



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Prevalencia de los patrones de resistencia y
caracterización de aislamientos clínicos en
infecciones nosocomiales por *Staphylococcus*
aureus del 2002 al 2006.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. René Farfán Quiroz

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Bernardo Bruce Diamond

ASESORES

Dra. Margarita Nava Frías
Dra. Norma Velázquez Guadarrama



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Agosto 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Prevalencia de los patrones de resistencia y
caracterización de aislamientos clínicos en
infecciones nosocomiales por *Staphylococcus
aureus* del 2002 al 2006.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. René Farfán Quiroz

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Bernardo Bruce Diamond

Firma: _____

ASESORES

Dra. Margarita Nava Frías

Firma: _____

Dra. Norma Velázquez Guadarrama

Firma: _____



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

ÍNDICE

RESUMEN

ANTECEDENTES

MARCO CONCEPTUAL

JUSTIFICACION

PREGUNTA

HIPOTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS:

Diseño y lugar del estudio.

Definición de las variables de estudio:

Criterios de Inclusión

Criterios de Exclusión

Tamaño de la Muestra

Recursos:

Humanos

Materiales

CALENDARIO Y CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

ANEXOS

REFERENCIAS

RESUMEN

Antecedentes: La infección nosocomial (IN) es aquella afección localizada o sistémica que resulta de una reacción adversa a un agente infeccioso o a su toxina, y que ocurre en un paciente hospitalizado o trasladado de otra unidad de salud en quien dicha infección no estaba presente o incubándose al momento de su admisión. O bien, aquella infección manifestada después del egreso hospitalario, y adquirida mientras el paciente estuvo internado. Las infecciones nosocomiales ocasionadas por cepas de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistentes (SAMR) son un problema de salud importante en todo el mundo.

Objetivos: Analizar el patrón de resistencias actual del *S. aureus* de aislamientos clínicos de las infecciones nosocomiales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG); así como caracterizar los aislamientos clínicos de *S. aureus* en las infecciones nosocomiales en el HIMFG.

Justificación: Un hospital pediátrico de tercer nivel en México, registró un franco predominio de *S. aureus* relacionado con bacteriemias nosocomiales secundarias a *Staphylococcus aureus*. Un hospital pediátrico en Guadalajara-México, reconoce que actualmente el género *Staphylococcus* tiene una prevalencia de 36% en infecciones nosocomiales. En México, diversos estudios de vigilancia de las infecciones nosocomiales indicaron que de 8.3 a 36% de esas infecciones fueron atribuibles a *S. aureus*. Sin embargo no existe en nuestro Hospital un estudio de prevalencia reciente, así como del patrón de resistencia de estos *Staphylococcus*. Por lo cual este estudio pretende identificar tanto el patrón de resistencia así como caracterizar los aislamientos del 2002 al 2006 involucrados en Infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y analítico de los aislamientos clínicos (cepas) de *Staphylococcus aureus* involucrados en infecciones nosocomiales registradas por el Departamento de Epidemiología del HIMFG de los años 2002 al 2006; se procedió a la revisión de los expedientes clínicos para la caracterización clínica así como de los patrones de resistencias de las mismas determinando la sensibilidad a meticilina de los aislamientos de estafilococos de acuerdo a los lineamientos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). El análisis de la información se realizó utilizando estadística descriptiva, cálculo de prevalencia. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

Resultados: Durante el periodo de estudio se presentaron 1065 bacteriemias relacionadas a infecciones nosocomiales en el HIMFG. De las cuales 103 (9.67%) fueron infecciones nosocomiales asociadas a *Staphylococcus aureus* aislados en diversos sitios, 59 de ellos sin implicación clínica sustentable o que no cumplían con los lineamientos de la NOM-045-SSA2-2004 para la Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales, por lo que se excluyeron del estudio quedando una muestra de 44

(4.13%) aislamientos clínicamente significativo. Se observó que el número total de infecciones por *S. aureus* se incrementó cerca del 3% de forma anual encontrándose en un 2.3% en el año 2004 a 5.6% en el año 2006, con respecto a un. El patrón de sensibilidad de los aislamientos clínicos de *S. aureus* de las bacteriemias referidas previamente, mostró que 100% de las cepas de *S. aureus* son sensibles a vancomicina, 68% susceptibles a Oxacilina (metilina). Se observa en el tiempo incremento de la resistencia a la Oxacilina ya que en el año 2003 el 100% de las cepas de *S. aureus* eran sensibles, para el 2004 y 2005 el 85% y en 2006 se observa que el 45% de las cepas son resistentes a Oxacilina

Conclusiones: En nuestro estudio se observó que la resistencia a la metilina (Oxacilina) de los *Staphylococcus aureus* en nuestro hospital del 2002 al 2006, ha tenido un incremento significativo de forma progresiva, ya que nuestros resultados muestran que la resistencia es mas del 30%, lo que nos obliga a ya no poder utilizar en estos momentos metilina (Oxacilina) en nuestro hospital como primera opción cuando tengamos el aislamiento de un coco Gram positivo, catalasa positivo, coagulasa positivo, con una identificación posterior de *S. aureus*. Siendo la opción el uso de un glucopéptido como la vancomicina, sin embargo existen otras opciones como se observa en nuestro estudio, la resistencia a rifampicina es nula en nuestros aislamientos, y la resistencia a TMP/SMX es menor del 10%.

Prevalencia de los patrones de resistencia y caracterización de aislamientos clínicos en infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* del 2002 al 2006.

ANTECEDENTES

La infección nosocomial (IN) es aquella afección localizada o sistémica que resulta de una reacción adversa a un agente infeccioso o a su toxina, y que ocurre en un paciente hospitalizado o trasladado de otra unidad de salud en quien dicha infección no estaba presente o incubándose al momento de su admisión. O bien, aquella infección manifestada después del egreso hospitalario, y adquirida mientras el paciente estuvo internado^{42,43,44}

Para fines de vigilancia epidemiológica en nuestro país, se considera infección nosocomial aquella que aparece después de 48 horas del ingreso hospitalario en un paciente. El tiempo señalado para delimitar entre una infección nosocomial y otra adquirida fuera del hospital se ha establecido tradicionalmente entre 48 y 72 horas, aunque este lapso es muy discutible en algunos casos particulares, pues se han reportado bacteriemias nosocomiales en menos de 24 horas del internamiento del paciente, sobre todo cuando los pacientes son sometidos a procedimientos invasivos.⁴²

La importancia clínica y epidemiológica de las infecciones nosocomiales radica en que incrementa los días de hospitalización, lo que redundaría en un mayor costo tanto para el paciente como para la unidad médica donde es atendido, sin olvidar que las IN arrojan cifras de mortalidad variable, ajenas a la causa por la cual el paciente ingresó al hospital.

Las infecciones nosocomiales ocasionadas por cepas de *Staphylococcus aureus* metiliclorresistentes (SAMR) son un problema de salud importante en todo el mundo. Este microorganismo produce gran variedad de infecciones incluyendo osteomielitis, endocarditis invasiva, artritis séptica y septicemia.

La multiresistencia es un factor que influye en la persistencia de los SAMR dentro del ámbito hospitalario. La introducción de técnicas de tipificación molecular dentro de las investigaciones epidemiológicas ha provisto nuevas herramientas para conocer el origen y las vías de diseminación de este microorganismo. Una de las conclusiones importantes que han surgido de este tipo de estudios es que un número pequeño de clonas son las responsables de las infecciones estafilocócicas en todo el mundo.

Marco Conceptual

El término estafilococo proviene de la palabra griega *staphyle* y fue acuñado por el cirujano escocés Sir Alexander Ögtson en 1880 después de describir las características microscópicas (racimo de uvas).¹

Pertenece a la familia Micrococcaceae, género *Staphylococcus*, el cual contiene más de 30 especies diferentes, muchas de éstas son habitantes naturales de la piel y de las membranas mucosas. No tienen otros hábitats importantes, excepto cuando están involucrados en infecciones nosocomiales.^{2,3}

Dentro de la familia Micrococcaceae el género *Staphylococcus* puede separarse del género no patógeno *Micrococcus* por varias pruebas bioquímicas, las cuales incluyen:

1. producción aeróbica de ácido a partir de glucosa
2. sensibilidad a 200 µg de lisostafina,
3. crecimiento en caldo BHI con NaCl al 12%
4. producción de ácido a partir de glicerol en presencia de eritromicina.

La identificación final de *S. aureus* se lleva a cabo tras la positividad a las siguientes pruebas:

- 1) catalasa
- 2) coagulasa
- 3) fermentación de manitol y
- 4) la prueba de deoxiribonucleasa

Staphylococcus aureus es uno de los más importantes, porque se ha asociado a diversas entidades clínicas incluidas las infecciones nosocomiales.^{3,4}

Microscópicamente *Staphylococcus aureus* es un organismo Gram positivo, no móviles, aerobios facultativos y fermentadores de glucosa, se caracterizan por cocos individuales con un diámetro 0.5-1.7µm que generalmente se agrupan en racimos.^{2,3}

Macroscópicamente *Staphylococcus aureus* se caracteriza por crecimiento rápido en cajas de agar sangre y otros medios no selectivos. Las colonias son lisas, opacas y convexas con un diámetro de 1-3mm a las 24hrs, produciendo beta hemolisis.^{2,3,4}

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos oportunistas humanos más importantes, responsable de una gran variedad de enfermedades incluyendo infecciones dérmicas, neumonía, endocarditis, sepsis, osteomielitis e infecciones quirúrgicas. Previo al descubrimiento de los antibióticos las infecciones estafilocócicas eran comúnmente fatales, pero el descubrimiento de la penicilina en 1940 mejoró dramáticamente la supervivencia; sin embargo, poco después de su introducción se reportaron cepas resistentes, de manera que actualmente cerca del 70-80% de las cepas son resistentes.⁴

La elevada virulencia de *S. aureus* fue notificada por primera vez en el estudio publicado en 1941, por Skinner⁵, en donde se identificó 82% de mortalidad asociada en pacientes con bacteriemias ocasionadas por este microorganismo en un hospital de la ciudad de Boston.³

Las etapas de las infecciones causadas por *S. aureus* pueden resumirse de la siguiente manera: frecuentemente neonatos, niños y adultos pueden ser colonizados por *S. aureus* generalmente en fosas nasales y, en ocasiones, en la piel y ropa; desde estos sitios, *S. aureus* puede transmitirse a otras regiones de la piel o a

las membranas mucosas; si estas barreras son interrumpidas por trauma o cirugía.^{6,7}

Factores de virulencia

El éxito de la colonización y la producción de enfermedades por *S. aureus* se debe a la expresión de factores de virulencia que participan en adhesión, adquisición de nutrientes y evasión de la respuesta inmune del huésped. Los factores de virulencia se clasifican en tres categorías⁷:

(a) factores involucrados en la adherencia de la célula huésped o matriz extracelular, proteínas de unión a fibrinógeno, fibronectina, colágeno y coagulasa;

(b) factores involucrados en la evasión de las defensas del huésped, como las enterotoxinas estafilocócicas (SEs), SEA-SEE, SEG-J, SEK, SEL, SEP, SEM y SEO; la toxina 1 del síndrome de choque tóxico (TSST), proteína A, lipasas y polisacáridos capsulares, tipos 1, 5 y 8.

(c) factores involucrados en la invasión de la célula huésped y penetración de los tejidos, α toxina, β , γ y δ hemolisinas.⁸⁻¹⁰

Resistencia a meticilina

Un año únicamente tuvo que pasar para que Remmelkamp reportara el aislamiento de una cepa de *S. aureus* resistente a penicilina, posterior al uso por primera vez de la Penicilina; esto en 1942. Al principio únicamente se reportaban casos intrahospitalarios. La identificación de *S. aureus* meticilina resistentes (SAMR) se reportó 1 año después de la introducción de la penicilina semi-sintética, meticilina, en 1960. Rápidamente se convirtió en uno de los patógenos intrahospitalarios más frecuentes; actualmente es el microorganismo multirresistente que con mayor frecuencia se identifica en hospitales. A pesar de la creciente prevalencia de SAMR en el ámbito hospitalario dichas cepas son poco frecuentes en la comunidad.¹¹

La National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) indica que cerca del 75% los aislamientos de *Staphylococcus coagulasa* negativo son meticilino resistentes y el 47% de los *Staphylococcus aureus* esto en Estados Unidos de Norte América.¹²

En Europa, diversos países como Dinamarca, Alemania y países como los escandinavos tienen una prevalencia menor a 1%, mientras que en los países del este y sureste de Europa se presentan porcentajes más elevados y que, en algunas partes, exceden 30%. Los países de Europa central tienen porcentajes de alrededor de 10%.¹³

Recientemente múltiples estudios han reportado un aumento en la frecuencia de SAMR adquiridos en la comunidad (SAMR-AC) y que dichas infecciones ocurren en ausencia de los típicos factores de riesgo asociados a infección por SAMR.

Existe un aumento en la prevalencia de bacterias resistentes en hospitales mexicanos en los últimos años. De acuerdo a estudios realizados en los años 80's a 2000, la prevalencia de SAMR varía del 7-30%; además de reportes de SAMR comunitario.¹⁴

En 1981 fue cuando se demostró el mecanismo de resistencia de los estafilococos, se describió la disminución de la afinidad de las PBP (penicillin - binding - protein) hacia las penicilinas, en especial las PBP2a. El fundamento genético de la resistencia a la meticilina en cepas SAMR, es la presencia de *mecA*, un gen que codifica la proteína fijadora de penicilina de baja afinidad, PBP2, que se localiza en el elemento genético móvil

SCC-*mec* (staphylococcal cassette chromosome *mec*). Este elemento contiene 2 recombinasas cromosómicas sitio-específicas, *ccrA* y *ccrB*, responsables de la excisión e integración de SCC-*mec* dentro del cromosoma bacteriano.¹⁹

Un estudio llevado a cabo por en 1996 utilizando cepas prototipo aisladas en diferentes continentes, aportó las primeras evidencias de la existencia de tres tipos de casetes cromosomales estafilocócicos (SCC*mec* I-III). Estudios recientes indican que los tipos II y IV se encuentran circulando en cepas del SAMR en México.²⁷

Ya se han caracterizado los cuatro elementos SCC*mec* independientes. Tres de ellos son típicamente hallados en cepas nosocomiales de SAMR:^{27, 30,31,33}

- 1) tipo I un elemento de 34kb prevalente en las cepas de los 60s.
- 2) tipo II un elemento de 53kb identificado en 1982 ubicuo a Japón, Estados Unidos y Corea
- 3) un elemento de 67kb identificado en 1985 prevalente en Alemania, Austria, India y otras áreas del pacífico.

En contraste con las cepas SAMR nosocomiales, las comunitarias generalmente contienen SCC-*mec* tipo IV del cual se han descrito 4 subtipos (SCC-*mec* tipo IVa-d).²⁷

La patogenicidad de *Staphylococcus aureus* está en relación a varios componentes de la superficie bacteriana y proteínas extracelulares. En general es difícil evaluar el papel preciso de los factores individuales en las infecciones invasoras. Sin embargo se han encontrado diversas toxinas relacionadas con la patogenicidad del mismo. Dichas toxinas lesionan la membrana de los eritrocitos y células inmunitarias del huésped, a través de la acción sinérgica con otras 2 proteínas, F y S. La gama hemolisina es producida por >99% de las cepas de *Staphylococcus aureus*, su efecto biológico es el resultado de 3 proteínas (H1gA y H1gC, pertenecientes a la clase S, y H1gB de la clase F) formando 2 pares (S+F): H1gA + H1gB y H1gC + H1gB. Alrededor de 5% de las cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* producen PVL. Todas ellas producen proteínas S y F específicas para PVL (LukS-PV y LukF-PV), así como las 3 proteínas que forman la gama hemolisina. Por lo tanto estas cepas producen 3 clases de proteínas S y 2 clases de proteínas F, resultando en 6 (S+F) pares biológicamente activos. Los 2 pares que componen la gama hemolisina tienen propiedades leucotóxicas y además son capaces de lisar eritrocitos humanos, bovinos y de conejo, mientras que PVL purificado es únicamente leucotóxico (por inducción de poros) hacia macrófagos y polimorfonucleares humanos y de conejo.^{28, 29}

Las opciones terapéuticas existentes a SAMR son escasas. Las penicilinas semi-sintéticas fueron efectivas en el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a penicilina hasta la década de los 80's cuando MRSA se convirtió en un patógeno endémico a muchos hospitales.

Desde la emergencia de MRSA, el glucopéptido vancomicina, se ha colocado como la única opción uniformemente efectiva en el tratamiento de infecciones por SAMR. En mayo de 1996 se documentó la primera infección clínica por *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a glucopéptidos y en el 2002 se aisló la primera cepa resistente a vancomicina.³⁸

La emergencia de cepas resistentes a penicilina, meticilina y recientemente Vancomicina, lo colocan dentro de los principales retos de salud en el ámbito comunitario e intrahospitalario.

Por lo anterior resulta menester la búsqueda de la relación de los genes de virulencia en cepas

productoras de enfermedad invasora y la gravedad de la enfermedad, así como susceptibilidad de SAMR a antibióticos tradicionales y de última línea terapéutica en México.

Justificación

En México, diversos estudios de vigilancia de infecciones nosocomiales indicaron que entre un 8.3-36% de estas fueron atribuibles a *S. aureus*; sin embargo desconocemos en nuestro Hospital la prevalencia de los patrones de resistencia y caracterización de los aislamientos clínicos en infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* por lo cual el presente estudio pretende identificar tanto el patrón de resistencias en los últimos años de estos *Staphylococcus* en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Esto nos permitirá conocer su sensibilidad y normar en su momento la terapéutica que se empleará.

Pregunta

¿Existe un incremento en la prevalencia de resistencia a meticilina de los aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* de infecciones nosocomiales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

Hipótesis

La prevalencia de resistencia a meticilina de los aislamientos clínicos en infecciones nosocomiales de *Staphylococcus aureus* en el Hospital Infantil de México Federico Gómez presenta una tendencia ascendente en los últimos años.

Objetivo general

Determinar la prevalencia y el patrón de resistencia a meticilina de los aislamientos clínicos significativos de *Staphylococcus aureus* de infecciones nosocomiales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo 2002-2006

Objetivos específicos

1. Describir el patrón de resistencias actual del *S. aureus* de aislamientos clínicos de las infecciones nosocomiales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Caracterizar los aislamientos clínicos de *Staphylococcus aureus* provenientes de infecciones nosocomiales
3. Determinar la prevalencia actual de metilinoresistencia de *Staphylococcus aureus* aislados en eventos de infecciones nosocomiales.

Material y Métodos

a.- Diseño y Lugar de Estudio

Se realizó un estudio transversal retrospectivo, observacional de los aislamientos clínicos (cepas) de *Staphylococcus aureus* de las infecciones nosocomiales registras por el Departamento de Epidemiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez de los años 2002 al 2006.

De donde se tomaron las cepas registradas del 2002 al 2006 y se realizo la revisión de los expedientes para la caracterización de las misma, así como se revisaron los patrones de susceptibilidad a meticilina de los aislamientos de estafilococos en base a los lineamientos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Identificación

Cepas identificadas por técnicas convencionales microbiológicas por producción de coagulasa, fermentación de manitol. La identificación de *S. aureus* se realizó aplicando las siguientes pruebas: morfología colonial (colonias circulares, borde entero, superficie lisa, elevación convexa, colonias brillantes, pigmentación amarilla); morfología microscópica (cocos Gram (+) en forma de racimos de uva); e identificación bioquímica: catalasa (+), oxidasa (-), crecimiento en caldo BHI al 15 % de NaCl y la prueba de la coagulasa que permite diferenciar *S. aureus* de estafilococos coagulasa negativos

Determinación de cepas meticilino resistentes y meticilino sensibles

La determinación se llevó acabo por medio de la técnica de difusión en agar de acuerdo a las especificaciones de la CLSI para ello se prepararon placas de agar Mueller Hinton, se preparó una suspensión equivalente al 0.5 de McFarland de cada uno de los aislamientos y se distribuyeron con hisopos sobre las placas. Se colocó un disco de oxacilina (meticilina) sobre la placa de agar donde se inoculó la bacteria y se incubó a 35° C/ 24 horas realizándose la medición de los halos de inhibición.

Pruebas de difusión en gel de agar o método de Kirby - Bauer

Este método consistió en el cultivo de los agentes patógenos en medios apropiados para su crecimiento, en el cual se colocaron antibióticos en discos que dependiendo de la concentración del antibiótico en este y de la sensibilidad del microorganismo al antimicrobiano, dando como resultado zonas donde el crecimiento bacteriano es inhibido luego de varias horas de incubación.

Este método dio como resultado datos cualitativos ordinales (sensible, intermedio y resistente), dichos resultados son la conclusión de varias consideraciones como la especie de microorganismo, la clase de antibiótico, concentración del antibiótico en el disco, el halo de inhibición del crecimiento (medido en mm)

Pruebas de dilución o Concentraciones Inhibitorias Mínimas (MIC.)

La determinación de las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (MIC), para los patógenos específicos, provee datos que, conjuntamente con los parámetros farmacocinéticos de los agentes antibacteriales en el animal, permiten predecir la eficacia "in vivo" del compuesto en el tratamiento de una enfermedad específica.

Aunque existen regímenes terapéuticos para muchos agentes antibacteriales utilizados en el tratamiento de infecciones por *S.aureus*, la sensibilidad del germen puede variar de tal manera que es necesario replantear el esquema terapéutico; de acuerdo al patrón de sensibilidades desarrollado, y para esto las C.I.M. permiten a los médicos monitorear la sensibilidad antimicrobial de las cepas aisladas.

El fenotipo de resistencia por concentración mínima inhibitoria (MIC). Se determinó por el método de dilución en agar recomendado por el CLSI. Se prepararon placas de agar Mueller Hinton con concentraciones

desde 128 µg/ml hasta 0.06 µg/ml de los siguientes antibióticos vancomicina, oxacilina (metecilina), rifampicina, TMP/SMX (Co-trimoxazol), eritromicina. Se preparó además una suspensión equivalente al 0.5 de McFarland de cada uno de los aislamientos y se colocaron en un replicador, para posteriormente depositarlo sobre las placas con los antibióticos. Se incubaron a 35°C por 24 horas y se registraron los valores de susceptibilidad a los antibióticos, dependiendo del grado de turbidez de las placas.

b.- Definición de Variables

Aislamiento Clínico (cepas): Se definió como el crecimiento e identificación de un microorganismo patógeno de un hemocultivo positivo. Nominal cualitativa. Presencia o Ausencia.

Staphylococcus aureus metecilino resistente (SAMR): Se definió como un microorganismo Gram positivo, no móviles, aerobios facultativos y fermentadores de glucosa, se caracterizan por cocos individuales con un diámetro 0.5-1.7µm que generalmente se agrupan en racimos, con una concentración mínima inhibitoria (MIC) >=16mcgs/ ml, a metecilina. Nominal cualitativa. Presencia o Ausencia.

Staphylococcus aureus metecilino sensible (SAMS): Se definió como un microorganismo Gram positivo, no móviles, aerobios facultativos y fermentadores de glucosa, se caracterizan por cocos individuales con un diámetro 0.5-1.7µm que generalmente se agrupan en racimos, con una concentración mínima inhibitoria (MIC) <=2mcgs/ ml, a metecilina. Nominal cualitativa. Presencia o Ausencia.

Infección nosocomial (IN): Se definió como aquella afección localizada o sistémica que resulta de una reacción adversa a un agente infeccioso o a su toxina, y que ocurre en un paciente hospitalizado o trasladado de otra unidad de salud en quien dicha infección no estaba presente o incubándose al momento de su admisión. O bien, aquella infección manifestada después del egreso hospitalario, y adquirida mientras el paciente estuvo internado. Nominal cualitativa. Presencia o Ausencia.

Bacteriemia CIE-10 (A49.9): Se definió como el aislamiento de un microorganismo patógeno en hemocultivo en un paciente como manifestaciones clínicas de infección (fiebre, hipotermia o distermia con hemocultivo positivo). La bacteria considerada como patógena fue: *Staphylococcus aureus*. Bacteriemias. Nominal cualitativa. Presencia o Ausencia.

Bacteriemia primaria: Se definió como la identificación en hemocultivo de un microorganismo en pacientes hospitalizados o dentro de los primeros tres días posteriores al egreso con manifestaciones clínicas de infección y en quienes no es posible identificar un foco infeccioso que explique los síntomas. Nominal cualitativa. Presencia o Ausencia.

Bacteriemia secundaria: Se definió como la que se presenta con síntomas de infección localizados a cualquier nivel, con hemocultivo positivo. Se incluyen aquí las bacteriemias secundarias a procedimientos invasivos tales como la angiografía coronaria, colecistectomías, hemodiálisis, cistoscopias y colangiografías. En caso de contar con la identificación del microorganismo del sitio primario, debe ser el mismo que el encontrado en sangre. En pacientes que egresan con síntomas de infección hospitalaria y desarrollan bacteriemia secundaria, ésta deberá considerarse nosocomial independientemente del tiempo del egreso. Nominal

cualitativa. Presencia o Ausencia.

Bacteriemia relacionada a líneas y terapia intravascular: Se define como el aislamiento de un microorganismo patógeno en un paciente quien tiene un acceso vascular y ≥ 1 cultivo positivo de sangre periférica con manifestaciones clínicas de infección (fiebre, escalofríos y/o hipotensión) y sin causa aparente de la bacteriemia (con excepción del catéter). Uno de lo siguientes debe estar presente: Un hemocultivo central y uno periférico donde se recupere el mismo microorganismo (especie y antibiograma). Un cultivo semicuantitativo positivo o cuantitativo de punta de catéter, de donde se recupere el mismo microorganismo (especie y antibiograma) del segmento de catéter y hemocultivo periférico; Hemocultivos cuantitativos simultáneos con una relación $\geq 5: 1$ en el número de ufc en sangre tomada del CVC vs periférico; Tiempo de positividad diferente (ej., hemocultivo del CVC es positivo cuando menos 2 hrs. antes que el hemocultivo periférico tomados simultáneamente). Pus obtenido del sitio de entrada del catéter con crecimiento del mismo microorganismo que en sangre periférica. Nominal cualitativa. Presencia o Ausencia.

Susceptibilidad a Meticilina: Según la CLSI son las concentraciones mínimas inhibitorias a las cuales los *S. aureus* inhiben su crecimiento, mediante las técnicas convencionales. Cualitativa ordinal. Resistente (MIC) ≥ 16 mcgs/ ml, Sensible (MIC) ≤ 2 mcgs/ ml

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión del estudio, se recolectó la información de la madre o responsable del cuidado del paciente. Cuantitativa continua Meses cumplidos.

Sexo: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. Se determinó según fenotipo durante la exploración física. Cualitativa nominal dicotómica. Masculino, Femenino.

d.- Criterios de Inclusión:

Serán incluidos únicamente aislamientos relacionados a Bacteriemias de Infecciones nosocomiales demostradas y que cumplan con la definición de las mismas según la NOM-045-SSA2-2004, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.

Se incluirán un aislamiento clínico de SAMR o SAMS por evento infeccioso diagnosticado en cada paciente.

Un segundo evento que ocurra 4 semanas o mas después de diagnosticado el primer episodio de infección será considerado como episodio nuevo

Tener disponibilidad del Aislamiento clínico (cepa) de *Staphylococcus aureus* viable en el cepario del Laboratorio de Bacteriología Intestinal del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

e.- Criterios de Exclusión:

Que no cumplan con los criterios de la NOM-045-SSA2-2004 Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.

Expediente incompleto o no disponible.

Aislamiento clínico no recuperable.

f.- Recursos:

Humanos:

Médico Residente de 5to año adscrito al Departamento de Infectología quien realizó la búsqueda en la base de datos del Departamento de Epidemiología de las Infecciones Nosocomiales, y la revisión de los Expedientes Clínicos, se recuperaron los Aislamientos Clínicos en el Cepario del Laboratorio de Bacteriología Intestinal del HIMFG, y la realización de la resiembra del aislamiento, el montaje de la sensibilidad en colaboración del personal del mismo laboratorio.

Médico Investigador adscrito tanto al Departamento de Infectología, así como a la Jefa del Laboratorio de Bacteriología Intestinal, quienes supervisaron la revisión de expedientes, así como la realización de acuerdo a los estándares internacionales de la resiembra, montaje de la sensibilidad, de los aislamientos que se incluyan en el estudio,

Se llevó a cabo el análisis de los datos recabados conjuntamente con los asesores del estudio. El Médico Residente de 5to año fue el responsable de redactar el documento final.

Dos asesores quienes supervisaran tanto la parte clínica, como la metodología aplicada en el estudio, el análisis de los datos y la redacción del documento final.

Materiales:

Se usaron medios de cultivo agar Sangre, así como Pruebas bioquímicas como catalasa, oxidasa, manitol, suero para la resiembra de los Aislamientos clínicos para la identificación de los mismos.

Se usaron medios de cultivo agar Mueller Hinton así como discos de Oxacilina para montar la sensibilidad por difusión en de difusión en gel de agar o método de Kirby – Bauer.

Se uso una cepa de referencia ATC para la comparación de los patrones de resistencia y control de calidad de las pruebas de sensibilidad así como de la identificación de las clonas. Dichos materiales se obtuvieron de los insumos habituales del Laboratorio de Bacteriología Intestinal, así como formaron parte de un protocolo de investigación mayor el cual contaba con fondos federales para la realización del mismo.

Análisis Estadístico:

Se realizó análisis descriptivo de los datos que permitió la identificación de frecuencias simples y relativas, así como medidas de tendencia central en el tiempo. Se graficaron y se construyeron cuadros de los resultados.

Consideraciones Éticas:

Este estudio no tiene implicaciones éticas, debido a que se trata de un estudio de revisión de expedientes así como de microorganismos pertenecientes al Cepario del Hospital Infantil de México no comprometiendo la confidencialidad de los pacientes.

Resultados

Durante el periodo de estudio se presentaron 1065 bacteriemias en infecciones nosocomiales en el Hospital Infantil de México. De las cuales 103 (9.67%) fueron infecciones nosocomiales asociadas a *Staphylococcus aureus* aislados en diversos sitios, muchos de ellos sin implicación clínica sustentable o que no cumplían con los lineamientos de la NOM-045-SSA2-2004 Para la Vigilancia Epidemiológica, Prevención y Control de las Infecciones Nosocomiales. Por lo se excluyeron del estudio quedando una muestra de 44 (4.13%) aislamientos clínicamente significativos como se muestra en la Tabla 1, a los cuales se les realizó la identificación, caracterización y patrón de susceptibilidad. Se observó además que el número total de infecciones por *S. aureus* incremento de forma anual en relación con el incremento del total de Bacteriemias anuales, de la misma manera incrementaron las bacteriemias por *S. aureus* durante los primeros dos años 2002-2003 presentaron una reducción de 4% a 3.2%, con el valor más bajo en 2003 que fue de 2.3%, posteriormente se observa un incremento gradual de 2.3% en 2004 a 5.6% en el año 2006. Así como en la Grafica 1, se observa ese incremento anual, de las bacteriemias secundarias a *S. aureus*, así como el incremento paulatino en las relacionadas a bacteriemias secundarias a líneas vasculares.

En la tabla 2, se observa la distribución en el tiempo del tipo de Bacteriemia por *S. aureus* observándose y encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$) entre la frecuencia basal de 2002 (5 eventos) con respecto a la encontrada en 2006 (20 eventos). En el total de los eventos encontramos 66% de Bacteriemias relacionadas a líneas y terapia intravascular, contra 16% de bacteriemias primarias, y 18% de bacteriemias secundarias, esto probablemente relacionado a una mayor utilización de materiales externos y su manipulación por el personal médico y paramédico encargado del cuidado del paciente.

Encontramos además que dentro de la caracterización de estas bacteriemias por *S. aureus* podemos describir en que Servicio es observado el mayor número de aislamientos, como se muestra en la Tabla 3, con una ($p > 0.05$) por lo que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, únicamente podemos decir que el mayor porcentaje se encontró en las Unidades de Terapia Intensiva con un 63% del total, con un 27% de la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal, probablemente por las características de estos pacientes, el tiempo de estancia hospitalaria y los procedimientos que se realizan en ellos. De la misma manera nos hace reflexionar en mejorar las medidas de prevención y manejo de estos pacientes para evitar una Bacteriemia. De la misma manera se observó que en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica se compara con la Hospitalización de Pediatría sin embargo tampoco son estadísticamente significativos, ni se puede obtener una correlación entre estos.

Se describió también la relación que existió entre las defunciones anuales y las que se relacionaron con bacteriemias secundarias a *S. aureus*, como se muestra en la Tabla 4, donde se observa que del total de defunciones comprendidas en el periodo de estudio fueron menos del 2%, no siendo estadísticamente significativo.

En la Tabla 5, se hace referencia a las características de la muestra en cuanto al sexo de los pacientes en relación con los eventos de Bacteriemias, donde se encontró una distribución porcentual no significativa ($p \leq 0.05$) en cuanto a el sexo de los pacientes encontrando una distribución con un 54.5% de pacientes masculinos y 45.5% de pacientes femeninos.

Se realizó el análisis de las edades de los pacientes por año de cada uno de las bacteriemias por *S. aureus*, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en relación con la edad de presentación y el riesgo de tener una bacteriemia, observándose que los niños menores de 1 año cuentan con un 61% del total de las bacteriemias (tabla 6), donde se muestran cada uno de los años y las diferentes edades.

Se realizaron los patrones de sensibilidad de los aislamientos clínicos de *S. aureus* de las bacteriemias referidas previamente encontrando que el 100% de las cepas de *S. aureus* son sensibles a Vancomicina, contra un 32% de resistencia a Oxacilina (metilina) de estas cepas, únicamente encontrando un 68% de susceptibilidad a Oxacilina, sin embargo se observa además el incremento de la resistencia a la Oxacilina ha sido paulatina en nuestro hospital debido a que en el año 2003 el 100% de las cepas de *S. aureus* eran sensibles, sin embargo para el 2004 y 2005 cerca del 85% de las cepas eran sensibles, ya empezando a tener cerca de un 15% de resistencia a Oxacilina, sin embargo ya para el 2006, se observa que el 45% de las cepas ya son resistentes a Oxacilina, lo que ya es preocupante y si se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.005$. De la misma manera se observó los patrones de sensibilidad a otros antibióticos como Rifampicina que son medicamentos de segunda línea para el manejo de infecciones por *S. aureus*, encontrando un 100% de sensibilidad para esta, sin embargo es de llamar la atención el 52.3% de resistencia a Eritromicina de estos aislamientos, así como del 9% de resistencia a TMP/SMX. Lo anterior se resume en la Tabla 7, donde se hace la correlación de estos patrones de sensibilidad a los diversos medicamentos. Se puede observar en la Grafica 2, la curva del incremento porcentual de la resistencia a la Oxacilina en nuestro hospital hasta llegar a una resistencia del 50% a mediados del año 2006, terminando en un 32% al final del mismo.

Discusión

En México existe un número limitado de estudios sobre la susceptibilidad antimicrobiana en SAMR.

En nuestro estudio se encontró que la susceptibilidad antimicrobiana en SAMR, mostró a partir de 2004 una tendencia a la alza, hasta el 2006 la una resistencia a metilina en un 32%, con lo que podemos observar una transición en la susceptibilidad a metilina en estas cepas, debido a que del 14.2% en 1999 se incremento al doble la resistencia a metilina en nuestro hospital, lo anterior debido a diversos factores los cuales tienen que ver con el uso indiscriminado de antibióticos, tanto dentro del mismo hospital como en la comunidad, de la misma manera tenemos que tomar en cuenta los factores intrínsecos al microorganismos, así como su capacidad adaptativa a los factores externos en los cuales se encuentra, motivo por lo cual sería muy interesante el conocer mediante técnicas moleculares si existe una misma clona endémica en nuestro hospital y desde cuando se encuentra circulando, siendo motivo de un nuevo estudio o continuación de este. Recordemos que el elemento central de la resistencia a metilina en *S. aureus* es la adquisición del gen *mecA*, el cual no es endógeno de esta bacteria y está integrado en el cromosoma. El gen *mecA* codifica para una proteína de unión a penicilina (PBP) de 78KDa (PBP2A), la cual presenta baja afinidad para los antibióticos β -lactámicos. Un estudio llevado a cabo en 1996 utilizando cepas prototipo aisladas en diferentes continentes, aportó las primeras evidencias de la existencia de tres tipos de casetes cromosomales estafilocócicos (SCC*mec* I-III). Recientemente, se describió un cuarto tipo (SCC*mec* IV). Estudios recientes indican que los tipos II y IV se encuentran circulando en cepas del SAMR en México.²⁹

De la misma manera se observó la sensibilidad del 100% a Vancomicina de todos nuestros aislamientos, también encontramos que la sensibilidad a otras drogas como la Rifampicina es del 100%, como se reporta en la literatura mundial, sin embargo observamos que existe más del 50% de resistencia a macrólidos como la Eritromicina, por lo que no son drogas de elección en nuestro hospital, ahora bien en cuanto al TMP/SMX tiene menos del 10% de resistencia, por lo tanto no es considerada una droga de primera línea en el tratamiento de infecciones por *S. aureus* y se deja como droga de segunda línea. La literatura mundial refiere que la penicilina continúa siendo la droga de elección para el tratamiento del *S. aureus* sensible a esta, una penicilina semisintética como la Meticilina o la Oxacilina (Dicloxacilina en México) es la indicada para aquellas cepas productoras de *b*-lactamasas, en pacientes con historia de alergia a penicilina una cefalosporina de primera generación como la Cefazolina o la cefalotina es una alternativa aceptable³⁶. Algunos estudios experimentales y clínicos han sugerido que la Vancomicina es menos efectiva contra los *Staphylococcus* que los *b*-lactámicos, sobre todo cuando se elige como alternativa para pacientes con antecedentes de alergia a los *b*-lactámicos^{36,37}, sin embargo la Vancomicina sigue siendo la droga de elección para los aislamientos de *S. aureus meticulo resistentes*. Los pacientes que no pueden ser tratados con Vancomicina han sido tratados con Fluoroquinolonas, Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP/SMX), clindamicina, minociclina, cada una de estas drogas ha demostrado ser efectiva en caso de requerirse como terapia alternativa^{36,37}. La rifampicina es otra droga potente antiestafilococcica, pero la resistencia es variable transtratamiento, sobre todo si se utiliza sola, motivo por lo cual es conveniente la combinación con gentamicina, Vancomicina, Oxacilina para el tratamiento de infecciones por *S. aureus*³⁸, de la misma manera también se ha utilizado en combinación con quinolonas para tratar de disminuir las resistencias transtratamiento.³⁹

En nuestro estudio se observó que las Bacteriemias asociadas a Líneas vasculares y catéteres es del 66%, que se encuentra muy por encima de lo reportado en la literatura mundial, que si bien es cierto la frecuencia en las complicaciones secundarias a bacteriemias por *Staphylococcus* es alta, con un rango entre un 11 a un 53%, incluidas las asociadas a catéteres o líneas vasculares, se ha observado un incremento en las bacteriemias asociadas a cateterización o uso de líneas vasculares, sin embargo el rango de complicaciones secundarias a estas bacteriemias es menor del 24%, y su rango de mortalidad oscila en un 15%, así como los pacientes con bacteriemia o fiebre que persiste por más de 72 hrs posteriores al retiro de estas líneas vasculares se ha demostrado un incremento en las complicaciones, por ejemplo la incidencia de endocarditis en pacientes con bacteriemia secundaria a líneas vasculares con base en su evaluación es tan baja de un 0 a un 18%, sin embargo otros estudios sugieren que la incidencia de endocarditis es más alta. Espersen and Frimodt-Møller reportan que el diagnóstico de endocarditis secundaria a *S. aureus* hecha por autopsia y no sospechada clínicamente es de un 55% en una serie de 119 autopsias con diagnóstico de Bacteriemia secundaria a *S. aureus*. Sin embargo en nuestro estudio tenemos un porcentaje muy elevado de este tipo de Bacteriemias, lo que nos habla de que se tienen que mejorar las condiciones y las técnicas de manipulación de estas líneas vasculares, así como incidir en las diversas estrategias para el disminuir las bacteriemias asociadas a líneas vasculares. De la misma manera no contamos con datos suficientes para poder establecer el riesgo de cada paciente para una complicación como la endocarditis secundaria a una bacteriemia por una línea vascular. Se

podría pensar que las medidas implementadas en nuestro hospital han fracasado para tratar de disminuir el número de bacteriemias relacionadas a líneas vasculares sin embargo vale la pena aclarar que no necesariamente es este factor sino que la vigilancia epidemiológica en los últimos años en nuestro hospital ha mejorado, la captura de datos, así como el manejo de la información es mas dinámica, y por lo tanto el registro de las mismas es mejor, dando un aparente incremento en las mismas. Empero, las medidas de control implementadas han logrado disminuir las tasas calculadas para este tipo de bacteriemias en los últimos años.

La mortalidad secundaria a Bacteriemias por *S. aureus* encontrada en el presente estudio es inferior a la reportada en la literatura mundial, encontrando únicamente una mortalidad del 1.97% que en comparación con la incidencia de la mortalidad secundaria a bacteriemia por staphylococcus a nivel mundial en los últimos 15 años, con rangos que van entre 11 al 43%, sin embargo se deberán tomar en cuenta los factores asociados con esta mortalidad reportada en la literatura donde la mayoría de los reportes son en adultos y en pacientes pediátricos es menor, sin embargo existen factores de riesgo comunes como son la edad menores de 18 meses y mayores de 50 años, con un foco infeccioso profundo o no removible, una lesión cardiaca seria, neurológica o respiratoria. En nuestro estudio pudimos evidenciar que los menores de 18 meses si tienen un porcentaje mas elevado de Bacteriemias en un 27% que con respecto al resto de los pacientes estudiados, además de que las unidades de Terapia intensiva en nuestro hospital tienen un 63% de todas las bacteriemias por *S. aureus* tanto metilino sensibles como metilino resistentes sin embargo no encontramos una asociación con un incremento en la mortalidad. Que es muy similar a lo reportado en la literatura, donde no existe evidencia fundamentada que los SAMR incrementan las tasas de mortalidad en los hospitales.

Conclusiones:

En nuestro estudio se observó que la resistencia a metilina (Oxacilina) de los *Staphylococcus aureus* en nuestro hospital del 2002 al 2006, ha tenido un incremento significativo de forma progresiva, lo que nos obliga a pensar en las causas por las cuales hemos tenido dicho incremento, desde los factores propios del microorganismo, hasta el uso indiscriminado de antibióticos, sin embargo, en nuestro estudio no analizamos los factores de riesgo de cada paciente para adquirir este tipo de infecciones, los aislamientos en estos pacientes son clínicamente significativos, lo que implica que nuestros resultados son útiles para normar una conducta terapéutica cuando tengamos el germen aislado, aún sin patrón de sensibilidad, ya que nuestros resultados muestran que la resistencia es más del 30%, lo que nos obliga a no poder utilizar en estos momentos metilina (Oxacilina) en nuestro hospital como primera opción cuando tengamos un aislamiento de un coco Gram positivo, catalasa positivo, coagulasa positivo, con una identificación posterior de *S. aureus*.

Por lo tanto la primera opción sería el uso de un glucopéptido como la vancomicina, ya que la sensibilidad a este medicamento es del 100%, pero también existen otras opciones terapéuticas como la Rifampicina y el TMP/SMX, avaladas por la literatura mundial. La resistencia a Rifampicina es nula en nuestros aislamientos y la resistencia a TMP/SMX es menor del 10% por lo cual resulta en opciones terapéuticas como se comentó previamente. El empleo de la combinación de Rifampicina/ TMP/SMX, es una opción en caso de tener un aislamiento de este tipo de microorganismos.

Anexo Tablas

Tabla 1. Bacteriemias en Infecciones Nosocomiales en Hospital Infantil de México del 2002 al 2006

Bacteriemias/Año	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Total de Bacteriemias	123	125	236	222	359	1065
Total Infecciones por <i>S. aureus</i> N= (%)	16(13.0%)	17 13.0%)	16(6.8%)	20(9.0%)	34(9.5%)	103(9.67%)
Total de Bacteriemias por <i>S. aureus</i> N= (%)	5 (4.0%)	4 (3.2%)	7 (2.3%)	8 (3.6%)	20(5.6%)	44 (4.13%)

Tabla 2. Tipo de Bacteriemia secundaria a *Staphylococcus aureus* por año.

Germen: <i>Staphylococcus aureus</i>	Año	Año	Año	Año	Año	
Tipo de Evento:	2006	2005	2004	2003	2002	Totales
Bacteriemia relacionada a líneas y terapia intravascular	14	5	4	3	3	29 (66%)
Bacteriemia primaria	3	1	1	1	1	7(16%)
Bacteriemia secundaria (neumonía)	1	1	2	0	0	4(9%)
Bacteriemia secundaria (infección del sitio de inserción de catéter..)	1	1	0	0	0	2(4.5%)
Bacteriemia secundaria (infección de herida quirúrgica superficial)	1	0	0	0	1	2(4.5%)
Totales Bacteriemias <i>S. aureus</i>:	20	8	7	4	5	44

Tabla 3. Bacteriemias en relación del servicio que se presentaron por año.

Total de Bacteriemias por <i>S. aureus</i> por Servicio	2006	2005	2004	2003	2002	Totales
Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica	2	2	1	1	1	7(16%)
Unidad de Terapia Intensiva Quirúrgica	3	1	2	2	1	9(20%)
Unidad de Terapia Intensiva Neonatales	4	2	3	1	2	12(27%)
Terapia Intermedia y Recuperación	2	1	0	0	0	3(7%)
Hospitalización de Cirugía Pediátrica	3	1	0	0	1	5(11%)
Hospitalización de Cardiología	1	0	0	0	0	1(2%)
Hospitalización de Pediatría I, II, III y IV	5	1	1	0	0	7(16%)
Totales	20	8	7	4	5	44

Tabla 4. Relación de Defunciones secundarias a bacteriemias secundarias a *S. aureus*.

Defunciones Anual/Secundarias a <i>S. aureus</i>	2006	2005	2004	2003	2002	Totales
Total de Defunciones Anual	97	90	90	90	90	457
Secundarias a Evento por <i>S. aureus</i>	4	1	2	1	0	9
% de defunciones secundarias a <i>S. aureus</i>	4.12%	1.11%	2.22%	1.11%	0.00%	1.97%

Tabla 5. Característica en cuanto al sexo de los pacientes en relación a las Bacteriemias

Año	Masculino	Femenino	Total
2006	10(50%)	10(50%)	20
2005	5(62.5%)	3(37.5%)	8
2004	4(57.1%)	3(42.9%)	7
2003	2(50%)	2(50%)	4
2002	3(60%)	2(40%)	5
Totales	24(54.5%)	20(45.5%)	44

Tabla 6. Características en cuanto a la edad de los pacientes en relación a las Bacteriemias.

Edad	2006	2005	2004	2003	2002	Totales
< 1 mes	4	3	4	2	2	15(34%)
>1 mes < 1 año	8	2	0	1	1	12(27%)
1 año - 5 años	3	1	0	0	0	4(9%)
6 años - 10 años	0	1	1	0	0	2(4.5%)
11 años- 15 años	5	1	1	1	1	9(20%)
16 años - 18 años	0	0	1	0	1	2(4.5%)
Total	20	8	7	4	5	44(100%)

Tabla 7. Características de los patrones de Sensibilidad de *S. aureus* con respecto a diferentes antibióticos.

Sensibilidades								
Antibiótico	Germen	Patrón	2002	2003	2004	2005	2006	Total
Vancomicina	<i>S. aureus</i>	R	0	0	0	0	0	0
		S	5	4	7	8	20	44(100%)
Oxacilina	<i>S. aureus</i>	R	3	0	1	1	9	14(32%)
		S	2	4	6	7	11	30(68%)
Rifampicina	<i>S. aureus</i>	R	0	0	0	0	0	0
		S	5	4	7	8	20	44(100%)
Eritromicina	<i>S. aureus</i>	R	0	2	4	5	12	23(52.3%)
		S	5	2	3	3	8	21(47.7%)
TMP/SMX	<i>S. aureus</i>	R	0	1	1	1	1	4(9%)
		S	5	3	6	7	19	40(91%)

Gráfico 1 Bacteriemias asociadas a *S. aureus* en el HIMFG del 2002 al 2006

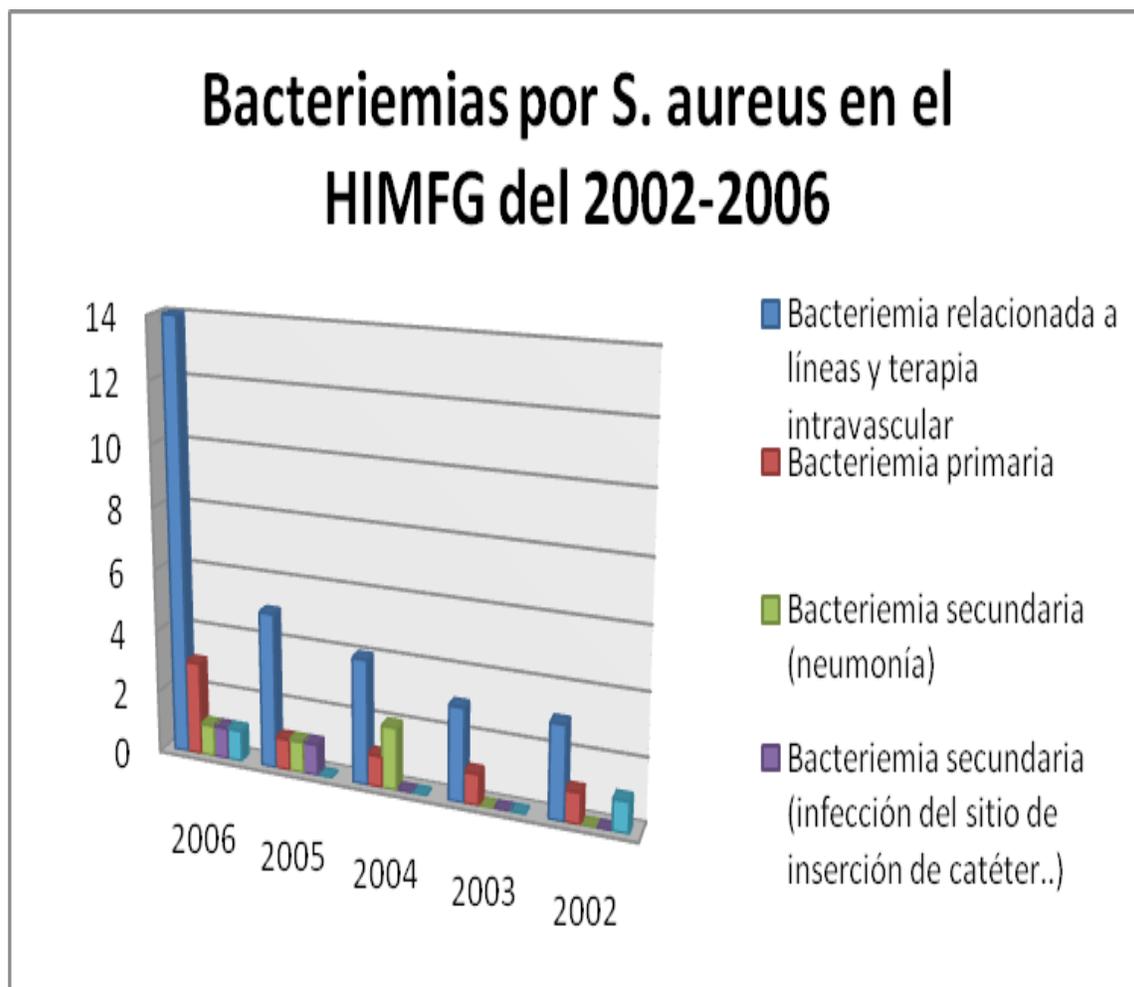
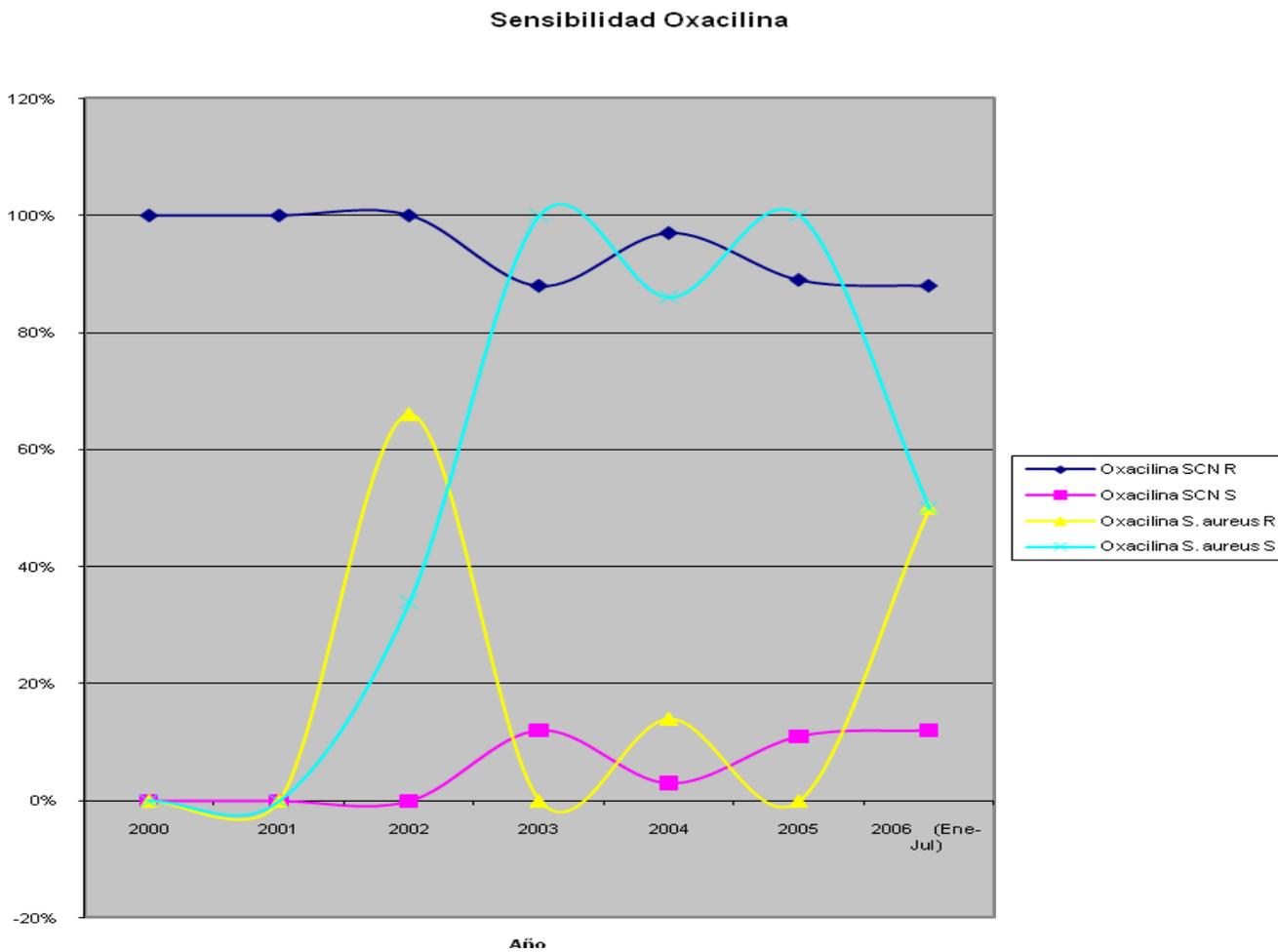


Gráfico 2: Sensibilidad a Oxacilina de *S. aureus* en comparación con los SCN del 2002 al 2006.



Referencias

1. Ogston A. Micrococcus poisoning. J Anat 1882;17:24-58.
2. Classics in infectious diseases: "On abscesses": Alexander Ogston (1844-1929). J Infect Dis 1984;6:122-8.
3. Kloss W. Taxonomy and systematics of staphylococci indigenous to humans. En: Crossley KB, Archer GL, eds. The Staphylococci in human disease. Nueva York: Churchill Livingstone, 1997:113-215.
4. Low DE. Clinical microbiology: issues in identification and susceptibility testing. En: Crossley KB, Archer GL, eds. The Staphylococci in human disease. Nueva York: Churchill Livingstone, 1997: 233-252.
5. Skinner D, Keefer CS. Significance of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. Arch Intern Med 1941;68:851-875.
6. Crossley KB, Archer GL, eds. The staphylococci in human disease. New York: Churchill Livingstone, 1997.
7. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998;339: 520-532.
8. Projan S J, Novick R P. The molecular basis of pathogenicity. En: Crossley KB, Archer GL, eds. The Staphylococci in human disease. Nueva York: Churchill Livingstone, 1997:55-81.
9. Yamaguchi T, Nishifuji K, Sasaki M, Fudaba Y, Aepfelbacher M, Takata T, *et al.* Identification of the *Staphylococcus aureus* *etd* pathogenicity island which encodes a novel exfoliative toxin, ETD, and EDIN-B. Infect Immun 2002;10:5835-5845.
10. Tenover F C, Gaynes RP. The epidemiology of *Staphylococcus* infections. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 2000.
11. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. Clin Infect Dis 1999;29: 239-244.
12. Selvey LA, Whitby M, Johnson B. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: Is it any worse than nosocomial methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia? Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:645-648.
13. Díaz-Ramos RD, Solórzano-Santos F, Padilla-Barrón G, Miranda- Novales MG, González-Robledo R, Trejo y Pérez A. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. Salud Publica Mex 1999;41:suppl 1:S12-S17.
14. Chávez PBC. Infecciones intrahospitalarias ¿Qué ha pasado durante 23 años? Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;24:89-92.
15. Molina-Gamboa JD, Garza-Moreno H. Vigilancia de infecciones nosocomiales en un hospital de cardiología. Salud Publica Mex 1999;41:suppl1:S26-S31.
16. Ponce de León S, Rangel-Frausto MS, Elías-López JI, Romero-Oliveros C, Huertas-Jiménez M. Infecciones nosocomiales: tendencias seculares de un programa de control en México. Salud Publica Mex 1999;41:suppl1:S5-S11.
17. Camacho RR, Avila RR, López GE, Rodríguez De la Garza R, Sánchez ZM, Masud YZJ *et al.* Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de terapia intensiva pediátrica. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004;24:55-59.

18. Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB, Esperse F, Scheibel J, Skinhoj P *et al.* Risk factor for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med 1999;159:1437-1444.
19. Speller DC, Johnson AP, James D. Resistance to methicillin and others antibiotics in isolates of *Staphylococcus aureus* from blood and cerebrospinal fluid, England and Wales, 1989-1995. Lancet 1997;250:323-325.
20. Jessen O, Rosendal K, Buloww P. Changing staphylococci and staphylococcal infections: A ten year study of bacteria and cases of bacteremia. N Engl J Med 1999;281:627-635.
21. Fluid AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. Clin Infect Dis 2000;30:454-460.
22. Hiramatsu K, Hanaki H, Ito K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1998;40:135-136.
23. Macia H, Medina V, Gaona R. Estafilococos resistentes a meticilina en un hospital general de León Guanajuato. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993;3:123-127.
24. Urdez HE, Sifuentes OJ, Calva J, Villalobos ZY. Epidemiological and biological characteristics of methicillin-resistant staphylococcal infections in a Mexican Hospital. Arch Med Res 1999;30: 325-331.
25. Calderón-Jaimes E, Espinoza de los Monteros LE, Avila-Beltrán R. Epidemiology of drug resistance: The case of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections. Salud Publica Mex 2002;44:108-112.
26. Archer GL, Niemeyer DM. Origin and evolution of DNA associated with resistance to methicillin in staphylococci. Trends Microbiol 1994;2:343-347.
27. Suzuki E, Kyoko K, Richardson JF. Distribution of *mec* regulator genes in methicillin-resistant *Staphylococcus* clinical strains. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1219-1226.
28. Pinho, MG, De Lencastre H, Tomasz A. An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug resistant staphylococci. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:10886-10891.
29. Pinho, MG, Filipe SR, De Lencastre H, Tomasz A. Complementation of essential peptidoglycan transpeptidase function of penicillin-binding protein 2 (PBP2) by the drug resistance protein PBP2A in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 2001;183:6525-6531.
30. Ito T, Katayama Y, Hiramatsu K. Cloning and nucleotide sequence determination of the entire *mec* DNA of pre-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* N315. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1449-1458.
31. Ito T, Katayama Y, Asada K, Mori N, Tsutsumimota K, Tiensasitorn C, Hiramatsu K. Structural comparison of three types of staphylococcal cassette chromosome *mec* integrated in the chromosome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1323-1336.
32. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito. T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Trends Microbiol 2001;9:486-493.
33. Velazquez MME, Aires de Sousa M, Echaniz AG, Solorzano SF, Miranda NG, Silva SJ, De Lencastre H. Surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a pediatric hospital in Mexico city during a 7-year period (1997 to 2003): Clonal evolution and impact of infection control. J Clin Microbiol

2004;42:3877-3880.

34. Paulsen IT, Firth N, Skurray RA. Resistance to antimicrobial agents other than β -lactams. En: Crossley KB, Archer GL, eds. *The Staphylococci in human disease*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1997: 158-174.
35. (95)Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997;10: 781-91.
36. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991;115:674-80.
37. Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* and vancomycin: the sequel. *Ann Intern Med* 1991;115:739-41.
38. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995;274:1706-13.
39. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989;2:1071-3
40. Maria Elena Velázquez-Meza, M en C Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* metiliclorresistente. *Salud Pública de México* 2005;47:381-7
41. Franklin D L, M.D. *Staphylococcus aureus* infection Review articles. *N Engl J Med* 1998;339:520-532.
42. Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-045-SSA2-2004, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.
43. Weinstein Robert A. Nosocomial Infections. *Emerg Infect Dis* 1998; 4 (3):416-20
44. **CDC definitions for nosocomial infections. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/incidod.htm>**