos científicos publicados en los últimos 10 años. La mayoría de estos trabajos se refieren a estudios llevados a cabo en Brasil y estuvieron relacionados con ganado vacuno. Se encontró información de relevancia en cuanto a la ocurrencia de dichas cepas en animales de granja, algunas de las cuales estaban relacionadas, además, con seres humanos. Por otra parte, varios trabajos reportan la detección de cepas SARM multiresistentes, lo cual fue corroborado mediante el empleo de técnicas de biología molecular.

En un estudio publicado recientemente por Barberato-Filho y sus colaboradores (32), se presentaron los resultados de una revisión sistemática de

la literatura relacionada con la prevalencia de cepas SARM en animales destinados a la producción de alimentos en granjas de la totalidad del continente americano. Dicho estudio solo incluyó cinco artículos cuyos resultados se refieren a trabajos realizados en América del Sur, de los cuales tres fueron ejecutados en Brasil. De estos cinco estudios, dos se refieren a vacas lecheras y tres a cerdos. En la presente revisión, se extiende la información a un total de 19 estudios, aunque sigue siendo muy evidente la mayor importancia que se le presta al ganado vacuno y porcino (89,47% de los trabajos aquí incluidos).

Llama poderosamente la atención la escasez de estudios relacionados con ganado ovino o caprino, muy frecuentes en distintos países del subcontinente, y la ausencia de reportes relacionados con otro tipo de animales como aves, conejos o caballos. De hecho, todos estos animales constituyen reservorios de cepas SARM, tal y como se destaca en un meta-análisis publicado en el año 2018 (33).

La presente recopilación bibliográfica también permitió identificar que existe un importante porcentaje de cepas de SARM multiresistentes circulando entre animales de granja en la región, lo cual puede atribuirse –en gran medida– al uso indiscriminado de antibióticos por parte de médicos veterinarios o productores agropecuarios. Se trata de una práctica muy común que privilegia la promoción del crecimiento de los animales, así como la prevención a ultranza de enfermedades infecciosas que pondrían en peligro la salud de las multitudinarias cohortes de animales que son criados en algunas granjas y que son fuente de importantes ingresos económicos (34,35). No obstante, es bien sabido que la presión selectiva impuesta por la utilización abusiva y sin

control de este tipo de fármacos favorece la aparición de cepas resistentes y multiresistentes, debido a la facilidad con la que los determinantes genéticos de este tipo de resistencias (por ejemplo, plásmidos e integrones) se diseminan entre comunidades bacterianas (36). De forma que los resultados aquí presentados constituyen una señal de alarma adicional, que enfatiza la necesidad de controlar de manera estricta el uso de antibióticos con fines comerciales. Este tipo de restricciones son fundamentales para reducir la probabilidad de aparición de cepas SARM multiresistentes, y su posterior transmisión hacia los seres humanos.

Entre los resultados obtenidos en el presente estudio destaca también el uso de técnicas de biología molecular para la identificación de cepas SARM. Desde su publicación en el año 2003, por el grupo de Hallin y colaboradores (37), la amplificación del gen *mecA* mediante PCR convencional se ha convertido en el método de referencia para detectar aislados de SARM de manera rápida, barata y eficaz, y sin necesidad de llevar a cabo ensayos fenotípicos (38). Como hemos visto, la mayoría de los estudios aquí reportados hicieron uso de este método, confirmando su utilidad para fines diagnósticos.

Llama la atención que sólo un trabajo refiera el uso de técnicas de secuenciación masiva para la caracterización genómica de las cepas estudiadas (21). En efecto, el uso cada vez más frecuente de este tipo de técnicas *ómicas* y la disminución muy significativa de su costo, ha hecho posible conocer las particularidades genéticas de todo tipo de microorganismos, particularmente de aquellos que causan enfermedades en humanos (39); también

ha permitido conocer la distribución geográfica de estas cepas, mediante aproximaciones filogenómicas (40). De hecho, este tipo de herramientas metodológicas son fundamentales para comprender mejor y controlar de manera más eficaz las enfermedades –incluso las epidemias– causadas por este tipo de microorganismos. Es evidente entonces la necesidad de ampliar este tipo de estudios en el futuro, con el fin de mejorar el conocimiento sobre las particularidades genómicas y epidemiológicas de las cepas SARM que circulan en nuestra región.

Lamentablemente, no es posible extrapolar los resultados obtenidos en los diferentes trabajos incluidos en la presente revisión a otras realidades debido, principalmente, a que la mayoría de ellos han sido realizados en Brasil y en ganado vacuno. Resulta por lo tanto imprudente intentar establecer la prevalencia real de este tipo de infecciones en otros animales de granja, pues los resultados disponibles actualmente son muy limitados. Por lo demás, en algunos de los estudios referidos no se incluye información sobre los períodos de recolección de muestras lo cual limita de manera importante cualquier análisis temporal.

En síntesis, la presente revisión sistemática aporta información relevante que confirma a las cepas SARM como patógenos que circulan fuera de los ambientes intrahospitalarios. Estas cepas, muchas de las cuales son multiresistentes, forman parte de la microbiota de los animales criados con fines de consumo en la región, con los cuales los seres humanos tienen contacto cercano y muy frecuente. De allí la importancia que tiene la producción de información de calidad, relacionada con este importante aspecto de salud pública. Es a partir de este tipo de

información que se podrán mejorar las políticas de control y prevención de infecciones causadas por este tipo de bacterias patógenas.

CONCLUSIÓN

A partir del análisis de los 19 artículos incluidos en la actual revisión bibliográfica, se puede concluir que las cepas SARM son patógenos que circulan fuera de los límites de los centros hospitalarios en América del Sur, particularmente en comunidades extraurbanas y rurales, y que pueden encontrar nichos para establecerse y multiplicarse, más allá de los tejidos y órganos del ser humano. Se confirma que los animales de granja son importantes reservorios de este tipo de cepas, a partir de los cuales pueden transmitirse a las personas con las que están en contacto íntimo y frecuente. Por lo tanto, es necesario vigilar de cerca esta situación, para controlar de manera rápida y eficaz la propagación de las infecciones causadas por este tipo de bacterias patógenas. Se trata de un tema de gran importancia, que debe ser tomado en cuenta y abordado por la comunidad científica, para generar conocimiento de calidad que contribuya con tales objetivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS | Zoonosis y medio ambiente [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 20 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/foodsafety/areas_work/zoonose/es/
2. Bonilla-Aldana DK, Villamil-Gómez WE, Rabaan AA, Rodríguez-Morales AJ. Una nueva zoonosis viral de preocupación global: Iatreia. 2020;33(2):107-10.

3. Lorca MP. Murciélagos y pangolines: el coronavirus es una zoonosis, no un producto de laboratorio [Internet]. The Conversation. Disponible en: <http://theconversation.com/murcielagos-y-pangolines-el-coronavirus-es-una-zoonosis-no-un-producto-de-laboratorio-135753>
4. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. Clin Microbiol Rev. 2020;33(4).
5. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018;31(4):e00020-18, /cmr/31/4/e00020-18.atom.
6. Bonesso MF, Marques SA, Cunha M. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA): molecular background, virulence, and relevance for public health. J Venom Anim Toxins Trop Dis. 2011;17(4):378-86.
7. Weese JS. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Animals. ILAR J. 2010;51(3):233-44.
8. García A, Martínez C, Juárez RI, Téllez R, Paredes MA, Herrera M del R, et al. Resistencia a la meticilina y producción de biopelícula en aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa* en México. Biomédica. 2019;39(3):513-23.
9. Castellano González MJ, Perozo-Mena AJ. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. Kasmera. 2010;38(1):18-35.
10. Sakoulas G, Moellering RC, Eliopoulos GM. Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2006;42 Suppl 1:40-50.
11. Vindel A, Cercenado E. *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina portadores del gen *mecC*: ¿un problema emergente? Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2016;34(5):277-9.
12. Rossi BF, Bonsaglia ECR, Castilho IG, Dantas STA, Salina A, Langoni H, et al. Genotyping of long term persistent *Staphylococcus aureus* in bovine subclinical mastitis. Microb Pathog. 2019;132:45-50.
13. Souza GÁAD, Almeida AC de, Xavier MA de S, Silva LMV da, Sousa CN, Sanglard DA, et al. Characterization and molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* strains resistant to beta-lactams isolated from the milk of cows diagnosed with subclinical mastitis. Vet World. diciembre de 2019;12(12):1931-9.
14. Ítems de referencia para publicar Protocolos de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: declaración PRISMA-P 2015 [Internet]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2174-51452016000200010
15. Silva JG, Araujo WJ, Leite EL, Dias LM, Vasconcelos PC, Silva NMV, et al. First report of a livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST126 harbouring the *mecC* variant in Brazil. Transbound Emerg Dis. 2021;68(3):1019-25.
16. Silva NCC, Guimarães FF, Manzi MP, Júnior AF, Gómez-Sanz E, Gómez P, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of lineage ST398 as cause of mastitis in cows. Lett Appl Microbiol. 2014;59(6):665-9.
17. Oliveira CJB, Tiao N, de Sousa FGC, de Moura JFP, Santos Filho L, Gebreyes WA. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Brazilian Dairy Farms and Identification of Novel Sequence Types. Zoonoses Public Health. 2016;63(2):97-105.
18. Moreno LZ, Dutra MC, Moreno M, Ferreira TS, Silva GF da, Matajira CE, et al. Vancomycin-intermediate livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398/t9538 from swine in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016;111(10):659-61.

19. Dorneles EMS, Fonseca MDAM, Abreu JAP, Lage AP, Brito MAVP, Pereira CR, et al. Genetic diversity and antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* isolates from bovine mastitis in Minas Gerais, Brazil. *MicrobiologyOpen*. 2019;8(5):00736.
20. Guimarães FF, Manzi MP, Joaquim SF, Richini-Pereira VB, Langoni H. Short communication: Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)-associated mastitis in a closed dairy herd. *J Dairy Sci*. 2017;100(1):726-30.
21. Fernandes dos Santos F, Mendonça LC, Reis DR de L, Guimarães A de S, Lange CC, Ribeiro JB, et al. Presence of *mecA*-positive multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis* in bovine milk samples in Brazil. *J Dairy Sci*. 2016;99(2):1374-82.
22. Aquino G de V, Maluta RP, de Ávila FA. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococci* on a Farm: Staff can Harbour MRS When Animals Do Not: Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococci* on a Farm. *Zoonoses Public Health*. febrero de 2012;59(1):1-3.
23. Silveira-Filho VM, Luz IS, Campos APF, Silva WM, Barros MPS, Medeiros ES, et al. Antibiotic Resistance and Molecular Analysis of *Staphylococcus aureus* Isolated from Cow's Milk and Dairy Products in Northeast Brazil. *J Food Prot*. 2014;77(4):583-91.
24. Aizawa J, Souza-Filho AF, Guimarães AS, Vasconcelos CG, Brito MAV, Sellera FP, et al. Retrospective multicenter study reveals absence of MRSA-associated bovine mastitis in Brazil (1994 to 2016). *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(06):581-3.
25. Rabello RF, Bonelli RR, Penna BA, Albuquerque JP, Souza RM, Cerqueira AMF. Antimicrobial Resistance in Farm Animals in Brazil: An Update Overview. *Animals*. 2020;10(4):552.
26. Zambrano-Mila M, Rodriguez AS, Rivera-Olivero IA, Salas-Rueda M, Caceres-Orellana MV, de Waard JH, et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carriage among guinea pigs raised as livestock in Ecuador. *One Health*. 2020;9:100118.
27. Zurita J, Barba P, Ortega-Paredes D, Mora M, Rivadeneira S. Local circulating clones of *Staphylococcus aureus* in Ecuador. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(6):525-33.
28. Velasco V, Vergara JL, Bonilla AM, Muñoz J, Mallea A, Vallejos D, et al. Prevalence and Characterization of *Staphylococcus aureus* Strains in the Pork Chain Supply in Chile. *Foodborne Pathog Dis*. 2018;15(5):262-8.
29. Meyer C, Fredriksson-Ahomaa M, Stüber E, Thiel S, Märtlbauer E. High Frequency of Multiresistant Coagulase-Positive *Staphylococcus aureus* Found in Slaughter Pigs in Uruguay. *Foodborne Pathog Dis*. 2012;9(1):86-90.
30. Arriola CS, Güere ME, Larsen J, Skov RL, Gilman RH, Gonzalez AE, et al. Presence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Pigs in Peru. Voyich J, editor. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28529.
31. Monistero V, Graber H, Pollera C, Cremonesi P, Castiglioni B, Bottini E, et al. *Staphylococcus aureus* Isolates from Bovine Mastitis in Eight Countries: Genotypes, Detection of Genes Encoding Different Toxins and Other Virulence Genes. *Toxins*. 2018;10(6):247.
32. S B-F, Cc B, Fs DF, Fb A, Jm S, Ac J, et al. [Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Americas: systematic review and metanalysis of prevalence in food-producing animals *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en la Región de las Américas: revisión sistemática y metanálisis de la prevalencia en la actividad agropecuaria]. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health*. 2020;44:e48-e48.
33. Ribeiro CM, Stefani LM, Lucheis SB, Okano W, Cruz JCM, Souza GV, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Poultry and Poultry Meat: A Meta-Analysis. *J Food Prot*. 2018;81(7):1055-62.

34. Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Mol J Synth Chem Nat Prod Chem* [Internet]. 2018 [citado 16 de junio de 2021];23(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017557/>
35. Boeckel TPV, Pires J, Silvester R, Zhao C, Song J, Criscuolo NG, et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science* [Internet]. 2019 [citado 16 de junio de 2021];365(6459). Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/365/6459/eaaw1944>
36. Zalewska M, Błażejewska A, Czapko A, Popowska M. Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes in Animal Manure – Consequences of Its Application in Agriculture. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 [citado 16 de junio de 2021];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.610656/full>
37. Hallin M, Maes N, Byl B, Jacobs F, De Gheldre Y, Struelens MJ. Clinical Impact of a PCR Assay for Identification of *Staphylococcus aureus* and Determination of Methicillin Resistance Directly from Blood Cultures. *J Clin Microbiol*. 2003;41(8):3942-4.
38. Pournajaf A, Ardebili A, Goudarzi L, Khodabandeh M, Narimani T, Abbaszadeh H. PCR-based identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and their antibiotic resistance profiles. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014;4(Suppl 1):S293-7.
39. Quainoo S, Coolen JPM, van Hijum SAFT, Huynen MA, Melchers WJG, van Schaik W, et al. Whole-Genome Sequencing of Bacterial Pathogens: the Future of Nosocomial Outbreak Analysis. *Clin Microbiol Rev*. octubre de 2017;30(4):1015-63.
40. Martínez JRW, Diaz L, Rojas M, Rios R, Hanson B, Rivas LM, et al. Phylogenomic Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Chilean-Cordobes Clone in Latin America. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 2):S263-4.

Conflicto de Intereses: Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Financiación: Por los autores.

Agradecimiento: Ninguno manifestado por los autores