



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente

**“Perfil de resistencia antibiótica de las
infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*
en pacientes pediátricos hospitalizados de una
unidad de tercer nivel”**

TESIS

PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Jennifer Leticia Ruiz González

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. José Ecil Santos Hernández

Guadalajara, Jalisco 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

ALUMNA

Dra. Jennifer Leticia Ruiz González

Residente de Infectología pediátrica
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matrícula: 98342583
Teléfono: 3329627696
Correo electrónico: jenn.rzg@gmail.com

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Ecil Santos Hernández

Médico adscrito de la especialidad de Infectología pediátrica
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matrícula: 991443367
Teléfono: 3111680909
Correo: ecil55@hotmail.com

CO-DIRECTORA DE TESIS

Dra. Cuauhtli Quetzalli Acosta Rubio

Médico adscrito de la especialidad de Infectología pediátrica
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matrícula: 991433284
Teléfono: 3312668757
Correo: cuau_quet91@hotmail.com

Índice

Glosario de abreviaturas	4
I.- Resumen	5
II.- Marco teórico y antecedentes	8
II.I.- Introducción	8
II.II.- Patogénesis	9
II.III.- Resistencia	12
• Penicilinas	12
• Meticilina	13
• MLSb	14
• Rifamicinas	15
• Quinolonas	15
• Glicopéptidos	16
• Oxazolidinonas	18
II.IV.- Infecciones nosocomiales	19
III.- Justificación	20
III.I.- Magnitud	21
III.II.- Trascendencia.....	21
III.III.- Vulnerabilidad.....	21
III.IV.- Factibilidad.....	21
IV.- Planteamiento del problema	22
V.- Pregunta de investigación	22
VI.- Hipótesis	22
VII.- Objetivos	22
VIII.- Material y métodos	23
VIII.I.- Tipo y diseño	23
VIII.II.- Universo y lugar de trabajo.....	23
VIII.III.- Cálculo de la muestra	23
IX.- Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	24
IX.I.- Inclusión:	24
IX.II.- Exclusión:	24
IX.III.- Eliminación:	24

X.- Variables	25
XI.- Desarrollo del estudio	26
XII.- Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	27
XIII.- Aspectos éticos	27
XIII.I.- Aspectos ambientales.....	28
XIV.- Recursos, financiamiento y factibilidad	28
XVI.- Resultados	29
XVI.I.- Datos sociodemográficos.....	29
XVI.II.- Tipos de muestras	30
XVI.III.- Antecedentes de antibioterapia	30
XVI.IV.- Perfiles de resistencia antimicrobiana.....	31
• Resistencia global	31
• Perfiles de resistencia de los pacientes con infección documentada	32
XVI.V.- Estado clínico.....	33
XVI.VI.- Evolución clínica	34
XVI.VII.- Tratamiento dirigido	36
XVII.- Discusión	37
XVIII.- Conclusiones	41
XIX.- Recomendaciones	43
XX.- Bibliografía	44
XXI.- Anexos	49
XXI.I.- Dictamen de autorización de protocolo.....	49
XXI.II.- Cronograma de Gantt	50
XXI.III.- Hoja de recolección de datos	51
XXI.IV.- Carta de dispensa de consentimiento	52

Glosario de abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

ARNt: ácido ribonucleico de transferencia

BALV: bacteriemia asociada a línea vascular

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CMI: concentración mínima inhibitoria

CMNO: Centro Médico Nacional de Occidente

ESKAPE: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*

FDA: Food and Drug Administration

hVISA: *Staphylococcus aureus* con heteroresistencia a vancomicina

I: intermedio

IASS: infecciones asociadas a los servicios de la salud

m.s.n.m.: metros sobre el nivel del mar

MLSb: macrólidos, lincosamida y estreptogramina b

N: número

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

NAG: N-acetilglucosamina

NAM: N-acetilmurámico

NASS: neumonía asociada a los servicios de la salud

NAV: neumonía asociada a ventilación

MDR: multidrogoresistente

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos

PBP: proteínas de unión a penicilinas

PIA/PNAG: poli-N-acetil- β -(1-6)-glucosamina

PUCRA: Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana

PVL: leucocidin Panton Valentine

R: resistente

RB: resistencia bacteriana

ROS: especies reactivas de oxígeno

S: sensible

SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible

TG: transglucosidasa

TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol

TP: transpeptidasa

UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad

UTIN: Unidad de Terapia Intensiva Neonatal

UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

VISA: *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina

VRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina

VSSA: *Staphylococcus aureus* sensible a vancomicina

I.- Resumen

Título: Perfil de resistencia antibiótica de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* en pacientes pediátricos hospitalizados de una unidad de tercer nivel.

Antecedentes: *Staphylococcus aureus* son cocos Gram positivos que se agrupan en racimos, tétradas o disposiciones irregulares. A diferencia de los estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus* posee más de 30 genes reguladores de toxinas y adhesinas, convirtiéndolo en el patógeno más virulento del género. Es un microorganismo ubicuo, colonizando ya sea de forma transitoria o permanente piel sana y mucosas, hasta un 40% de la población son portadores nasales. La resistencia a las penicilinas se registró pronto tras la generalización de su uso en los años 40, identificándose brotes infecciosos que no respondían al tratamiento con bencilpenicilina. Este microorganismo, también ha logrado desarrollar resistencia prácticamente, la totalidad de los antibióticos disponibles. Dentro de las de importancia clínica, encontramos los siguientes perfiles de resistencia: SAMR, por casetes genéticos como *mecA* y *mecC*. MLSb (macrólidos, lincosamida, Estreptogramina B): *ErmA* y *ermC*. *Staphylococcus aureus* VISA, VRSA, hVISA: operones de resistencia *VanA* o por engrosamiento de la pared celular y residuos de D-Ala-D-Ala.

En Estados Unidos en los años 2011-2014 se detectó más del 50% de SAMR en infecciones asociadas a los servicios de la salud (IASS). En 2015 en Europa se reportan SAMR en el 17% de aislamientos de infecciones invasivas, con una prevalencia a nivel mundial oscilante, que puede ir desde el 13% hasta el 80%.

En el periodo de 1 año, recolectaron 566 aislamientos de *Staphylococcus aureus* la red PUCRA, 38% de ellos en hospitales de Guadalajara: reportan resistencia $\geq 30\%$ para macrólidos, quinolonas y oxacilina, 40% para clindamicina, 15% para aminoglucósidos, 5% para rifampicina, trimetoprim/sulfametoxazol con resistencia del 12%, 0.5% vancomicina y 0.2% para linezolid.

Objetivo general: Reportar el perfil de resistencia antibiótica a meticilina, quinolonas, rifamicinas, lincosamidas, macrólidos, glucopéptidos y oxazolidinonas de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* de los pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del 01 de enero de 2023 al 31 de enero de 2024.

Objetivos Específicos:

1. Identificar los sitios anatómicos de infección por *S. aureus* más frecuentes en la población pediátrica hospitalizada del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.
2. Caracterizar las variables sociodemográficas de los pacientes hospitalizados con infección por *S. aureus* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente
3. Determinar frecuencia relativa de infecciones causadas por *S. aureus* por servicios del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.
4. Comparar la letalidad por infección por *S. aureus* en pacientes hospitalizados acorde a patrones de resistencia antimicrobiana.

5. Estimar la tasa de éxito o falla terapéutica de las infecciones por *S. aureus* en pacientes hospitalizados acorde a los patrones de resistencia.

Material y métodos: Este es un estudio retrospectivo, orientado a investigar el perfil de resistencia a los antibióticos en aislamientos de *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados de 0 días a 17 años y 11 meses de edad con infección documentada y cultivo positivo para *S. aureus* del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente de enero de 2023 a enero de 2024.

Se incluyeron reportes de laboratorio de microbiología con aislamientos positivos para *Staphylococcus aureus* obtenidos de hemocultivos, secreciones, líquidos estériles, biopsias y catéteres de los pacientes de 0 días a 17 años y 11 meses de edad.

Excluimos los reportes de laboratorio con cualquier microorganismo diferente y de pacientes mayores de 17 años y 11 meses de edad.

Eliminamos a aquellos que tengan expediente incompleto para la recolección adecuada de las variables.

Se revisó el expediente clínico de los pacientes seleccionados para obtener variables sociodemográficas. Se interpretó la sensibilidad antibiótica del microorganismo con el antibiograma acorde a estándares descritos para *S. aureus* por la 33^o edición del M100 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Los datos obtenidos se vaciarán en una hoja de datos Excel y posteriormente analizados en SPSS versión 24.

Recursos e infraestructura: Computadora para llevar a cabo la recolección de datos. Los reportes microbiológicos, hojas y bolígrafos, formato donde se recabarán las variables.

Recursos humanos: Personal administrativo del CMNO para que los expedientes clínicos seleccionados sean otorgados para su revisión.

Experiencia del grupo: Los participantes del proyecto de investigación cuentan con amplia experiencia en la asesoría de proyectos, asesorías, publicaciones en revistas científicas.

Tiempo de desarrollo: 01 de enero de 2023 a 30 de enero de 2024.

Resultados: Se obtuvieron 150 cultivos con aislamiento positivo para *Staphylococcus aureus*. De estos, 115 se consideraron con correlación clínica. 98 (65.3%) correspondieron a pacientes masculinos y 52 (34.7%) a pacientes femeninos. La edad media de los pacientes fue de 9.5 años, con una desviación estándar de ± 5.9 años, el 48% de estos fueron adolescentes. Los servicios con mayor número de pacientes fueron Nefrología (25 pacientes, 16.67%); UTIP (21 pacientes, 14%); Traumatología y Neurocirugía (18 pacientes cada uno, 12% cada uno). El tipo de muestra más frecuente fue secreción de tejidos o heridas (36 cultivos, 24%), seguido de hemocultivos periféricos y aspirados bronquiales (24 cultivos cada uno, 16%). En 12 cultivos (8%) se observó el crecimiento de otro microorganismo junto con *S. aureus*. El análisis global de los perfiles de resistencia arrojó lo siguiente: lincosamidas (40.67%, N=61), macrólidos (36%, N=54), SAMR (30%, N=45), quinolonas 22.67%

(N=34), rifampicina 22% (N=33) y linezolid del 6% (N=9). La resistencia a vancomicina fue de 1.33% (N=2). Los aislamientos con CIM menores o iguales a 1 fueron 53 (35.33%), 37 fueron SAMS y 15 SAMR; aquellos con CIM mayores o iguales a 2 fueron 97 (64.66%), 67 SAMS y 30 MRSA.

De las 115 muestras con correlación clínica se evidenció una alta resistencia a lincosamidas (69.7%) y macrólidos (43.5%), así como un 28.7% de resistencia a meticilina. La resistencia a quinolonas fue del 22.6% y a rifampicina del 20.9%. En este grupo, se analizó la evolución y resultados clínicos. 36 pacientes (31.30%) experimentaron curación completa. De este grupo, 10 pacientes (27.78%) presentaron SAMR. 33 pacientes (28.70%) presentaron mejoría clínica. En este grupo, se observó coinfección en 6, cronificación en 6, y endocarditis en 2. Los restantes no presentaron complicaciones. Se registraron 32 casos (27.83%) de fallo terapéutico, por múltiples circunstancias. 7 pacientes (6.09%) fallecieron (tasa de 61.9/1000). En 99 de los 113 pacientes con datos disponibles recibieron tratamiento dirigido tras la recuperación microbiológica y la vancomicina fue el antibiótico más utilizado (45 pacientes), seguida del linezolid (39 pacientes).

Conclusiones: Los hallazgos sociodemográficos sugieren una posible predisposición demográfica en los varones adolescentes. Un porcentaje significativo careció de correlación clínica y microbiológica. Se evidenció una alta resistencia a antibióticos de primera línea para combatir infecciones por *Staphylococcus aureus*, lo que ciñe las opciones terapéuticas. La resistencia a vancomicina fue menor a la descrita en Estados Unidos, y consistente con otros reportes, aunque discretamente más alta que los estudios mexicanos disponibles; llamando la atención que la mayoría demostraron CIM elevadas dentro de rangos de sensibilidad, lo que propone presencia de "vancomycin MIC creep". Las complicaciones, como la cronificación de la infección y bacteriemia asociada a catéter vascular, fueron comunes, destacando la naturaleza compleja de las infecciones por *S. aureus*. La tasa de mortalidad observada fue similar a la reportada en la literatura para países en desarrollo, muchos presentaron múltiples resistencias, evento que apoya la literatura que menciona la carga en morbimortalidad en infecciones por microorganismo MDR. El número elevado de comorbilidades sugiere contribución a resultados adversos en el pronóstico clínico. En los pacientes con tratamiento dirigido la vancomicina y el linezolid fueron los antibióticos más utilizados, conducta consistente con lo sugerido en la bibliografía.

II.- Marco teórico y antecedentes

II.I.- Introducción

La relación simbiótica que mantenemos los humanos y las bacterias es objeto de interés para la comunidad científica, incluso se han realizado estimaciones acerca del porcentaje de células que habitan nuestro cuerpo sin ser nuestras, y en un humano adulto promedio, hasta el 55% de las células son microorganismos no humanos. (1)

Hoy se conoce ampliamente no sólo la capacidad patógena de algunas bacterias, sino también, la vital función que sostienen para múltiples procesos biológicos propios de nuestra especie; sin embargo, es un tema nuevo para el ser humano comparado con su existencia, ya que previo a 1675, año en el cual Antoni van Leeuwenhoek describió “animáculos” en el agua de lluvia, se desconocía por completo de la existencia de estos seres. (2)

Tuvieron que pasar 205 años, para que, en 1880 el cirujano inglés sir Alexander Ogston, preocupado por la alta mortalidad en los pacientes postquirúrgicos, decidió indagar en la causa de las heridas purulentas, proceso que hasta entonces se consideraba necesario en la sanación de las lesiones. Tomó el pus del absceso de un paciente y realizó una tinción al frotis, describiendo lo siguiente: “Puede concebirse mi deleite cuando se me revelaron hermosas marañas, mechones y cadenas de organismos redondos en gran número, que se destacaban clara y distintamente entre las células de pus y los desechos...”. De estos micrococos observados, los organizados en cadena ya habían sido llamados previamente *Streptococcus*, así que Ogston acuñó el término *Staphylococcus* del griego staphylé, “racimo de uvas”, a los encontrados en marañas. Posteriormente inoculó secreciones purulentas en roedores, que en corto tiempo progresaron formando abscesos y signos de septicemia. (3) Cuatro años más tarde, Friedrich J. Rosenbach aisló dos estafilococos a los cuales nombró acorde al pigmento de su colonia, *Staphylococcus albus*, ahora conocido como *Staphylococcus epidermidis*, por su coloración blanca; y al segundo lo nombró *Staphylococcus aureus*, del latín *aureum* al tener pigmentación dorada. (4)

A pesar de la identificación del organismo, y que incluso para los años 1930s se realizaba ya la prueba de coagulasa para su identificación, no fue hasta 1941 que se utiliza la penicilina para tratar una severa infección de heridas en el rostro de un oficial de policía causada por *S. aureus*, 13 años después del descubrimiento del efecto antimicrobiano del hongo. (5)

Staphylococcus aureus es un coco Gram positivo que se agrupa en racimos, tétradas o disposiciones irregulares en racimo de uvas, tiene un diámetro de 0.5-1.1 micrómetros; son catalasa positivos y coagulasa positivos; no forman esporas, no son móviles y son anaerobios facultativos. A diferencia de los estafilococos coagulasa negativos, *S. aureus* posee más de 30 genes reguladores de toxinas y adhesinas, convirtiéndolo en el patógeno más virulento del género.

Es un microorganismo ubicuo, colonizando ya sea de forma transitoria o permanente piel sana y mucosas, y hasta un 40% de la población son portadores nasales, situación que incrementa el riesgo de infecciones por este organismo, así como la diseminación de cepas resistentes. (6)

A lo largo del texto, revisaremos los procesos patogénicos más importantes del estafilococo dorado, así como los mecanismos de resistencia antibiótica y cómo se encuentra la situación epidemiológica sobre los perfiles de resistencia.

II.II.- Patogénesis

Se ha mencionado con anterioridad sobre la ubicuidad de este microorganismo y aptitud como colonizador, sin embargo, su capacidad infectiva no se reduce únicamente a encontrarse habitando a el ser humano, sino también colonizando fómites y logrando la transferencia de una persona a otra.

Staphylococcus aureus logra diseminarse al entrar a través de una pérdida de la continuidad de los epitelios; pero también es posible que ocasione la ruptura de las uniones intercelulares a través de la expresión de la toxina α , activando las metaloproteinasas tipo *ADAM10*, dando lugar a la escisión de las moléculas de e-cadherina, responsables de la adhesión célula-célula.

S. aureus cuenta con un arsenal de endo y exotoxinas que le confieren un gran abanico de posibilidades patogénicas, entre las más icónicas se encuentra la toxina del síndrome de choque tóxico 1 o *TSST-1*, que es formadora de biopelículas en algunos tampones. Este mismo mecanismo formador de biopelícula explica la capacidad de adherencia en los dispositivos médicos como catéteres intravasculares válvulas y prótesis entre otros. Por otro lado, esta misma toxina actúa como un súper antígeno que activa los linfocitos T, ocasionando una tormenta inflamatoria, como sucede además en los casos de intoxicación alimentaria por este mismo patógeno.

Como gran oportunista también aprovecha los tejidos previamente lesionados por algún otro patógeno, como es el caso de las neumonías ocasionadas por el virus de influenza o *Streptococcus pneumoniae*, lesiones cutáneas por micobacterias atípicas o cualquier otra infección en la que este organismo no se encontrara involucrado de primera instancia.

S. aureus es productor en enzimas hemolisinas α - δ , que inducen la citólisis principalmente de los eritrocitos y leucocitos, implicadas de forma estrecha en las neumonías y endocarditis. Se encuentran codificadas por el gen *agr*.

De especial interés se encuentra un homólogo de la hemolisina γ , llamada leucocidina Pantón-Valentine (PVL), regulada por el mismo gen de las hemolisinas, pero codificada por *lukS* y *lukFk*, tiene la cualidad de ser transmisible a otras cepas por fagos. Está estrechamente relacionada a enfermedades de los tejidos blandos y neumonía hemorrágica fulminante, afectando preferentemente poblaciones jóvenes.

El cuadro de síndrome de piel escaldada estafilocócica o síndrome de Ritter, ocasionado por las toxinas exfoliativas a y b (*etA* y *etB*), se caracteriza por la formación de ampollas que evolucionan a lesiones descamativas extensas. La *etA* y *etB* se caracterizan como proteasas de serina con especificidad centrada en el glutamato. Su blanco es la desmogleína-1, una glucoproteína desmosómica transmembrana de los queratinocitos que mantiene la unión entre ellos. Se reconocen cuatro isoformas de desmogleína. No obstante, en el estrato granuloso, sólo se encuentra *Dsg1*, siendo esta isoforma la única afectada por la hidrólisis provocada por las toxinas estafilocócicas.

Una vez dentro del torrente sanguíneo el *Staphylococcus aureus* logra burlar la inmunidad del hospedero a través de varios mecanismos.

El *Staphylococcus aureus* puede inhibir la quimiotaxis, la misma fagocitosis y la opsonización; también pueden neutralizar los mecanismos microbicidas e incluso activar la apoptosis en los neutrófilos.

Al proceso en el que las células inmunes son atraídas al sitio de la infección se le llama quimiotaxis, necesita ser activada a través de citocinas estimuladoras como los productos del complemento C3a y C5a, también la IL-8 y el IFN- γ entre otros. Sin embargo, no todos los agentes quimiotácticos son producidos por el hospedero cómo es el caso de la estructura N terminal de los péptidoglucanos, lipoproteínas, secuencias CpG no metiladas en el ADN y péptidos formilados, que se derivan de la N-formilación de la metionina durante la síntesis de proteínas. Todas estas estructuras son reconocidas por los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) que activan los receptores Toll-like de las células, activando así la quimiotaxis.

S. aureus produce una familia de súper antígenos estafilococos (SSL) y la proteína *SeIX*, que inhiben la extravasación leucocitaria al inhibir la adhesión de los neutrófilos uniéndose al receptor PSGL-1. La lipasa *Geh* estafilocócica modifica los extremos N-lipoilados de las lipoproteínas que son proinflamatorias. La quimiocina CXCR2 que redirige la respuesta inflamatoria al sitio necesita, y se ha comprobado que la estafopaina, proteasa producida por el estafilococo, la degrada disminuyendo así la atracción de las células inflamatorias.

El estafilococo emplea una combinación de producción de cápsulas, formación de poli-N-acetil- β -(1-6)-glucosamina (PIA/PNAG) y generación de trombos para evadir la fagocitosis, lo que destaca la complejidad y adaptabilidad de sus estrategias de evasión inmunitaria. Comprender estos mecanismos es crucial para diseñar estrategias efectivas, incluidas vacunas, para combatir las infecciones por *S. aureus*.

En cuanto a los mecanismos que utiliza para inhibir su fagocitosis están la cápsula, la generación de trombos y biopelículas.

Múltiples especies del estafilococo producen exo-polisacáridos como los serotipos 8 y 5, pero como es mencionado arriba no es la única forma por la que escapan la fagocitosis, ya que, por ejemplo, la estirpe USA300, culpable de múltiples infecciones tanto adquiridas en la comunidad como asociadas a los servicios de la salud en los Estados Unidos, no produce una

cápsula. La adhesina PIA/PNAG permite la unión entre las bacterias presentando una carga positiva contraria a la pared extracelular, lo que brinda mayor firmeza y facilita la formación de biopelículas inhibiendo así la fagocitosis.

Como ya se mencionó, este microorganismo es coagulasa positivo, forma conglomerados que contienen bacterias, plaquetas y fibrina, sin embargo, no es el único mecanismo con el que *Staphylococcus aureus* cuenta para formar trombos, también genera estafilotrombina, que escinde el fibrinógeno y forma coágulos; situación que impide que los fagocitos engullan el microorganismo.

Si la fagocitosis no logra ser evitada, una vez dentro del neutrófilo, se inician los eventos bactericidas dentro del fagosoma. Se secretan gránulos que contienen enzimas antimicrobianas, y también especies reactivas de oxígeno (ROS) por la mieloperoxidasa. *S. aureus* tiene manera de reducir la carga negativa de su membrana externa para repeler algunos péptidos antimicrobianos.

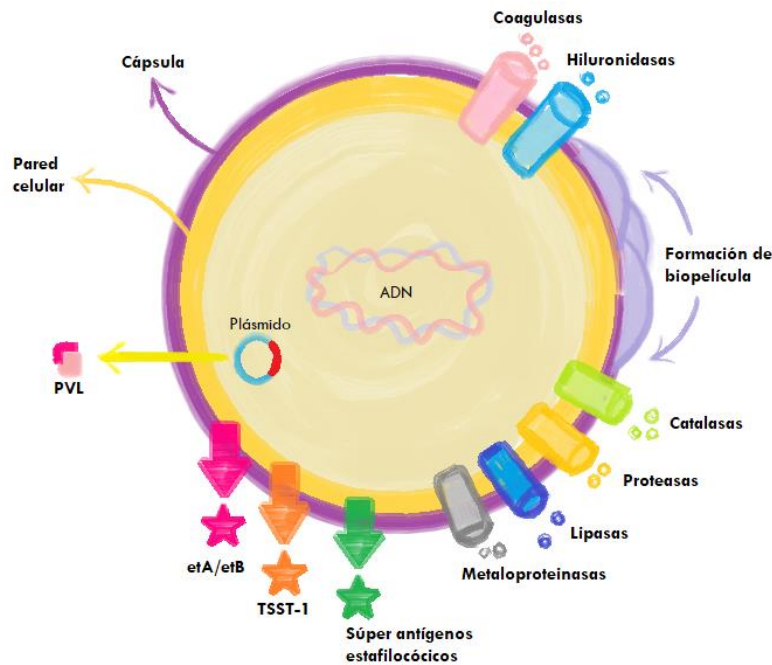


Ilustración 1. Algunos de los mecanismos de patogenicidad producidos por *Staphylococcus aureus*. etA/etB: toxinas exfoliativas A y B. PVL: leucocidina Pantón-Valentine. TSST-1: toxina de síndrome de choque tóxico 1.

El pigmento que confiere la coloración dorada a las cepas de *S. aureus* se llama estafiloxantina, le permite eliminar ROS. También produce un inhibidor de la peroxidasa, superóxido dismutasa, lactato deshidrogenasa, alcalil hidroxiperoxidasa y otras catalasas que le permiten inactivar las ROS. También posee la enzima *OatA* que inactiva la clásica lisozima encargada de lisar la pared bacteriana.

Asimismo, *Staphylococcus aureus* produce una enzima llamada *AdsA* que señala la muerte celular programada a través de la vía de las caspasas.

En conclusión, este microorganismo posee un arsenal de estrategias para instaurar la infección y factores de virulencia, que lo convierten altamente peligroso, e inclusive está provisto con medidas para evadir la respuesta inmune. (6)(7)

II.III.- Resistencia

S. aureus ha logrado desarrollar resistencia prácticamente a la totalidad de los antibióticos disponibles, convirtiéndolo en una amenaza para la salud pública tanto así que la OMS, en 2017 publica la lista de patógenos prioritarios en materia de resistencias bacterianas, encontrándose *Staphylococcus aureus* con resistencia para meticilina (SAMR) y vancomicina en el grupo de prioridad alta, y en la actualización de 2024 continúa dentro de la lista.

Este mismo documento reporta que en los Estados Unidos en los años 2011-2014 se detectó más del 50% de SAMR en IASS. En 2015 en Europa se reportan SAMR en el 17% de aislamientos de infecciones invasivas, con una prevalencia a nivel mundial oscilante, que puede ir desde el 13% hasta el 80%. (8)

A continuación, exponemos los mecanismos de resistencia a antibióticos por parte de *S. aureus*, revisaremos cómo el patógeno logra evadir la acción antimicrobiana y posteriormente se presentará la epidemiología respecto a estas resistencias de algunos centros de salud.

- **Penicilinas**

La resistencia a las penicilinas se registró pronto tras la generalización de su uso en los años 40, identificándose brotes infecciosos que no respondían al tratamiento con bencilpenicilina.

(5)

La pared del *Staphylococcus aureus* se forma cuando las proteínas de unión de penicilinas, o PBP's por sus siglas en inglés, cataliza la formación de puentes cruzados de los péptidoglucanos celulares. La PBP2 y PBP2a del *S. aureus*, contienen un dominio transpeptidasa (TP), y un dominio transglucosidasa (TG). El TP contiene un sitio activo con serinas catalíticas que forman un enlace no covalente de Henri-Michaelis con el pentapéptido madre [L-Ala-γ-D-Glu-A₂ (o L-Lys)-D-Ala-D-Ala], el cual donará un péptido al unirse, escindiéndose así el enlace entre Ala4 y Ala5. Posteriormente se liberará esta C-terminal D-Ala, que puede tomar dos vías: la carboxipeptidación, en otras palabras, su lisis o la transpeptidación, uniéndose con otra cadena receptora de péptidos. La TG de las PBP2 y PBP2a, forma enlaces covalentes entre la cadena de péptidos previamente escindida y las moléculas N-acetilglucosamina (NAG) y ácido N-acetilmurámico (NAM); dando como resultado una pared celular consistente. (8)(9)

Los antibióticos β-lactámicos actúan como análogos competitivos de Ala4 y Ala5 uniéndose a la serina catalítica del dominio TP de las PBP's, entonces el enlace β-lactámico es escindido formando una unión peniciloil-O-serina, bloqueando así el sitio activo, ya que en comparación con la unión que tiene el TP con el péptido, este es estable y podría quedar unido al ácido penicilóico hasta 4 horas, cuando de forma natural la liberación tardaría fracciones de segundos. Todo lo anterior conlleva a la interrupción de la biosíntesis de la

pared de péptidoglucanos, produciendo posteriormente una disfunción severa de la pared celular, que produce autólisis, rotura y ulteriormente, la muerte celular.

El estafilococo cuenta con un casete cromosómico denominado *SSCmec*, conformado por dos componentes: el complejo génico *mecA* y el *ccr*. El primero consta de *mecA* y otros genes reguladores, *blaR* y *blaI*. El complejo génico *ccr* se encarga de la disidencia e integración del *SSCmec*. Por otra parte, se encuentra el gen *orfX* codificante de la ARN metiltransferasa ribosómica que protegen este casete. Estos genes son transferibles por plásmidos e inducibles. La producción de penicilinas está regulada por los genes *blaR* y *blaI*, esta hidroliza la penicilina, con lo que se forma ácido penicilóico inactivo. Es una serina betalactamasa típica, cuyo gen se llama *blaZ*, puede ser transportado por transposón *Tn552* y generalmente se encuentra localizada tácticamente cerca del dominio activo de las PBP2. (9)

- **Meticilina**

En 1959, la crisis de resistencia a la penicilina alcanzó un climax, conduciendo al desarrollo de la meticilina, también miembro de la clase de β -lactámicos; sin embargo, su tiempo útil fue corto, ya que para 1961 se detecta la resistencia a este compuesto en un hospital inglés, dando nacimiento al término *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR). Lamentablemente, este patrón de resistencia logró una difusión global rápidamente y para los años 90, los aislamientos SAMR representaban más del 30% en Estados Unidos. (5)

Ciertas variantes de SAMR se encuentran de manera endémica en regiones geográficas específicas, otras se han diseminado a nivel global. Inicialmente, los SAMR estaban restringidos a entornos hospitalarios (conocidos como SAMR asociado a hospitales). Estas cepas, que exhiben resistencia a múltiples antibióticos, generalmente portan extensos elementos de *SSCmec* y han comprometido su virulencia, o fitness bacteriano, en pro de altos niveles de resistencia a los β -lactámicos. (5)(6)

Aquellos adquiridos en la comunidad, son responsables principalmente de infecciones en tejidos blandos, fascitis necrosante, neumonía necrosante rápidamente progresiva, así como infecciones osteoarticulares. Como se puede intuir, estas cepas son mucho más virulentas, pero expresan resistencias menos extensas. Frecuentemente contienen el casete *SSCmec IV* y son portadores de PVL. (9)

La resistencia a la meticilina se lleva a cabo por un cambio conformacional del sitio PBP2A, que no tiene afinidad por los β -lactámicos, y puede continuar sintetizando la pared bacteriana, aún con las PBP originales se encuentran bloqueadas por un compuesto β -lactámico. Esta proteína de unión modificada también es codificada por el *mecA* y *mecC* en menor medida. El primero, se encuentra controlado por un complejo de proteínas reguladoras similares a *blaRI* y *blaI*, llamado *MecIR*, es inducible tras la exposición al fármaco. Sin embargo, la mutación de algunos genes, podría también causar la desrepresión de otros con la consecuente expresión de resistencias; como se ve en las cepas SAMR, que son resistentes a los β -lactámicos de forma heterogénea en casi todos los casos; fenómeno también observado en la mutación del *rpoB* (que expresaría resistencia a la rifampicina), secundaria

a variaciones en el gen que sintetiza la guanosina 3'-difosfato 5'-difosfato (*ppGpp*). Los genes *femABC* y *fmbB* añaden dos residuos de glicina a la PBP, activando así la PBP2A. (9)(10)

Staphylococcus aureus produce 4 diferentes tipos de PBP, enumeradas del 1-4, PBP1 y PBP3 únicamente son capaces de realizar transpeptidación, y requieren la unión a proteínas del grupo SEDS para formar la unidad bifuncional, por otro lado, la PBP2 es capaz de realizar ambas funciones. Se reconoce de la actividad transpeptidasa de PBP4, pero poco se conoce del resto de sus funciones. (11)

Las cepas SAMR codifican además una quinta PBP, la ya mencionada PBP2A, que únicamente tiene actividad transpeptidasa, entonces, la resistencia mediada por ese mecanismo requiere de PBP original para lograr la transglucosidación, esto representa una debilidad para este tipo de resistencias, ya que cuando se logra inhibir adecuadamente las PBP con actividad transglucosidasa, queda abolida; motivo por el cual existen cepas con heterorresistencia. Es por ello que el ceftobiprol es una excelente opción en el manejo de SAMR, ya que es inhibidor en su totalidad de las PBP, y la ceftarolina, también cefalosporina de 5° generación, es un inhibidor con alta afinidad a PBP2. (12)

- **MLSb**

Los antibióticos de los grupos de los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas actúan inhibiendo la síntesis proteica al bloquear la acción de la 23s, que es el centro peptidiltransferasa de la subunidad 50s del ribosoma bacteriano. Impiden la interacción de dicho centro con el RNA de transferencia, así como su movimiento en la unidad, causando subsecuentemente la detención de la síntesis proteica.

De los macrólidos, existen aquellos con 12 hasta 16 átomos en su estructura, eritromicina y claritromicina poseen 14, la azitromicina es el único que cuenta con 15, y tanto josamicina como spiramicina están formadas por 16 átomos. Estos además de su actividad contra los cocos Gram positivos, también ejercen acción contra algunos microorganismos Gram negativos. (13)

Las lincosamidas, son derivados de la lincomicina, producto de la fermentación de *Streptomyces lincolnensis*. La clindamicina es una alternativa al manejo para algunas infecciones ocasionadas por SAMR, preferido en los adquiridos en la comunidad, que además de todo, disminuye la producción de toxinas estafilocócicas, mejora la opsonización y fagocitosis. (13)(14)

De las estreptograminas existen dos tipos, denominados A y B, que son agentes bacteriostáticos capaces de unirse a la subunidad 50s; las del grupo B son péptidos cíclicos de productos del metabolismo en varias especies de la familia *Streptomyces*. La combinación de ambos grupos es de interés en la actualidad, ya que son una opción terapéutica para *Staphylococcus aureus* resistentes a vancomicina (VRSA), *Enterococcus* y otras cocáceas Gram positivas. (15)

Los mecanismos de resistencia que conforman el patrón MLS son múltiples, sin embargo, múltiples genes *erm*, de los cuales están identificados en 4 clases principales (*ermA*, *ermB*,

ermC y *ermF*), permiten la desmetilación de un residuo de la subunidad 23s del ribosoma, impidiendo la unión de los MLSb, dando resistencia cruzada; siendo *ermA* y *ermC* específicos en estafilococos.

Por otra parte, existen mecanismos que no muestran resistencia característica al grupo MLSb completo, como ciertas enzimas codificadas por *ere*, *mphC*, *InuA* y *InuB*, las primeras dos inactivando macrólidos (especialmente de 14 y 15 átomos), y las últimas dos inhabilitando las lincosamidas. También existen hidrolazas contra las estreptograminas, pero estas son extremadamente infrecuentes en los estafilococos. (16) Existen al menos 15 subtipos de genes codificantes de fosfotransferasas y estererasas capaces de desintoxicar a la bacteria de los macrólidos, mecanismos compartidos con otros microorganismos como *Salmonella spp*, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*. (17)

También hay bombas de eflujo, especialmente las de la súper familia ABC, que expulsan la estreptogramina B y macrólidos; o las de la familia MFS confieren resistencia con fenotipo PLSa (lincosamidas, pleuromutilinas y estreptogramina A).

- **Rifamicinas**

La rifampicina es un antibiótico derivado de la rifamicina, producto metabólico del *Amycolatopsis meditermnei*, aislado por primera vez en Milán en 1959. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la síntesis de ARN bacteriano al fijarse en la subunidad β de la RNA-polimerasa. (6)(18) La RNA-polimerasa contiene seis subunidades esenciales en diferentes momentos de la síntesis, el gen *rpoB* codifica la subunidad β , si existiera tan sólo una mutación en este, bastaría para expresar resistencia al antibiótico; por ello, se desaconseja su uso en monoterapia. De hecho, existen mutaciones como la *H481Y* que también se relaciona con aparición de resistencia de bajo grado o disminución de la sensibilidad a glicopéptidos.

Hasta el 10% de las cepas SAMR son también resistentes a rifampicina, siendo este porcentaje menor en las cepas SAMS. Se consideran sensibles aquellos aislamientos que cuenten con concentración mínima inhibitoria ≤ 0.06 mg/dL y resistentes aquellas mayores de 0.5 mg/dL. (19)

- **Quinolonas**

Las quinolonas son un grupo de antibióticos que se unen a las enzimas de las familias de las topoisomerasas: la ADN girasa y la topoisomerasa IV. Estas son necesarias en el proceso de la síntesis del ADN, puesto que se encargan de ordenar los giros y torsiones de las cadenas de ADN para que las polimerasas se unan a los extremos catenarios y logren la síntesis.

Las topoisomerasas están compuestas por dos subunidades funcionales la A y B; codificadas por los genes homólogos *gyrA* y *gyrB* en el caso de la ADN girasa, *parC* y *parD* en la topoisomerasa tipo IV.

Las quinolonas, una vez unidas a las enzimas blanco justo en el sitio donde se ha unido con la cadena de ADN después de su escisión, impiden que estas continúen con su actividad, lo

que detiene efectivamente la síntesis de ADN, además de promover un efecto tóxico ya que la célula no logra la reparación del ADN, conduciendo a la inminente muerte bacteriana.

En el caso de *Staphylococcus aureus*, la actividad antibiótica de las quinolonas recae en su unión específica a la topoisomerasa IV, cuyos genes ya mencionados en un inicio se denominaron *grlA* y *grlB*, y se reconoce que estos, poseen menor sensibilidad a las quinolonas.

(6)

La resistencia a este grupo de antibióticos se ha expandido rápidamente, siendo la alteración del codón Ser-80 en el gen *grlA* una de las más frecuentes, tanto en cepas con alto y bajo nivel de resistencia. (20)

De forma interesante, la resistencia a las quinolonas es mucho más frecuente en SAMR que en los sensibles a metilina y viceversa, inclusive existe evidencia que la exposición a quinolonas en especial a levofloxacino se asocia de manera importante al aislamiento de SAMR. (21)

La modificación de al menos un aminoácido en los genes que codifican la topoisomerasa, puede incrementar la CIM de las flouroquinolonas para *S. aureus* desde 8 hasta 16 veces por encima del punto de corte. También podemos encontrar expresión de proteínas de eflujo de la familia MFS, las cuales aparecen en ciertas condiciones ambientales, que incluyen cambios en el pH, estado aeróbico y el más importante, la exposición a flouroquinolonas. Se conocen al menos tres tipos, *NorA*, *NorB* y *NorC*, codificadas por diferentes regiones del gen *nor*. La presencia de estas bombas, pueden contribuir al incremento de la resistencia hasta 8 veces la CIM por encima del punto de corte. (22)

- **Glicopéptidos**

El grupo de los glicopéptidos son antibióticos compuestos de una cadena peptídica unida a un disacárido. La vancomicina fue el primer miembro de la familia, aislado de *Amycolaptosis orientalis*, y su uso se extendió rápidamente para infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* metilinoresistentes, así como para pacientes con hipersensibilidad a las penicilinas al final de los años 80, misma década en la que también se registró la resistencia a Vancomicina por parte de los enterococos y disminución de la sensibilidad a la teicoplanina por *S. aureus*.

Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de la pared bacteriana en los Gram positivos, uniéndose al Lípido II, un precursor del proteoglicano en las porciones finales D-Ala-D-Ala. Al unirse, impide la transglucosidación y transpeptidación por PBP y PBP2, requeridas para el ensamblaje de la pared. (6)

La resistencia a la vancomicina en *S. aureus* representa una de las principales amenazas de salud, y existen diferentes fenotipos de expresión de resistencia a glicopéptidos de estafilococos, encontrándose los de sensibilidad intermedia (VISA), los resistentes (VRSA) y los heteroresistentes (hVISA). (22)

En Estados Unidos, la primera cepa aislada de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina fue en 2002. La resistencia total a vancomicina (CMI ≥ 16 mcg/mL) está originada por el

operón *vanA*, que se encuentra incluido en el plásmido que configura la resistencia a la vancomicina en los enterococos. A través de dos eventos se logra la resistencia a la vancomicina por este operón, la detención en la síntesis del precursor proteoglucano con terminación D-Ala-D-Ala y la sustitución de la última alanina por lactato (D-Ala-D-Lac), al cual, la vancomicina no logra unirse para evitar la transglucosidación y transpeptidación, permitiendo así que continúe la síntesis de la pared celular bacteriana. Los genes contenidos en *vanA* son *vanA*, *vanH*, *vanX*, *vanS*, *vanR*, *vanY*, y *vanZ*, siendo los primeros tres mencionados esenciales en el cambio conformacional del precursor péptidoglicano. (23)

Los patrones de sensibilidad VISA y hVISA poseen una teoría de naturaleza más compleja. Los aislamientos con fenotipo VISA son aquellos cuyas CMI se reportan en 4-8 mcg/dL, pudiendo entonces, ser detectado por métodos de dilución, ya que los métodos de difusión en disco son capaces de revelar únicamente aquellas que cuentan con CMI muy elevadas (VRSA). De hecho, la CMI de 2 mg/dL que utilizada actualmente para la interpretación de antibiogramas se ajustó para lograr una mejor correlación in vitro/in vivo, ya que, como se explica más adelante, existen poblaciones celulares que pueden demostrar falsa sensibilidad. (22)

Estos dos fenotipos se encuentran íntimamente relacionados, todo apunta a que el hVISA es un precursor del VISA. Dentro de los mecanismos que explican el incremento de las CMI, los más importantes son aquellos relacionados al sistema regulador de dos componentes con mutaciones (*GraSR*); específicamente el sistema *VraSR*, que regulan enzimas y proteínas necesarias en el ciclo de síntesis y recambio de la pared celular. Un hallazgo frecuente es el engrosamiento de la pared celular; al contar con mayor número de precursores D-Ala-D-Ala, se saturan unos precursores con moléculas de vancomicina dejando otro porcentaje libre, permitiendo que continúe la síntesis de la pared. Otro sistema regulador implicado es el *WalkR*, estrechamente implicado en la capacidad autolítica de la bacteria. También se ha demostrado, que esto incrementa la carga positiva en la pared, lo que podría explicar que frecuentemente exista presencia también de resistencia a la daptomicina. (6)

De forma interesante, existe un operón que regula genes accesorios destinados a codificar factores de virulencia bacteriana, llamado *agr*, compuesto por el regulador de respuesta *AgrA* y por un sensor de histidin-quinasa, que además de permitir la expresión de toxinas como la hemolisina δ y α . En las bacterias en el que este sistema se ha suprimido, se prolonga la vitalidad de las mismas, confiriendo mayor supervivencia respecto a la cepa salvaje, inclusive en presencia de vancomicina. De hecho, se ha propuesto la identificación de hemolisina δ como marcador de cepas con sensibilidad reducida a Vancomicina. (24)

Los patrones hVISA representan un reto de identificación, puesto que, en una población bacteriana, solamente algunas células presentan resistencia a vancomicina, que además puede variar en intensidad. La densidad generalmente es 1 célula resistente por cada 10^5 – 10^6 susceptibles. Las pruebas convencionales microbiológicas fallan en detectar el hVISA, estas subpoblaciones no son identificadas con un inóculo estándar (5×10^4), reportando así falsamente a la cepa como sensible a vancomicina, hasta que la población resistente sea mayor. (25)

La falla terapéutica al uso de vancomicina en estos aislamientos es alta, y empeorando la situación, es que la exposición a esta podría incrementar aún más los niveles de resistencia. Es por ello que la detección de hVISA mediante el análisis de perfil poblacional calculando el área bajo la curva (PAP/AUC) compara el aislamiento con la cepa hVISA Mu3 de referencia, reportando los cocientes 0,9 como VSSA, 0,9-1,3 como hVISA y mayor de 1,3 define a *S. aureus* VISA. Sin embargo, este método no es conveniente para la aplicación clínica. ⁽²⁵⁾ Existen más tests de cribado como MET y EtestGRD, que utilizan diferentes tamaños de inóculos bacterianos para la lectura de las tiras de sensibilidad y aportan una especificidad razonable, aunque inferior comparado con PAP/AUC. ⁽⁶⁾

Lo anterior mencionado, es de especial importancia para la optimización en la toma de decisiones clínicas, dado que existe evidencia contundente del incremento en las CMI por selección positiva de cepas existentes con disminución de la sensibilidad, efecto al que se le ha nombrado arrastramiento de la CMI; el cual es sumamente frecuente en centros médicos donde la vancomicina es utilizada con abundancia.

Un aspecto de suma importancia respecto a la administración de vancomicina es la necesidad de realizar determinación de concentración valle sérica de vancomicina, que según la gravedad se recomienda mantener entre 15-20 mcg/mL en infecciones ocasionadas por SAMR, que de preferencia debe de ser tomada al menos 2 horas antes de la siguiente dosis para evitar reportes con concentraciones erróneamente elevados. Sin embargo, guías más recientes desaconsejan la monitorización por este método dada la baja eficacia reportada, así como que no permite adecuada determinación de la farmacocinética en pacientes con alteración de la función renal. En cambio, se realiza la recomendación de obtener el radio de concentración bajo la curva/CMI, que en la mayoría de los casos se deberá mantener en 400-600 asumiendo que el aislamiento tenga CMI de 1 mg/dL. ⁽²⁶⁾

- **Oxazolidinonas**

El linezolid y tedizolid son compuestos que contienen anillos 2-oxazolidona en su estructura, cuenta con acción primordialmente bacteriostática. El linezolid es el antibiótico líder de este grupo, de composición enteramente sintética, que fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para su uso clínico desde el 2000.

Inhiben la síntesis de proteínas al bloquear el inicio del complejo proteico 70s. Logra esto al unirse específicamente al sitio P del centro de peptidiltransferasa (PTC), rodeado por el dominio V de la subunidad ribosómica 50s del ARNr 23s, lo que interfiere con la adición de aminoacil ARNt en el sitio A. ⁽²⁷⁾

Se ha esparcido su uso en el manejo de infecciones complicadas, ya sea comunitarias o nosocomiales en las que existe falla al tratamiento con vancomicina, así como en aislamientos confirmados con resistencia a esta; teniendo además como bondad, la interferencia de la síntesis de toxinas, y que además puede ser utilizado sin requerir medición de niveles séricos, disminuyendo la preocupación de su uso en pacientes con alteración de a función renal.

La resistencia de estafilococos a linezolid se reportó tan sólo un año después de su aprobación; y aunque aún es relativamente infrecuente, la exposición previa al fármaco así como terapias prolongadas representan los principales factores de riesgo para su aparición, sin embargo, en pacientes que no han recibido tratamiento con este, también es posible encontrar infecciones por cepas resistentes por transmisión horizontal; no es de sorprender, que en los centros con tasas de prescripción elevadas de linezolid, la aparición de resistencias es directamente proporcional. (6)

La modificación del sitio de unión al ribosoma es el principal mecanismo por el cual se expresa la resistencia al linezolid (mutaciones en *G2576T*, *T2500A* y *G2447T* del dominio V), pero también existe la modificación de otras proteínas de la unidad ribosomal al variar los genes *rplC*, *rplD* y *rplV*. Existen estrategias que no involucran mutaciones, como la expresión de la metiltransferasa *cfr* que confiere un patrón de resistencia hacia fenicoles, lincosamidas, pleuromutilinas, estreptogramina A y oxazolidinonas. Este gen, contenido en plásmidos, se ha encontrado como responsable de algunos brotes intrahospitalarios. (27)

Otros métodos como la producción de biopelículas o expresión de bombas de eflujo también han sido descritos con menor frecuencia.

II.IV.- Infecciones nosocomiales

Se presume que *Staphylococcus aureus* es el principal microorganismo implicado en las infecciones adquiridas en el ambiente hospitalario.

De forma general, existen factores de riesgo para adquisición de infecciones por *S. aureus*. Los sociodemográficos reportados en múltiples estudios es el sexo masculino y los extremos de la vida.

Cualquier condición preexistente que condicione un defecto en la inmunidad también contribuye al riesgo, como lo es la infección por VIH, alteraciones natas de la inmunidad tanto humorales como celulares, especialmente aquellas que involucran a los granulocitos, ya que la infección de tejidos blandos y piel, así como la formación de abscesos y granulomas es frecuente.

Un riesgo importante adquirido especialmente para la infección por SAMR son los dispositivos prostéticos e intravasculares, requiriendo mención especial los catéteres utilizados en las terapias de sustitución renal, tanto vasculares como peritoneales. (6)

Particularmente, en los pacientes pediátricos, el estado de portador nasal es un factor individual predisponente, que bien pueden cursar con un estado intermitente, transitorio o persistente. Es por ello, que se debe abordar la posibilidad de realizar protocolo de erradicación previo a procedimientos quirúrgicos, y conocer el estado de portador tanto del paciente como del personal quirúrgico es de vital importancia. La población pediátrica en general, es de interés puesto que, en múltiples estudios se ha observado una mayor incidencia de infección por SAMR en aquellos menores de 5 años. Sin embargo, para la aparición de esta, el elemento con mayor trascendencia es la exposición a antibióticos en los 3 meses

previos a la instauración de la infección, tales como clindamicina y cotrimoxazol (TMP/SMX); aunque también existe relación respecto a la incidencia elevada en pacientes con hospitalización inclusive sin antecedente de uso de antibióticos, en comparación con aquellos adquiridos en la comunidad. Las infecciones por SAMR suelen ser más agresivas e invasivas, presentan una tasa de falla terapéutica más elevada versus las producidas por SAMS, y los aislamientos tienden a presentar múltiples patrones de resistencia. (28)(29)

Respecto a los sitios anatómicos de infección, es variable dependiendo la epidemiología intrahospitalaria. En un hospital privado de tercer nivel en la Ciudad de México, (30) la infección de piel y tejidos blandos encabezó la lista, seguida por aislamientos en lavado bronquial, bacteriemias e infección de tejido óseo; con 81.3% de SAMS y 18.8% de SAMR, siendo la mayoría (61.7%) de adquisición en la comunidad. El Instituto Nacional de Pediatría, en su Informe anual 2023 Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) reportan al estafilococo dorado en el 4.2% de sus aislamientos, con una tasa de IAAS por MRSA de 1.8 por cada 10,000 hemocultivos. (31)

En 2018 la UNAM en su trabajo “Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México”, presenta los resultados de resistencia bacteriana (RB) obtenidos en aislamientos de hospitales pertenecientes a la red PUCRA (Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana) de los organismos ESKAPE (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter*), incluyendo hospitales de la Ciudad de México, Durango, Jalisco, Guanajuato, Monterrey y el Estado de México. En el periodo de 1 año, recolectaron 566 aislamientos de *Staphylococcus aureus*, el 38% correspondieron a los hospitales de Guadalajara de la red PUCRA. Reportan resistencia $\geq 30\%$ para macrólidos, quinolonas y oxacilina, 40% para clindamicina, 15% para aminoglucósidos, 5% para rifampicina, TMP/SMX con resistencia del 12%, 0.5% vancomicina y 0.2% para linezolid.

En el último cuatrimestre del año previo a este trabajo, en nuestro hospital, *S. aureus* fue el organismo aislado con más frecuencia después de *Escherichia coli*, con un total de 107 aislamientos, reportándose el 26% con patrón de resistencia MDR.

III.- Justificación

Desde el descubrimiento de los antibióticos el gremio médico se ha enfrentado a la tensión originada por la aparición de resistencias bacterianas, situación que hoy en día representa una amenaza a la salud global. El uso no racional de antibióticos ha orillado al desarrollo de medidas tanto preventivas como de rescate ante la inminente epidemia. *Staphylococcus aureus* se muestra como un patógeno que muestra exitosamente resistencia a prácticamente la totalidad de los antibióticos disponibles. (32)

En nuestro hospital, como fue mencionado anteriormente, es de los principales microorganismos aislados, sin embargo, este reporte conjuga todos los aislamientos obtenidos, sin valoración de la correlación clínica ni reporte de patrones de resistencia específicos. Ante la apremiante situación de RB, es necesario contar con una base de datos

que reporte el estado microbiológico de las instituciones, así como de las resistencias, para lograr tener una mejor orientación en el manejo terapéutico.

III.I.- Magnitud

La RB se considera dentro de las 10 principales amenazas mundiales para la salud pública y el desarrollo. En 2017 la OMS publicó la lista de patógenos prioritarios en tema de resistencia antimicrobiana, encontrándose *S. aureus* resistente a meticilina, intermedio y resistente a vancomicina en el grupo 2, prioridad alta.

III.II.- Trascendencia

La resistencia antimicrobiana es un conflicto que aqueja a todos los países, sin importar el nivel de ingresos económicos. Las infecciones afectan a pacientes de toda índole, por lo que la resistencia complica otros tratamientos y procedimientos médicos, dejando alternativas reducidas para el manejo de infecciones por microorganismos resistentes.

Los niños son la población que más recibe antibióticos de forma empírica, ya que con frecuencia cursan con enfermedades infecciosas y febriles, conducta que incrementa considerablemente el riesgo de generar resistencias antimicrobianas. (33)

Las infecciones en general incrementan la mortalidad, morbilidad y días de estancia intrahospitalaria, así como el recurso económico dedicado a la atención de la salud, y en materia específica de RB, el Banco Mundial estipula que podría generar un gasto de 1 billón de dólares adicionales por año para el 2050, y generar desplome del producto interno bruto de 1 a 3.4 billones de dólares por año para el año 2030.

En 2022, *The Lancet* publicó “Carga mundial de resistencia bacteriana a los antimicrobianos en 2019: un análisis sistemático”, que incluye 204 países en 2019, reportando 4.95 billones de muertes asociadas a la RB, y 1.27 millones atribuibles enteramente a esta. El *S. aureus* se encontró en segundo lugar de frecuencia en los patógenos implicados. El patrón resistencia/patógeno que presentó mayor mortalidad atribuible fue el SAMR, con más de 100,000 muertes. (34)

III.III.- Vulnerabilidad

Al tratarse de un estudio retrospectivo, nuestra herramienta más importante fue la recolección de las variables descritas en el sistema de reportes de laboratorio y expedientes médicos, por lo que el obstáculo más grande para el proyecto, representó la pérdida u omisión de información.

III.IV.- Factibilidad

La realización de este estudio fue factible, ya que se contó con los materiales, recursos humanos y financieros necesarios para su desarrollo. Además de contar con la recolección de los reportes de aislamientos, y el personal capacitado para la extracción de información y su categorización.

El laboratorio de nuestra unidad cuenta con suficientes medios de cultivo enriquecidos y también específicos para cocáceas Gram positivas, así como sistema de lectura automática de identificación y susceptibilidad bacteriana MicroScan autoSCAN-4 System Beckman Coulter®.

IV.- Planteamiento del problema

La RB es un problema de preocupación mundial, que afecta el desenlace clínico de los pacientes e incrementa la carga económica dedicada a la atención de la salud; además de que *Staphylococcus aureus* es un agente de prioridad alta en el programa de RB de la OMS. Es de suma importancia conocer el perfil de resistencia a los antibióticos de *Staphylococcus aureus* en los pacientes de nuestro hospital, ya que somos un centro de referencia, para con ello establecer medidas de prevención, uso racional de antibióticos, así como estrategias para el manejo empírico de infecciones tomando en cuenta la epidemiología local; de lo anterior se desprende la pregunta de investigación.

V.- Pregunta de investigación

¿Cuál es el Perfil de resistencia antibiótica de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* en pacientes pediátricos hospitalizados de una unidad de tercer nivel?

VI.- Hipótesis

Al tratarse de un estudio retrospectivo, no cuenta con hipótesis.

VII.- Objetivos

Objetivo general:

Reportar el perfil de resistencia antibiótica a meticilina, quinolonas, rifamicinas, lincosamidas, macrólidos, glucopéptidos y oxazolidinonas de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* de los pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del 01 de enero de 2023 al 31 de enero de 2024.

Objetivos específicos:

- Identificar los sitios anatómicos de infección por *S. aureus* más frecuentes en la población pediátrica hospitalizada del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

- Caracterizar las variables sociodemográficas de los pacientes hospitalizados con infección por *S. aureus* en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente
- Determinar frecuencia relativa de infecciones causadas por *S. aureus* por servicios del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.
- Comparar la letalidad por infección por *S. aureus* en pacientes hospitalizados acorde a patrones de resistencia antimicrobiana.
- Estimar la tasa de éxito o falla terapéutica de las infecciones por *S. aureus* en pacientes hospitalizados acorde a los patrones de resistencia. El éxito terapéutico será definido por la mejoría clínica en pacientes que concretaron el esquema antibiótico indicado. La falla terapéutica en aquellos que requirieron escalada terapéutica por falta de respuesta clínica.

VIII.- Material y métodos

VIII.I.- Tipo y diseño

Este es un estudio transversal, retrospectivo y retrolectivo orientado a investigar el perfil de resistencia a los antibióticos en aislamientos de *Staphylococcus aureus* de los pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente de enero de 2023 a enero de 2024.

Se recolectaron los reportes de cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* que cumplieron los criterios de inclusión, y se encontraron anotados en las libretas del laboratorio de microbiología del hospital. Se investigará la proporción de aislamientos que presentan traducción clínica con infección demostrada en los expedientes de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión para la interpretación y reporte de la evolución clínica. Interpretaremos la sensibilidad reportada del microorganismo en el antibiograma acorde a estándares descritos para *S. aureus* por la 33^o edición del M100 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

VIII.II.- Universo y lugar de trabajo

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente es un hospital de tercer nivel, que atiende pacientes de todas las subespecialidades desde el nacimiento hasta la edad de 18 años, 225 camas censables y 125 no censables, cuenta con un servicio de urgencias, dos terapias intensivas (una neonatal y una pediátrica) se encuentra en la ciudad de Guadalajara, del estado de Jalisco (20° 40'36"N 103° 20'51"O), con una altitud de 1598 m.s.n.m.

Periodo: 01 de enero de 2023 al 01 de enero de 2024.

VIII.III.- Cálculo de la muestra

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión previamente descritos, y con aislamientos positivos para *Staphylococcus aureus* obtenidos de hemocultivos, secreciones, líquidos estériles, biopsias y catéteres con infección demostrada que hayan estado hospitalizados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente de enero de 2023 a enero de 2024.

IX.- Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

IX.I.- Inclusión:

- Reportes de laboratorio de microbiología con aislamientos positivos para *Staphylococcus aureus* obtenidos de hemocultivos, secreciones, líquidos estériles, biopsias y catéteres de pacientes con infección documentada clínicamente, que tengan de 0 días a 17 años y 11 meses de edad en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente de enero de 2023 a enero de 2024. En caso de que un paciente muestre más de un cultivo positivo a *S. aureus* con la misma fecha y patrón de resistencia se concretará como el mismo patógeno.
- Cultivos positivos para *S. aureus* que se consideren contaminación o sin traducción clínica en el paciente, únicamente se tomarán en cuenta para la caracterización del perfil de resistencia global.

IX.II.- Exclusión:

- Reportes de laboratorio de microbiología con cualquier microorganismo diferente a *Staphylococcus aureus*.
- Cultivos positivos para *S. aureus* que se consideren contaminación o sin traducción clínica en el paciente, no serán tomados en cuenta para la descripción de las características y evolución clínica.
- Reportes de laboratorio de microbiología con aislamientos positivos para *Staphylococcus aureus* obtenidos de hemocultivos, secreciones, líquidos estériles, biopsias y catéteres de pacientes mayores de 17 años y 11 meses de edad.

IX.III.- Eliminación:

- Expediente incompleto para la recolección adecuada de las variables.

X.- Variables

Variable	Escala de medición	Indicador	Causa-Efecto
Edad	Cualitativa Nominal	Edad en meses y años.	Independiente
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	hombre, mujer.	Independiente
Servicio de origen	Cualitativa Nominal	Urgencias, UTIP, UTIN, pediatría médica, hematología, oncología, inmunología, reumatología, endocrinología, infectología, neurología, gastroenterología, cirugía pediátrica, traumatología, neurocirugía, urología.	Independiente
Sitio anatómico de la infección	Cualitativa Nominal	Hemocultivo central Hemocultivo periférico Hemocultivo de catéter Mahurkar Lavado bronquial Espujo Aspirado bronquial Líquido cefalorraquídeo Líquido peritoneal Secreción de herida Absceso Hueso Tejido blando Piel	Independiente
Diagnóstico infectológico	Cualitativa Nominal	Bacteriemia, asociada a catéter, neumonía, sistema nervioso central, neumonía, intraabdominal, tejidos blandos, osteoarticular, asociada a dispositivos protésicos.	Independiente

Diagnóstico de base	Cualitativa Nominal	Diagnóstico no infectológico subyacente	Independiente
Tratamiento recibido	Cualitativa Nominal	Antibiótico utilizado para tratamiento infectológico	Independiente
Tiempo recibido de manejo antibiótico	Cuantitativa Discretas	Tiempo en días	Dependiente
Desenlace	Cualitativa Nominal	Curación Falla terapéutica Muerte	Dependiente
Resistencia:			
Meticilina	Cualitativa Ordinal	Sensible, intermedio, resistente	Dependiente
Macrólidos	Cualitativa Ordinal	Sensible, intermedio, resistente	Dependiente
Lincosamidas	Cualitativa Ordinal	Sensible, intermedio, resistente	Dependiente
Quinolonas	Cualitativa Ordinal	Sensible, intermedio, resistente	Dependiente
Rifampicina	Cualitativa Ordinal	Sensible, intermedio, resistente	Dependiente
Vancomicina	Cualitativa Ordinal	Sensible, intermedio, resistente	Dependiente
Linezolid	Cualitativa Ordinal	Sensible, intermedio, resistente	Dependiente

XI.- Desarrollo del estudio

Se recolectaron los reportes de cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* con los requisitos previamente descritos, que se encontraron en las bitácoras del laboratorio de microbiología del hospital; y se seleccionaron aquellos que cumplan con los criterios de inclusión.

Se revisó el expediente clínico (electrónico y/o físico) y se obtuvieron las variables sociodemográficas requeridas, esta información se transcribió al formato de recopilación de datos. Solamente la alumna (Jennifer Leticia Ruiz González Mat. 98342583), el director de tesis (Dr. José Ecil Santos Hernández Mat. 991443367) y la asesora metodológica (Dra. Cuauhtli Quetzalli Acosta Rubio Mat. 991433284) tuvieron acceso a la información de los expedientes, fueron almacenados en un sólo equipo de computación sin nombre ni seguridad social, sustituyéndose estos por un folio con valor numérico, y estos datos serán eliminados una vez se realice la presentación y defensa de tesis.

Clasificamos la sensibilidad antibiótica en “sensible, intermedio o resistente” acorde a la concentración mínima inhibitoria establecida para cada fármaco según los criterios de la 33 edición del M100 del CLSI, 2023.

Se registraron aquellos pacientes que hayan fallecido como resultado de la infección por *S. aureus* y se agruparon acorde al patrón de resistencia o sensibilidad antimicrobiana.

La falla terapéutica se definió como la necesidad de realizar escalonamiento antibiótico por datos clínicos o cultivos con infección persistente.

Los datos obtenidos se vaciaron en una hoja de datos Excel y posteriormente fueron analizadas en SPSS versión 24.

XII.- Procesamiento de datos y aspectos estadísticos

El análisis univariado se llevó a cabo según la agrupación de los datos obtenidos para su orden y clasificación. Las variables cualitativas fueron analizadas con porcentajes y tablas de frecuencia; por su parte las cuantitativas con moda, mediana y media. La información se transcribió del formato de recopilación de datos a tablas en Excel 2021, y analizó en el paquete estadístico SPSS versión 24 para Windows.

XIII.- Aspectos éticos

Este estudio de investigación requirió de un aval bioético, que fue otorgado por el Comité de Ética del Centro Médico Nacional de Occidente del Hospital de Pediatría (comité No. **1302**). A su vez, se requirió que cumpliera con el régimen normativo del REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD. Nuevo Reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987.

“TEXTO VIGENTE. Última reforma publicada DOF 02-04-2014.

TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPÍTULO I Disposiciones Comunes.

VII. Contará con el dictamen favorable de los Comités de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad, en los casos que corresponda a cada uno de ellos, de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento y demás disposiciones jurídicas aplicables.

ARTÍCULO 15.- Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

ARTÍCULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías: I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas,

revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

ARTÍCULO 23.- En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.”

Este estudio, se considera sin riesgo, es por ello requirió con un permiso de exclusión de consentimiento informado, acorde a lo estipulado en el artículo 23.

XIII.I.- Aspectos ambientales

Este estudio no generó residuos que pudieran afectar de forma importante la huella de carbono.

XIV.- Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos materiales: computadora para llevar a cabo la recolección de datos. Los reportes microbiológicos, computadora con Software Microsoft Office, Windows XP 2018 (Word, Excel y Power Point), programa para análisis estadístico SPSS en su versión 21.0, impresora, hojas, bolígrafos, hojas y bolígrafos, formato donde se recabarán las variables.

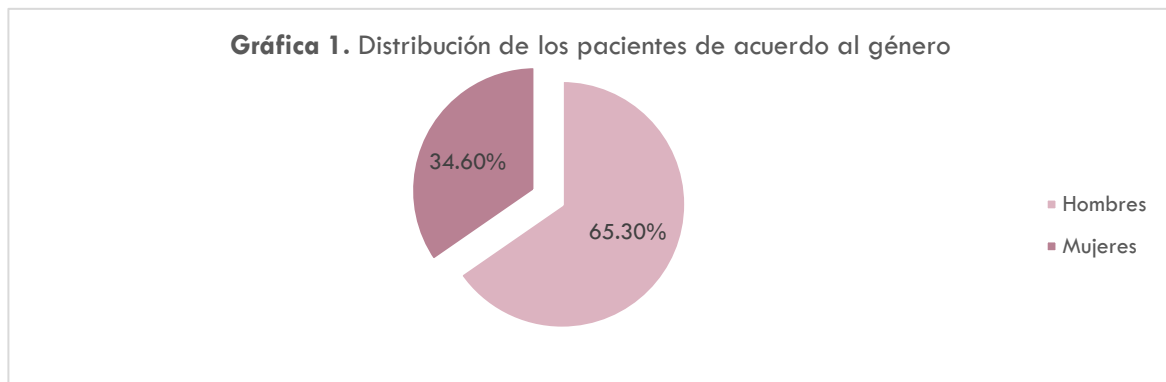
Recursos humanos: personal administrativo del CMNO para que los expedientes clínicos seleccionados sean otorgados para su revisión. No se solicitó de financiamiento externo, todo el material fue financiado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

XVI.- Resultados

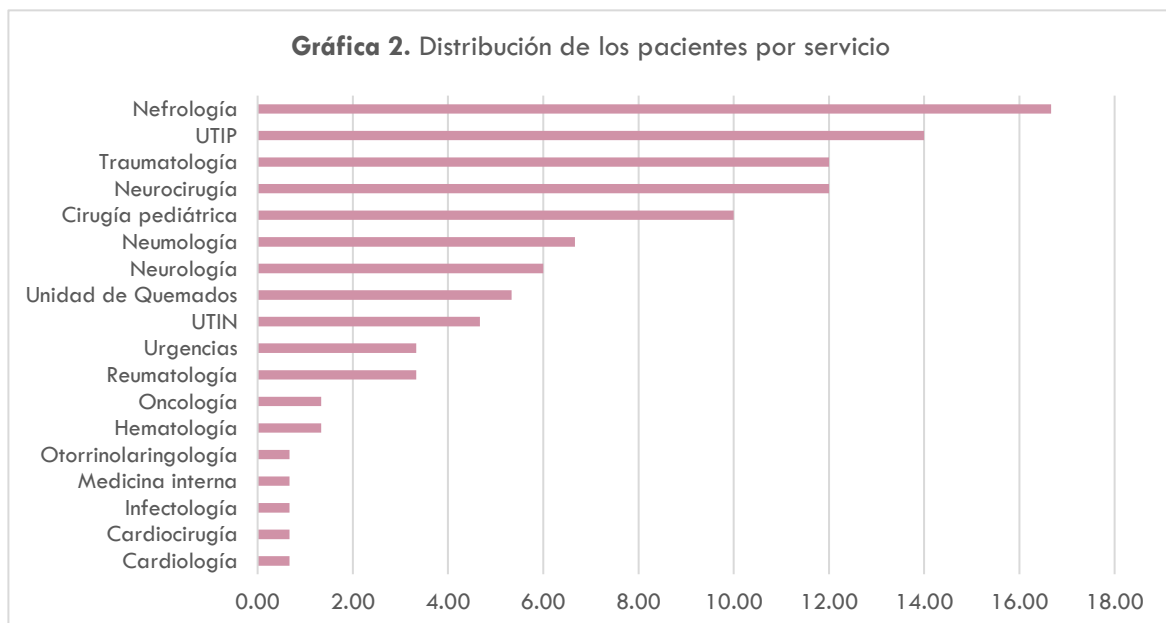
Se obtuvieron 150 cultivos con aislamiento positivo para *Staphylococcus aureus*. De estos, 115 aislamientos sí contaron con correlación clínica y diagnóstico infeccioso por *S. aureus*. La totalidad de los aislamientos colectados (N=150) fueron tomados en cuenta únicamente para la caracterización global del perfil de resistencias. Sólo los considerados de relevancia clínica fueron analizados para el reporte de las características de los procesos infecciosos en correlación con el perfil de resistencia.

XVI.I.- Datos sociodemográficos

De los 150 aislamientos, 98 (65.3%) correspondieron a pacientes masculinos y 52 (34.7%) a pacientes femeninos (**Gráfica 1**). La edad media de los pacientes fue de 9.5 años, con una desviación estándar de ± 5.9 años.



La distribución de los pacientes según el servicio hospitalario fue la siguiente: Nefrología (25 pacientes, 16.67%); UTIP (21 pacientes, 14%); Traumatología y Neurocirugía (18 pacientes cada uno, 12% cada uno); Cirugía Pediátrica (15 pacientes, 10%); Neumología (10 pacientes, 6.67%); Neurología (9 pacientes, 6%); Unidad de Quemados (8 pacientes, 5.33%); UTIN (7 pacientes, 4.67%); Urgencias y Reumatología (5 pacientes cada uno,



3.33%); Hematología y Oncología (2 pacientes cada uno, 1.33%); y Otorrinolaringología, Medicina Interna, Infectología, Cardiología y Cardiocirugía (1 paciente cada uno, 0.67%). Se representan en la **Gráfica 2**.

XVI.II.- Tipos de muestras

Las muestras se obtuvieron de 13 tipos de especímenes. El tipo de muestra más frecuente fue secreción de tejidos o heridas (36 cultivos, 24%), seguido de hemocultivos periféricos y aspirados bronquiales (24 cultivos cada uno, 16%). 16 hemocultivos centrales (10.67%), 14 biopsias (9.33%), 12 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) (8%), 7 muestras de expectoración y de punta de catéter (4.67% cada uno), 5 muestras de líquido peritoneal (3.33%), 2 urocultivos (1.33%), y una muestra de cada uno de los siguientes: cultivo nasal, líquido pleural y médula ósea (0.67% cada uno) (**Gráfica 3**). En 12 cultivos (8%) se observó el crecimiento de otro microorganismo junto con *S. aureus*.



XVI.III.- Antecedentes de antibioterapia

Un 73.33% (N=110) de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico en los tres meses previos al aislamiento de *S. aureus*. De estos, el 50.91% (N=56) recibieron un solo antibiótico, siendo los betalactámicos los más frecuentes (54%, N=36), seguidos de la vancomicina (21.42%, N=12), quinolonas (5.35%, N=3), y lincosamidas (3.57%, N=2).

Un 32.73% (N=36) de los pacientes recibieron dos antibióticos. Los betalactámicos fueron los más utilizados en el 88.88% (N=32), después la vancomicina (47.22%, N=17) y clindamicina (11.11%, N=4).

Finalmente, 16.36% (N=18) de los pacientes habían recibido tres o más antibióticos en los tres meses previos. Todos estos esquemas incluyeron al menos un betalactámico (100%) y el 83.33% (N=15) incluyeron vancomicina.

El 71.11% (N=32) de los SAMR habían recibido algún tratamiento antibiótico en los tres meses previos al aislamiento.

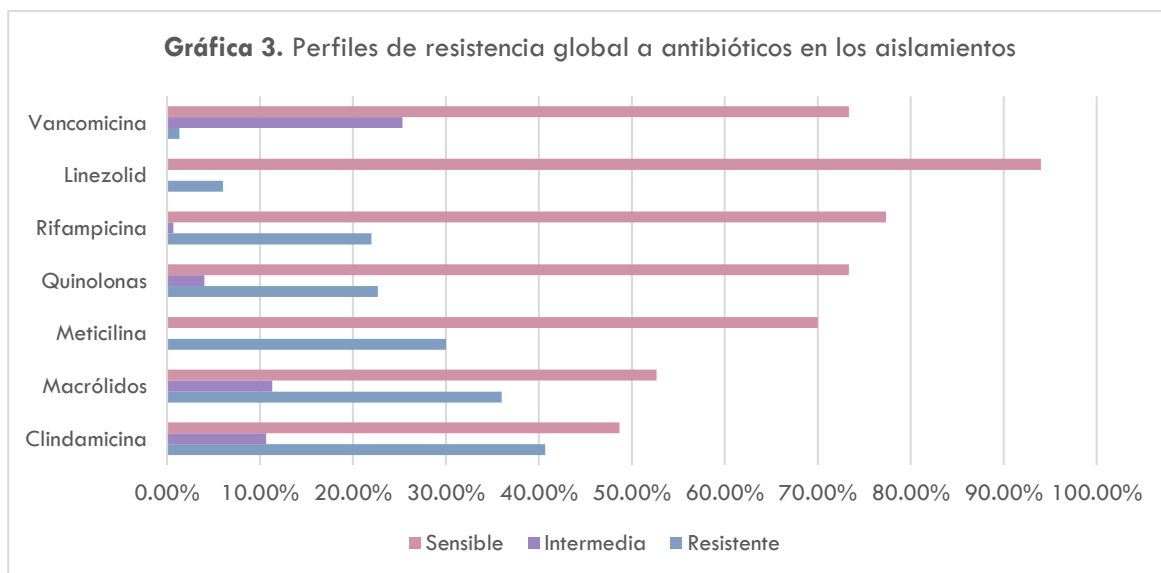
XVI.IV.- Perfiles de resistencia antimicrobiana

Se determinaron las CMI para diferentes antibióticos mediante antibiogramas, siguiendo las recomendaciones del estándar M100 del Clinical and Laboratory Standards Institute, 33^a edición (2023). Los puntos de corte utilizados para interpretar la sensibilidad fueron los siguientes:

- Meticilina (Oxacilina): Se empleó la prueba de cefoxitina. Se consideró resistencia (R) para valores ≤ 21 mm y sensibilidad (S) para valores ≥ 22 mm. Para la determinación de la CMI de oxacilina, se definió sensibilidad ≤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y resistencia ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
- Macrólidos (Azitromicina, Claritromicina y Eritromicina): S ≤ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; Intermedio (I) = 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$; R ≥ 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
- Lincosamidas (Clindamicina): S ≤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$; I 1-2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; R ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
- Quinolonas (Ciprofloxacino y Levofloxacino): S ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$; I = 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; R ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
- Ansamicinas (Rifampicina): S ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$; I = 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; R ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
- Glucopéptidos (Vancomicina): S ≤ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; I 4-8 $\mu\text{g}/\text{mL}$; R ≥ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
- Oxazolidinonas (Linezolid): S ≤ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$; R ≥ 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

• Resistencia global

Para la determinación del perfil de resistencias global, se tomó en cuenta el total de los cultivos, incluyendo aquellos sin correlación clínica, y se encontró que la resistencia más frecuente se observó para las lincosamidas (40.67%, N=61), seguida de los macrólidos (36%, N=54) y la resistencia a meticilina (30%, N=45). La resistencia a quinolonas se presentó en un 22.67% (N=34) de los aislamientos, mientras que la resistencia a rifampicina fue del 22% (N=33) y a linezolid del 6% (N=9). (Los porcentajes de sensibilidad completa e intermedia para cada antibiótico se detallan en la **Gráfica 3**).



La resistencia a vancomicina fue la menos frecuente, con un 1.33% (N=2) de los aislamientos. Sin embargo, es de destacar la proporción de aislamientos con MIC altas dentro del rango

de susceptibilidad, con el 62.67% de aislamientos con MIC entre 2 y 4. La distribución de las concentraciones mínimas inhibitorias para vancomicina se muestra en la **Tabla 1**.

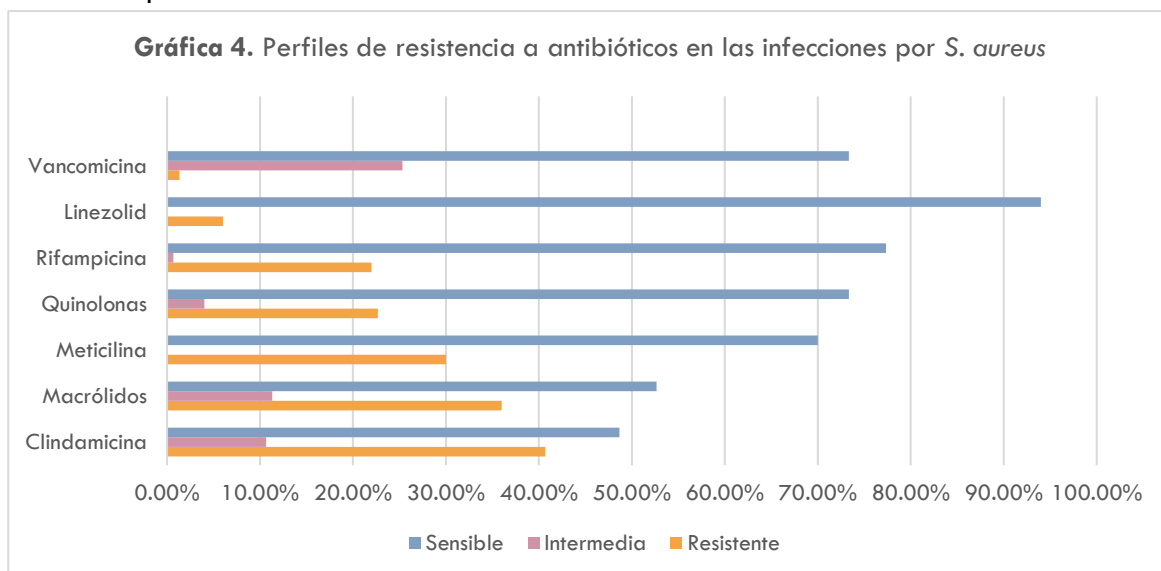
Tabla 1. MIC para Vancomicina en los aislamientos globales		
CIM (µg/mL)	No.	%
0.5	11	7.33
1	42	28.00
2	57	38.00
4	37	24.67
8	1	0.67
16	1	0.67
32	1	0.67

Los aislamientos con CIM menores o iguales a 1 fueron 53 (35.33%), 37 fueron SAMS y 15 SAMR; por otro lado, aquellos con CIM mayores o iguales a 2 fueron 97 (64.66%), 67 SAMS y 30 SAMR.

De los 45 aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, el 77.77% (N=35) mostró resistencia a macrólidos, el 68.89% (N=31) a lincosamidas, el 55.55% (N=25) a quinolonas, el 31.11% (N=14) a rifampicina, el 4.44% (N=2) a vancomicina, y el 6.66% (N=3) a linezolid. Los 105 aislamientos de *S. aureus* sensible a meticilina mostraron tasas más bajas de resistencia: 18.09% a macrólidos, 28.57% a clindamicina, 8.57% a quinolonas, 18.09% a rifampicina, 0% a vancomicina, y 5.71% a linezolid. Los dos aislamientos resistentes a vancomicina mostraron resistencia a tres o más grupos antibióticos y fueron SAMR.

- **Perfiles de resistencia de los pacientes con infección documentada**

Se analizaron un total de 115 aislamientos bacterianos con el objetivo de evaluar su sensibilidad a diferentes antibióticos en pacientes que cursaron con infección por *S. aureus*. Los resultados mostraron que el grupo con mayor resistencia correspondió a meticilina, donde 82 aislamientos (71.3%) resultaron sensibles, mientras que 33 (28.7%) fueron resistentes. Le siguió la resistencia a lincosamidas, con 50 (43.5%) resistentes, y 50 (43.5%) sensibles. En el caso de quinolonas, se reportaron 26 aislamientos resistentes (22.6%) y 84 (73.0%) sensibles. Para macrólidos, 57 aislamientos (49.6%) mostraron resistencia. En el análisis de rifampicina, se encontraron 24 aislamientos resistentes (20.9%), con 91 (79.1%) sensibles. Respecto a vancomicina, 33 aislamientos (28.7%) fueron intermedios, 81 (70.4%) sensibles y solo 1 (0.9%) resistente. Finalmente, linezolid presentó el menor nivel de resistencia, con 8 aislamientos resistentes (7.0%) y 107 (93.0%) sensibles. La sensibilidad completa e intermedia para cada antibiótico se indican en la **Gráfica 4**.



En el análisis de la sensibilidad a vancomicina. Los resultados mostraron que 44 aislamientos (38.26%) tenían una concentración inhibitoria mínima (MIC) de 2, seguida por 32 aislamientos (27.83%) con una MIC de 4. Asimismo, 29 aislamientos (25.22%) presentaron una MIC de 1, mientras que 8 aislamientos (6.96%) tenían una MIC de 0.5. Se encontró que solo 1 aislamiento (0.87%) mostró una MIC de 8 y otro (0.87%) una MIC de 16 (**Tabla 2**).

De los 33 aislamientos caracterizados como SAMR, se identificó que 6 (18.2%) eran sensibles a macrólidos, mientras que 26 (78.8%) mostraron resistencia. En cuanto a lincosamidas, 23 aislamientos (69.7%) resultaron resistentes y 7 (21.2%) fueron sensibles. Para las quinolonas, 18 aislamientos resistentes (54.5%) y 14 (42.4%) sensibles. En el caso de la rifampicina, 24 aislamientos (72.7%) fueron sensibles y 9 (27.3%) resistentes. Respecto a la vancomicina, se encontró que 8 aislamientos (24.2%) tenían un patrón intermedio, 1 (3.0%) fue resistente y 24 (72.7%) fueron sensibles, con una distribución de MIC de 4 aislamientos con 0.5 (12.1%), 7 con 1 (21.2%), 13 con 2 (39.4%), 7 con 4 (21.2%), 1 con 8 (3.0%) y 1 con 16 (3.0%). Finalmente, en el análisis de linezolid, 2 aislamientos (6.1%) mostraron resistencia, mientras que 31 (93.9%) fueron sensibles. La **tabla 3** ofrece una comparativa de los perfiles de resistencia entre los SAMR y SAMS de este grupo.

Tabla 2. MIC para Vancomicina en los aislamientos

CIM (µg/mL)	No.	%
0.5	8	6.96
1	29	25.22
2	44	38.26
4	32	27.83
8	1	0.87
16	1	0.87
32	0	0.00

Tabla 3. Comparación de resistencias en SAMR vs SAMS

	SAMR		SAMS	
	No.	%	No.	%
Lincosamidas	23	69.70	27	32.93
Macrólidos	26	78.79	18	21.95
Quinolonas	18	54.55	8	9.76
Rifampicina	9	27.27	15	18.29
Vancomicina	1	3.03	0	0.00
Linezolid	2	6.06	6	7.32

XVI.V.- Estado clínico

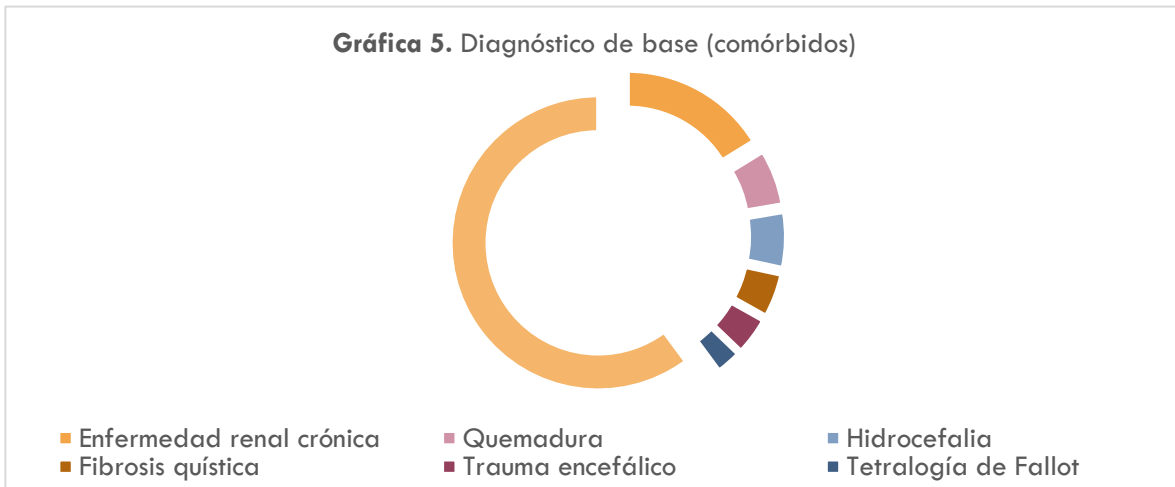
Se registraron 33 diagnósticos de base diferentes en la población de estudio (**Gráfica 5**). Los más frecuentes fueron enfermedad renal crónica (24 pacientes, 16.22%), quemaduras (9 pacientes, 6.08%), e hidrocefalia (9 pacientes, 6.08%). En dos pacientes no se

documentó el diagnóstico de base.

El periodo de estancia hospitalaria para los 133 pacientes con información disponible varió de 1 a 204 días, con una media de 30.9 días, una mediana de 24 días, y una moda de 22 días. Catorce pacientes no presentaron estancia hospitalaria, ya que las muestras se obtuvieron en consultas externas. Para tres pacientes, no se dispone de información sobre la duración de la estancia hospitalaria.

Se identificaron 22 diagnósticos infecciosos distintos. Los más comunes fueron bacteriemia asociada a catéter vascular (21 casos, 14%), infección de herida quirúrgica (19 casos, 12.67%), y bacteriemia primaria (15 casos, 10%). En 26 pacientes (17.33%), no se estableció una relación entre el cultivo y el cuadro clínico; en tres de estos casos, la falta de información

en la historia clínica impidió la correlación; en los 23 restantes, no se observó correlación clínica y los pacientes no recibieron tratamiento antibiótico.



En total, el 23.33% de los aislamientos (N=35) no mostraron correlación clínica y microbiológica.

Se identificaron 115 aislamientos con correlación clínica y diagnóstico infeccioso por *S. aureus*.

Se registraron 20 diagnósticos infecciosos diferentes; los tres más frecuentes fueron bacteriemia asociada a catéter vascular (21 casos, 18.26%), infección de herida quirúrgica (19 casos, 16.52%), y ventriculitis (14 casos, 12.17%). (La distribución completa de los diagnósticos infecciosos se detalla en la **Tabla 4**). Para analizar la evolución clínica, se consideraron únicamente estos 115 aislamientos con correlación clínica y microbiológica.

Tabla 4. Diagnósticos infecciosos por *S. aureus*

Diagnóstico	No.	%
BALV	21	18.26
Infección de herida quirúrgica	19	16.52
Ventriculitis	14	12.17
Bacteriemia	11	9.57
Colonización crónica	9	7.83
NASS	7	6.09
Osteomielitis	6	5.22
Infección de tejidos blandos	5	4.35
Peritonitis	5	4.35
NAV	4	3.48
Mediastinitis	3	2.61
Celulitis	2	1.74
Endocarditis	2	1.74
Artritis séptica	1	0.87
Dacriocistitis	1	0.87
Exacerbación de fibrosis quística	1	0.87
NAC	1	0.87
Piomiositis	1	0.87
Síndrome de choque tóxico	1	0.87
Tunelitis	1	0.87

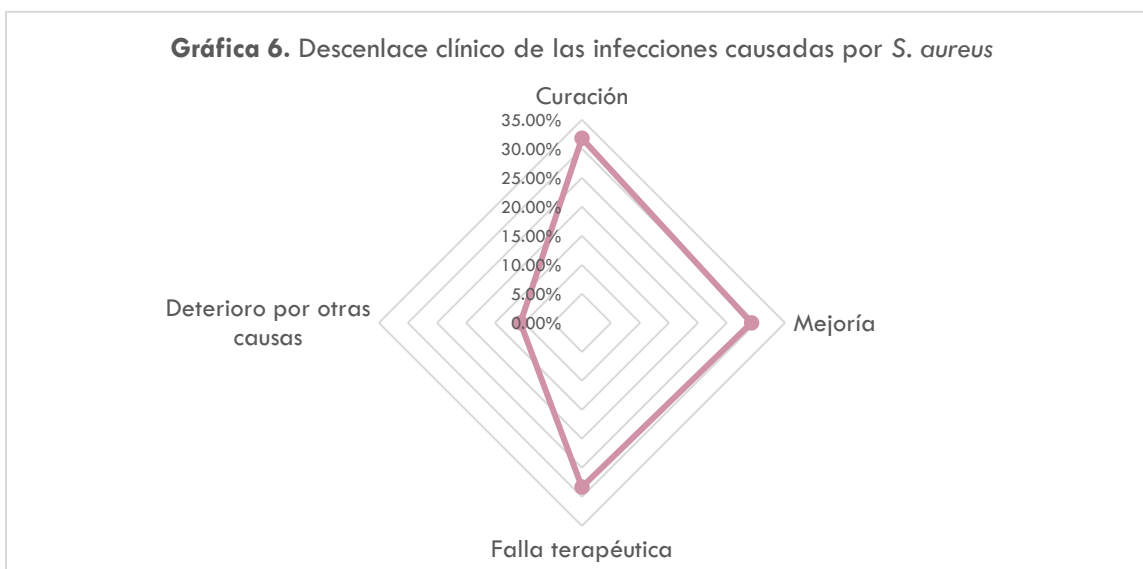
XVI.VI.- Evolución clínica

Se categorizó el resultado clínico en cinco grupos: *curación* (remisión completa de los síntomas, resolución de la inflamación sistémica y negativización de los cultivos); *mejoría* (remisión parcial o completa de los síntomas, con o sin complicaciones, pero sin deterioro clínico); *fracaso terapéutico* (deterioro clínico, con o sin antibiótico, con complicaciones o necesidad de cambio de tratamiento, recaídas, o muerte); *deterioro por otras causas* (empeoramiento clínico

por otras etiologías); e *incierto* (evolución incierta, 2 pacientes, sin incluirlos en el análisis). En cada categoría, se analizaron las complicaciones asociadas a la infección, a excepción del grupo de deterioro por otras causas.

De los 115 aislamientos con correlación clínica y microbiológica, se observaron los siguientes resultados (**Grafica 6**):

- **Curación:** 36 pacientes (31.30%) experimentaron curación completa sin complicaciones asociadas. De este grupo, 10 pacientes (27.78%) presentaron *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). Las tasas de resistencia a macrólidos, lincosamidas, quinolonas, rifampicina y linezolid en este grupo fueron del 33.33% (N=12), 38.89% (N=14), 22.22% (N=8), 11.11% (N=4) y 11.11% (N=4), respectivamente. No se observó resistencia a vancomicina, aunque el 30.55% (N=11) mostró sensibilidad intermedia.



- **Mejoría:** 33 pacientes (28.70%) presentaron mejoría clínica. En este grupo, se observó coinfección en seis pacientes, cronificación de la infección en otros seis, y endocarditis en dos. Los 19 restantes no presentaron complicaciones.
- **Fracaso terapéutico:** Se registraron 32 casos (27.83%) incluyendo las defunciones que se discuten ulteriormente. Los datos de mayor relevancia fueron 7 casos (21.9%) de cronificación asociada a colonización. Además, 3 casos (9.4%) presentaron deterioro clínico que requirió ajustes en el tratamiento antibiótico y escalada terapéutica. También se observaron 3 bacteriemias (9.4%) que evolucionaron a endocarditis. Asimismo, se registraron 8 recaídas (25%) y 1 caso de tunelitis (3.1%).
- **Defunción:** 7 pacientes (6.09%) fallecieron por causa directamente atribuible al proceso infeccioso por *Staphylococcus aureus* (la tasa de mortalidad del 6.19% equivale a 61.9 por 1000), todos fueron menores de 5 años de edad. De este grupo, cuatro (57.14%) presentaron SAMR. Cinco de estos pacientes (71.43%) mostraron resistencia a tres o más familias de antibióticos; los dos restantes mostraron susceptibilidad a todos los grupos. Los diagnósticos infectológicos consistieron de 3 bacteriemias, 2 mediastinitis y 2 neumonías (1 NAV y 1 NASS). En la **tabla 5** se recopilan los perfiles de resistencia de estos pacientes.

- **Deterioro por otras causas:** empeoramiento clínico por otras etiologías fueron 12 pacientes, 5 presentaron curación de la infección y 7 defunción atribuible a otra causa fuera del diagnóstico infeccioso por *Staphylococcus aureus*.

Tabla 5. Perfiles de resistencia de los casos de defunciones

Paciente	1	2	3	4	5	6	7
Meticilina	R	R	R	R	S	S	S
Macrólidos	R	R	R	R	S	S	R
Lincosamidas	S	R	R	R	S	S	R
Quinolonas	R	S	R	S	S	S	S
Rifampicina	S	S	R	S	S	S	R
Vancomicina	S (2)	S (2)	I (4)	I (8)	S (2)	S (2)	I (4)
Linezolid	S	S	S	S	S	S	S

R= resistente, S= sensible, I= intermedio. *Se especifica la CIM de vancomicina entre paréntesis en µg/mL.

XVI.VII.- Tratamiento dirigido

En 99 de los 113 pacientes con datos disponibles recibieron tratamiento dirigido tras la recuperación microbiológica. La vancomicina fue el antibiótico más utilizado (45 pacientes), seguida del linezolid (39 pacientes). Catorce pacientes no recibieron tratamiento dirigido, de los cuales 7 continuaron con el tratamiento empírico previo, 6 presentaron mejoría, uno presentó deterioro por otras causas. Un paciente con aislamiento en líquido peritoneal no recibió tratamiento y aparentemente no presentó deterioro. Un paciente con hemocultivo positivo sin tratamiento inicial presentó mejoría transitoria, con recaída posterior a un mes y diagnóstico de endocarditis. Los cinco pacientes restantes sin tratamiento presentaron fallo terapéutico.

XVII.- Discusión

Este estudio llevó a cabo un análisis de 150 aislamientos de *Staphylococcus aureus* en un contexto clínico, centrándose en los perfiles de resistencia antimicrobiana y su correlación con los datos clínicos de un hospital de tercer nivel, el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara, Jalisco.

La mayoría de los aislamientos correspondió a pacientes masculinos, alcanzando un 65.3%; sin embargo, esta variable no se asoció con características clínicas de interés. La distribución por género varía en la literatura revisada, donde se establece que existe una mayor colonización y riesgo de bacteriemia en pacientes masculinos. Existen teorías que expliquen esta tendencia como la diferencia entre los hábitos higiénicos entre hombres y mujeres. (35) Esta información es congruente con estudios realizados en algunos países europeos, que muestran diferencias discretas en la distribución (53% vs. 47%), (41) (58% vs. 42%). (17) En contraste, investigaciones llevadas a cabo en países latinoamericanos no evidencian una asociación significativa, como en un hospital de Veracruz, donde Ortiz et al. reportaron una distribución favorable hacia las mujeres (54% frente a 46% para los hombres). (54)

El grupo etario predominante en nuestro estudio fue el de adolescentes (48%, N=72), abarcando edades de 10 a 17 años, siendo la media de edad de 9.5 años con una desviación estándar de ± 5.9 años. Esta información presenta variaciones en comparación con otros estudios; por ejemplo, Buonsenso et al., en su investigación en Italia, determinaron una edad media de 0.9 años en un total de 1210 aislamientos, (17) mientras que La Vecchia y cols. reportaron una media de 3.4 años. (41)

El tipo de muestra mayormente recolectado fue el cultivo de secreciones de heridas o tejidos (24%), seguido de hemocultivos y aspirados bronquiales. Este hallazgo es consistente con la evidencia existente, que posiciona a *Staphylococcus aureus* como el principal agente causal en infecciones de tejidos blandos, con el aislamiento proveniente de estos sitios. (41)(42)(47)(53)(54)

Nuestro estudio documentó una incidencia global de SAMR del 30% (N=45), un valor que se encuentra dentro de los rangos reportados en la literatura. Miranda-Novales et al. (2019) determinaron una mediana del 20.5%, con variaciones significativas entre diferentes hospitales³⁶. Adicionalmente, la red PUCRA (2017-2023) reportó un rango de resistencia a meticilina del 20-25%. (37) La resistencia a meticilina presenta variabilidad tanto a lo largo del tiempo como en su distribución geográfica; por ejemplo, el estudio SENTRY de Latinoamérica en 2000 reportó una resistencia del 53% a SAMR, (40) mientras que estudios transnacionales en 2017-2018 indicaron una resistencia promedio del 45%, con México posicionándose entre los tres países con mayor incidencia. (44) Aguilar y cols. (2022) (43) hallaron una resistencia en un 7.4% en un hospital pediátrico de la Ciudad de México, (46) y Navarro et al. reportaron incidencias del 9.5% y 13.8% en dos hospitales de Sonora. (53) Por otro lado, en 2020, la Universidad del Zulia en Venezuela reportó hasta un 81.25% de SAMR. (48) Esta variabilidad podría reflejar diferencias en las poblaciones estudiadas, las prácticas de control de infecciones, así como la presión selectiva de los antibióticos. Por ejemplo, Rivera et al. compararon la presencia de SAMR en la zona fronteriza de El Paso y Ciudad Juárez, reportando una mayor resistencia en El Paso (44.3%) frente a Ciudad Juárez (7.8%). (39)

el porcentaje de SAMR fue similar a la incidencia global al eliminar los cultivos considerados no significativos, brindando una tasa del 28.7% de resistencia a meticilina, incrementando la resistencia con la mayoría de los grupos a excepción de las quinolonas que muestran mismo porcentaje y la vancomicina que es menor, pero con una distribución que favorece las MIC elevadas dentro de rangos de sensibilidad. El porcentaje de SAMR en los pacientes con traducción clínica es discretamente mayor a lo referido en la bibliografía, lo que sugeriría mayor patogenidad a mayor resistencia, sin embargo, de forma general, se reportan más infecciones por SAMS, pero mayor mortalidad asociada a SAMR. (67)(68)(69)

Se encontraron altas tasas de resistencia a macrólidos (49.6%), lincosamidas (46.5%) y quinolonas (22.6%), lo cual concuerda con las tasas reportadas en la red PUCRA y otros estudios en el país, que evidencian resistencias elevadas hacia clindamicina (29-37%), ciprofloxacino (18-33%) y eritromicina (27-37%). (53)(56) Esta alta resistencia a múltiples clases de antibióticos resalta la necesidad de implementar estrategias más efectivas de control de infecciones, ya que estos porcentajes limitan las posibilidades terapéuticas de primera elección; por ello, acorde a guías, en nuestro hospital, el uso de clindamicina sería inadecuado como tratamiento empírico al poseer una tasa mayor al 10%. (64)

Entre los aislamientos de SAMR, se observó una notable prevalencia de resistencia a otros grupos de antibióticos: el 78.79% de los 33 aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en nuestro estudio mostró resistencia a macrólidos, el 69.70% a lincosamidas, el 54.5% a quinolonas, el 27.3% a rifampicina, el 3% a vancomicina, y el 6.1% a linezolid; estas cifras son significativamente mayores que las observadas en los aislamientos MSSA.

En el estudio realizado por Rivera et al., (39) las cepas de SAMR mostraron mayores tasas de resistencia a fluoroquinolonas y lincosamidas, tendencia que se observa también en estudios multinacionales latinoamericanos, donde las resistencias superan el 70% para clindamicina, quinolonas y macrólidos. (45)(48) Del mismo modo, la resistencia cruzada en cepas de SAMR ha sido reportada en estudios mexicanos, alcanzando hasta un 100% de resistencia a clindamicina y quinolonas. (54) Sin embargo, en la mayoría de los casos, se mantiene la sensibilidad a TMP/SMX, aminoglucósidos, oxazolidinonas, rifampicina y vancomicina, tal como se documenta en el estudio de Echániz et al., que caracterizó clones predominantes de SAMR en un hospital de México. (56)

En relación con la resistencia a vancomicina, nuestro estudio reveló una resistencia global del 1.33% (N=2), cifra que excede la reportada en la mayoría de la literatura, dado que la sensibilidad global a este antibiótico se aproxima al 99%. La red PUCRA no registró ningún aislamiento resistente a vancomicina durante un periodo de 5 años, (3) al igual que en el estudio SENTRY, en reportes latinoamericanos (45)(55) y en estudios mexicanos. (46)(53)(54) Sin embargo, es relevante mencionar que el rango de CMI para vancomicina fue menor en cepas SAMS (1.00 µg/mL) en comparación con las cepas SMRA. (48) Contrariamente a la literatura, en nuestro estudio, la mayor proporción de CMI superiores a 2.00 µg/mL se observó en cepas MSSA (67 vs 30).

La elevación en las concentraciones mínimas inhibitorias de las cepas es un tema de preocupación, en nuestro estudio el 64% (N=97) de los aislamientos poseen una CMI mayor a 2.00 µg/L. Diversos estudios han documentado un incremento evidente dentro de los rangos de susceptibilidad, fenómeno que ha sido denominado "Vancomycin MIC creep". (52) Por ejemplo, en la investigación de Echániz et al. (1998), todos los aislados reportaron una CMI

de vancomicina de 0.5 µg /L, mientras que la proporción de aislados con una CMI de 2 mg/L aumentó gradualmente hasta alcanzar el 100% a partir de 2002. ⁽⁵⁶⁾

Este escenario es especialmente alarmante, y aunque no existen reportes concluyentes sobre el impacto clínico de este creep, se ha señalado que en cepas con heteroresistencia, puede existir una sobreestimación de colonias sensibles frente a las resistentes en los métodos de detección de susceptibilidad disponibles.

Un estudio global sobre VRSA, VISA y hVISA evidenció una prevalencia antes de 2010 de 1.2%, 1.2% y 4%, respectivamente; posterior a este periodo, las prevalencias alcanzaron 2.4%, 4.3% y 5.3%. La mayor tasa de resistencia a vancomicina fue identificada en Estados Unidos, con un 3.6%. Es probable que la incidencia de VRSA, así como las elevadas CMI en nuestro hospital, se deba al uso no restringido de vancomicina; se ha demostrado que el uso prolongado de este antibiótico promueve el engrosamiento de la pared celular, atrapamiento de la vancomicina, así como disminución de la expresión de las PBP, ⁽⁵⁷⁾ o incluso mutaciones ribosomales en el gen *rpoB*, ⁽⁶¹⁾ promoviendo así la aparición de resistencia a otras familias de antibióticos. El impacto clínico de este patrón aún no se conoce con certeza; sin embargo, metaanálisis sugieren una asociación con desenlaces adversos, incluyendo aumento de mortalidad y fallos en el tratamiento, particularmente en infecciones del torrente sanguíneo. ⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾ Kim et al. realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde no se halló una relación directa entre la mortalidad a corto plazo y la CMI de vancomicina, pero sí se observó que valores menores estaban asociados con una menor severidad del cuadro. ⁽⁶⁰⁾ Por lo tanto, es esencial implementar medidas para reducir la prescripción innecesaria de antibióticos, dado que el uso previo de vancomicina es el principal riesgo para la colonización y desarrollo de infecciones por VRSA. ⁽⁶²⁾

Este estudio evidencia una inclinación hacia el uso empírico de antibióticos, siendo los betalactámicos los más utilizados en los esquemas terapéuticos, lo cual es una tendencia observada en múltiples estudios, incluyendo investigaciones a lo largo de los años por Miranda et al. ⁴ y en la población pediátrica en general. ⁽⁵¹⁾

Se identificaron 22 diagnósticos diferentes relacionados con infecciones por *S. aureus*, destacando la bacteriemia asociada a catéter vascular y la infección de herida quirúrgica como las presentaciones más comunes. En nuestro hospital, la prevalencia de bacteriemia asociada a catéter vascular (14%) y la infección de herida quirúrgica (12.67%) coincide con hallazgos en la literatura. Por ejemplo, en un estudio realizado en una población pediátrica en Italia, se observó que el 14% de los aislamientos de *S. aureus* provenía de infecciones del torrente sanguíneo. ⁽⁴¹⁾ Asimismo, otro estudio en Turquía reportó que las infecciones del torrente sanguíneo representaron el 37.9% de los aislamientos hospitalizados de *S. aureus* (Arikan et al., 2020). ⁽⁴²⁾ Esto sugiere que, aunque la prevalencia puede variar entre localidades, las bacteriemias y las infecciones de heridas quirúrgicas son problemas comunes que requieren atención continua.

Es notable que, en nuestro hospital, el 21.33% de los aislamientos no mostraron correlación entre el diagnóstico clínico y microbiológico, lo que resalta un desafío común en el manejo de infecciones. La literatura también aborda las dificultades para correlacionar los aislamientos de *S. aureus* con presentaciones clínicas específicas. Un estudio en México documentó la prevalencia de *S. aureus* en diferentes tipos de infecciones, señalando que no todas las identidades bacterianas coincidieron con los diagnósticos clínicos esperados. ⁽⁵⁴⁾ Esta falta de

correlación puede influir negativamente en el manejo oportuno y adecuado de los pacientes, subrayando la importancia de una documentación exhaustiva y el reconocimiento clínico de las infecciones.

El análisis reveló que algunos aislamientos provinieron de aspirados bronquiales, pero no se correlacionaron con neumonía, lo que indica cómo el contexto clínico puede ser malinterpretado. Esto contrasta con otros estudios que también han documentado aislamientos de *S. aureus* en aspirados bronquiales, con un número considerable de casos de infección en las vías respiratorias. (53) Diferenciar entre contaminación y verdadera infección es esencial; la falta de correlación en ciertos pacientes en nuestro hospital podría reflejar un problema similar en la práctica clínica general.

En este estudio destacamos que, de 113 pacientes, 99 recibieron un tratamiento dirigido tras la recuperación microbiana. La vancomicina sobresale como el antibiótico más utilizado, administrada a 45 pacientes, lo cual está en línea con las recomendaciones actuales, donde se sugiere la vancomicina como tratamiento empírico para infecciones complicadas por SAMR. Además, el linezolid se presenta como la segunda opción más común, utilizado en 39 pacientes, lo que refleja su relevancia en la respuesta terapéutica, especialmente en aquellos casos donde se anticipa resistencia o falta de respuesta a la vancomicina. (64)(65)

La literatura enfatiza la importancia de realizar pruebas de sensibilidad antes de iniciar un tratamiento antibiótico. (64) A pesar de que la continuidad de tratamientos empíricos en algunos pacientes puede generar mejorías en casos específicos, este enfoque resalta el riesgo de no contar con un tratamiento dirigido desde el inicio. Este enfoque más conservador puede llevar a fallos en el tratamiento, como se observó en algunos casos donde pacientes sin un manejo adecuado terminaron con bacteriemia o deterioro clínico.

El estudio presenta datos sobre la efectividad del tratamiento en un contexto real, señalando que de los 14 pacientes que no recibieron tratamiento dirigido, el deterioro en algunos casos fue evidente. Se observó que el 99% de los pacientes tratados con antibióticos específicos mostraron mejoría en su condición, mientras que el manejo de los casos sin tratamiento dirigido refleja una alta tasa de fallo terapéutico. Estos hallazgos sugieren que, en la gestión de infecciones por *S. aureus*, la intervención médica temprana y dirigida es esencial.

Este resultado resuena con las recomendaciones en la literatura, que indican que el manejo efectivo de infecciones por *S. aureus* no solo depende del uso adecuado de antibióticos, sino también de un diagnóstico temprano, monitorización continua y un enfoque proactivo en el tratamiento. (64)(65)

Finalmente, nuestro estudio arrojó que, de 115 pacientes con aislamientos que presentaron correlación clínica y microbiológica, el 31.3% experimentó una curación completa. Esta cifra revela un éxito terapéutico considerable; sin embargo, el 27.83% de los pacientes presentó fallos terapéuticos. La literatura respalda estos hallazgos, señalando que en un análisis sobre infecciones por *S. aureus*, casi una cuarta parte de todos los pacientes con bacteriemia experimentaron fracaso del tratamiento. (62) Adicionalmente, un análisis sobre la incidencia de bacteriemia en niños reportó que la mortalidad a 90 días fue infrecuente, pero hasta tercio de los pacientes experimentando complicaciones significativas, tales como estancias hospitalarias prolongadas y recaídas. (49) Esto subraya la pertinencia de los desafíos

enfrentados en nuestro hospital, donde se registraron tasas de recaída del 6.9% y cronificación hasta en el 13.04%.

Los casos de fallo terapéutico reportados incluyeron situaciones clínicas complejas, tales como colonización crónica, endocarditis, mediastinitis y abscesos cerebrales, lo cual refleja la naturaleza complicativa de las infecciones por *S. aureus*. Este hallazgo es consistente con la literatura existente, que destaca que las infecciones por *S. aureus* pueden conllevar complicaciones severas, como endocarditis y persistencia de la bacteriemia, frecuentemente asociándose con peores resultados clínicos. ⁽⁶³⁾ Es fundamental considerar que las infecciones complicadas requieren un enfoque especializado, y la presencia de coinfecciones puede modificar el curso del tratamiento y el pronóstico del paciente; la frecuencia de coinfección es variable (10-20%), ⁽⁴¹⁾ reportándose en un 5.21% en nuestro hospital.

La presencia de comorbilidades también es resaltada en múltiples reportes, ya que es evidente la elevada incidencia de infecciones por sobre pacientes previamente sanos, así como de la severidad del cuadro. ⁽⁴¹⁾⁽⁵¹⁾⁽⁶²⁾ Con base en esto, llama la atención que el diagnóstico de base más frecuente en nuestro universo fue la enfermedad renal crónica (16.22%), en quienes también se identificó mayor incidencia de bacteriemias asociadas a línea vascular, puesto que la mayoría de la población cuenta con accesos vasculares permanente; y también presentaron una mayor proporción de complicaciones.

La tasa de mortalidad fue del 6.09%, lo que coincide con tasas reportadas en literatura de países en desarrollo, donde se estima una mortalidad del 4% en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* (Cong et al., 2019). ⁽⁶²⁾ La defunción se observó en pacientes con otras coinfecciones y resistencia a múltiples antibióticos, lo que indica que la complicación de otras condiciones puede agravar el pronóstico de los pacientes con *S. aureus*. En el estudio de Campbell et al. (2022), se describieron múltiples factores predictivos de mortalidad, como infecciones multifocales y neumonía necrosante, que también subrayan la necesidad de atención intensiva en estos casos. La edad de los paciente fallecidos fue en todos los casos menor a los 5 años, siendo en más de la mitad menores a 1 año. El factor de la edad ha sido identificado anteriormente, relacionando la edad menor a peor pronóstico. ⁽⁶⁶⁾

XVIII.- Conclusiones

1. **Prevalencia y distribución demográfica:** Se identificaron 150 cultivos con aislamiento positivo para *Staphylococcus aureus*, donde 98 (65.3%) de los casos correspondieron a pacientes masculinos, y un 48% de estos fueron adolescentes. Este hallazgo sugiere una posible predisposición demográfica en este grupo etario. La tendencia observada coincide con la literatura existente, lo que subraya la necesidad de llevar a cabo investigaciones adicionales en contextos geográficos variados para comprender mejor las variaciones en la colonización y el riesgo de bacteriemia asociados a esta bacteria.
2. **Correlación clínica y microbiológica:** Un porcentaje significativo del 21.33% de los aislamientos (N=32) careció de correlación clínica y microbiológica con los diagnósticos de infecciones. Entre estos, 22 aislamientos no tenían un diagnóstico infeccioso registrado. Esta situación resalta un desafío considerable en la gestión de infecciones, donde la desconexión entre los hallazgos microbiológicos y la

presentación clínica demanda un enfoque exhaustivo en la evaluación del estado del paciente.

3. **Resistencia antimicrobiana:** De las 115 muestras con correlación clínica se evidenció una alta resistencia a lincosamidas (69.7%) y macrólidos (43.5%), así como un 28.7% de resistencia a meticilina. La resistencia a quinolonas fue del 22.6% y a rifampicina del 20.9%. Estos porcentajes restringen las opciones terapéuticas de primera elección. Es relevante destacar que la resistencia global a vancomicina alcanzó un 1.33%, con un 64% de los aislamientos mostrando concentraciones mínimas inhibitorias superiores a 2.00 µg/mL, lo que sugiere un "vancomycin MIC creep" en algunas cepas. La alta proporción de aislamientos con CMI elevadas dentro del rango de susceptibilidad enfatiza la necesidad de un seguimiento continuo y la implementación de estrategias adecuadas en el uso de este antibiótico, debido a su relevancia clínica en el tratamiento de infecciones por *S. aureus*.
4. **Antibioterapia previa:** Un 73.33% de los pacientes había recibido tratamientos antibióticos en los tres meses anteriores al aislamiento de *S. aureus*, subrayando así el impacto de la antibioterapia previa en la resistencia antimicrobiana. Esta situación justifica la necesidad de una revisión minuciosa de la historia clínica de tratamientos antibióticos administrados, para monitorear la resistencia en este contexto.
5. **Resultados clínicos:** De los 115 aislamientos con correlación clínica y microbiológica, el 31.3% (36 pacientes) logró una curación completa, mientras que el 27.83% (32 pacientes) experimentó fallo terapéutico. Las complicaciones, como la cronificación de la infección y bacteriemia asociada a catéter vascular, fueron comunes, lo que destaca la naturaleza compleja de las infecciones por *S. aureus*, requiriendo de un enfoque proactivo en su tratamiento.
6. **Mortalidad y comorbilidades:** La tasa de mortalidad observada fue del 6.09%, alineándose con tasas reportadas en la literatura para países en desarrollo. Entre los pacientes fallecidos, muchos presentaban resistencia a múltiples antibióticos. También se identificaron 33 diagnósticos concomitantes en la población analizada, siendo los más frecuentes la enfermedad renal crónica (16.22%), quemaduras (6.08%) e hidrocefalia (6.08%). El número elevado de comorbilidades, especialmente en pacientes con condiciones crónicas subyacentes, sugiere que existe contribución a resultados adversos en el pronóstico clínico. La presencia de comorbilidades y diagnósticos complejos hace evidente la importancia de un enfoque intensivo y multidisciplinario en la atención de estos casos, con el fin de mejorar la supervivencia y reducir las complicaciones.
7. **Tratamiento dirigido:** En el seguimiento clínico, 99 de los 113 pacientes con datos disponibles recibieron tratamiento dirigido tras la recuperación microbiológica, siendo la vancomicina y el linezolid los antibióticos más utilizados. La elevada tasa de fallo terapéutico observada en pacientes sin tratamiento dirigido refuerza la importancia de iniciar un tratamiento basado en los resultados microbiológicos de manera oportuna y adecuada.

XIX.- Recomendaciones

1. Implementar un protocolo de tratamiento temprano y dirigido para las infecciones por *Staphylococcus aureus*, basado en el análisis microbiológico y la evaluación clínica exhaustiva del paciente. Esto implica:
 - **Diagnóstico rápido:** Optimizar los procesos de diagnóstico para obtener resultados microbiológicos con la mayor celeridad posible, por lo cual sugerimos contar siempre con medios de cultivo y transporte disponibles, priorizar la toma de cultivos a la llegada del paciente preferentemente previo al inicio del tratamiento, sin retrasar el mismo; y contar con un sistema automatizado de detección rápida microbiana y de perfil de resistencia.
 - **Tratamiento personalizado:** Establecer un sistema de prescripción de antibióticos adaptado a cada caso, teniendo en cuenta la sensibilidad del microorganismo, las resistencias en nuestro hospital, las comorbilidades del paciente y la gravedad de la infección. Esto debe incluir el uso de algoritmos de prescripción basados en la evidencia.
 - **Seguimiento estrecho:** Realizar un seguimiento clínico riguroso de los pacientes tratados, incluyendo la monitorización de la respuesta al tratamiento y la detección temprana de complicaciones.

2. Establecer un programa integral de gestión de antibióticos que incluya:
 - **Vigilancia activa de la resistencia:** Monitorear de forma continuada la sensibilidad antibiótica de *S. aureus* y reportar periódicamente los resultados a las autoridades sanitarias.
 - **Restricción del uso de vancomicina:** Implementar una restricción del uso de vancomicina a los casos estrictamente necesarios, reservándolo para pacientes con indicaciones acorde a guías internacionales, en infecciones graves y resistentes a otros antibióticos.
 - **Educación y formación:** Implementar programas de educación y formación dirigidos a todo el personal sanitario para promover la administración responsable de los antibióticos y el conocimiento actualizado sobre las guías de prescripción y resistencia antimicrobiana.

3. Intensificar el programa integral de prevención y control de infecciones basado en las mejores prácticas, conteniendo:
 - **Higiene de manos:** Fomentar y monitorear el correcto lavado de manos del personal sanitario y los pacientes.
 - **Control de la transmisión:** Establecer medidas para la prevención y control de la transmisión de *S. aureus*, incluyendo la limpieza y desinfección adecuada de las superficies, el uso de medidas de aislamiento en pacientes colonizados o infectados y la vigilancia epidemiológica activa.
 - **Educación del paciente:** Instruir a los pacientes sobre las medidas de prevención de infecciones, especialmente la importancia del lavado de manos y la higiene personal.
 - **Prevención de infección asociada a línea vascular:** Realizar escrutinio prequirúrgico de colonización por *Staphylococcus aureus* en los pacientes elegibles para colocación de dispositivos intravasculares permanentes. Monitorizar el cumplimiento de protocolos en la utilización y manejo de catéteres vasculares y otros dispositivos invasivos para minimizar el riesgo de bacteriemia asociada.

XX.- Bibliografia

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016 Aug 19;14(8):e1002533.
2. Lane N. The unseen world: reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning little animals'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Apr 19;370(1666):20140344.
3. Lyell A. Alexander Ogston, micrococci, and Joseph Lister. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Feb;20(2 Pt 1):302-10.
4. Rosenbach, AJ. *Mikro-Organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen.* Wiesbaden, J.F. Bergmann, 1884. p. 18
5. A brief history of staph [Internet]. *Proto Magazine.* Massachusetts General Hospital; 2006 [cited 2024 Jan 17]. Available from: <https://protomag.com/infectious-disease/a-brief-history-of-staph/>
6. Mandell GL. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 7a ed. Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
7. Gordon Y. C. Cheung, Justin S. Bae, and Michael Otto, Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. Taylor & Francis Group. *VIRULENCE.* 2021, VOL. 12, NO. 1, 547–569.
8. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacteria infections, including tuberculosis. World Health Organization (WHO). WHO/EMP/IAU/2012.12. Pages 15, 21-38.
9. Eric Sauvage, Frédéric Kerff, Mohammed Terrak, Juan A. Ayala, Paulette Charlier, The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis, *FEMS Microbiology Reviews*, Volume 32, Issue 2, March 2008, Pages 234–258.
10. Timothy J. Foster, Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects, *FEMS Microbiology Reviews*, Volume 41, Issue 3, May 2017, Pages 430–449.
11. Fergestad, M. E., Stamsås, G. A., Morales Angeles, D., Salehian, Z., Wasteson, Y., & Kjos, M. (2020). Penicillin-binding protein PBP2a provides variable levels of protection toward different β -lactams in *Staphylococcus aureus* RN4220. *MicrobiologyOpen*, 9(8), e1057.
12. Menna-Allah W. Shalaby, Eman M.E. Dokla, Rabah.A.T. Serya, Khaled A.M. Abouzid. Penicillin binding protein 2a: An overview and a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry.* (2019) 0223-5234
13. Petinaki E, Papagiannitsis C. Resistance of Staphylococci to Macrolides-Lincosamides- Streptogramins B (MLSB): Epidemiology and Mechanisms of Resistance [Internet]. *Staphylococcus Aureus.* IntechOpen; 2019.
14. Smieja M. (1998). Current indications for the use of clindamycin: A critical review. *The Canadian journal of infectious diseases = Journal canadien des maladies infectieuses*, 9(1), 22–28. <https://doi.org/10.1155/1998/538090>
15. Streptogramins, Editor(s): J.K. Aronson, *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition)*, Elsevier,2016,Page 499.
16. Golkar T, Zielinski M and Berghuis AM. (2018) Look and Outlook on Enzyme-Mediated Macrolide Resistance. *Front. Microbiol.* 9:1942
17. Chesneau O, Tsvetkova K, Courvalin P. Resistance phenotypes conferred by macrolide phosphotransferases. *FEMS Microbiology Letters.* 2007;269:317-322.
18. Goldstein, Beth P. Resistance to rifampicin: a review. *The Journal of Antibiotics.* 2014. 67. 625-630.

19. Dutertre, M., Martin-Blondel, G., & Marchou, B. (2017). Rifampicina. EMC - Tratado de Medicina, 21(2), 1–5.
20. Tanaka, M., Wang, T., Onodera, Y., Uchida, Y., & Sato, K. Mechanism of quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2000. 6(3), 131–139.
21. Weber, S. G., Gold, H. S., Hooper, D. C., Karchmer, A., & Carmeli, Y. Fluoroquinolones and the Risk for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Hospitalized Patients. *Emerging Infectious Diseases*, 2003. 9 (11), 1415-1422.
22. Timothy J. Foster, Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects, *FEMS Microbiology Reviews*, Volume 41, Issue 3, May 2017, Pages 430–449
23. McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med*. 2017 Jun 23;90(2):269-281.
24. Paulander W, Varming AN, Bojer MS, Friberg C, Bæk K, Ingmer H. The agr quorum sensing system in *Staphylococcus aureus* cells mediates death of sub-population. *BMC Res Notes*. 2018 Jul 24;11(1):503.
25. Sreejisha M, Shalini Shenoy Mulki, Suchitra Shenoy, Biranthabail Dhanashree, Chakrapani M, Gopalakrishna Bhat. Heterogeneous Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus* Infections in Diabetic and Non-Diabetic Patients – A Hospital-Based Comparative Study. *Infection and Drug Resistance* 2023;16 9–17.
26. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19;77(11):835-864.
27. AbdAlhafiz, A.I., Elleboudy, N.S., Aboshanab, K.M. et al. Phenotypic and genotypic characterization of linezolid resistance and the effect of antibiotic combinations on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2023. 22, 23.
28. Paula Marín Oliván, Susana Ferrando Monleón, José Rafael Bretón-Martínez, Andrés Piolatti Luna, Idoia Hernández Monleón, Cristina Fuertes Latasa, David Navarro Ortega, Javier Colomina Rodríguez. Prevalencia y factores de riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina en niños. *Rev Esp Quimioter* 2024;37(2): 170-175.
29. Germán Camacho Moreno, Luis Felipe Cortés C., Sandra Pabón R. Factores De Riesgo Para Infección Por *Staphylococcus Aureus* Metilino Resistente Comunitario En La Fundación Hospital De La Misericordia Entre 2011 A 2013. *Rev.Medica.Sanitas* 2014. 17 (3): 110-118.
30. Castañeda-Méndez Paulo F., Hernández-Juarez Diana, Muñoz-López Mónica, SotoRamírez Luis E. Frecuencia de infecciones por *S. aureus* en pacientes hospitalizados en un hospital privado de tercer nivel de la Ciudad de México. *Revista Médica MD*. 2018 9(4):317-321.
31. Informe anual 2023 Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS). Oficio No. CIAAS//2024.
32. Antimicrobial resistance. (s.f.). World Health Organization (WHO). [en línea] noviembre 2023. Fecha de acceso: 13 de febrero de 2024. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

33. Ponce de León, S. et. al. Programa Universitario de Investigación en Salud. Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México Reporte de los Hospitales de la Red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y Consumo de antibióticos. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Agosto 2018
34. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacteria infections, including tuberculosis. World Health Organization (WHO). WHO/EMP/IAU/2012.12. Pages 15, 21-38.
35. Hilary Humphreys, Fidelma Fitzpatrick, Brian J. Harvey, Gender Differences in Rates of Carriage and Bloodstream Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Are They Real, Do They Matter and Why?, Clinical Infectious Diseases, Volume 61, Issue 11, 1 December 2015, Pages 1708–1714.
36. Miranda-Navales MG, Flores-Moreno K, López-Vidal Y, Rodríguez-Álvarez M, Solórzano-Santos F, Soto-Hernández JL, Ponce de León-Rosales S. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. Salud Publica Mex. 2020;62:42-49.
37. Universidad Nacional Autónoma de México, Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA). Resistencia antimicrobiana en México 2017 a 2023. Reporte de los hospitales de la Red PUCRA: Resistencia antimicrobiana y consumo de antibióticos. Ciudad de México, octubre 2024.
38. Miranda-Navales, María. (2011). Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* in Mexico. 68. 262-270.
39. Rivera JO, Ho H, Domínguez DC, Tyroch AH, Antony S, Norte A, et al. Study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the U.S./Mexico border. Travel Med Infect Dis [Internet]. 2009;7(1):30–4.
40. Lewis MT, Gales AC, Sader HS, Pfaller MA, Jones RN. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from Latin American patients with diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998). Diagn Microbiol Infect Dis 2000;37(1):63e74.
41. La Vecchia A, Ippolito G, Taccani V, Gatti E, Bono P, Bettocchi S, et al. Correction: Epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* in children in a tertiary care pediatric hospital in Milan, Italy, 2017-2021. Ital J Pediatr [Internet]. 2022;48(1):134.
42. Arikian K, Karadag-Oncel E, Aycan AE, Yuksekkaya S, Sancak B, Ceyhan M. Epidemiologic and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* strains isolated from hospitalized pediatric patients. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(11):1002–6.
43. Aguilar GR, Swetschinski LR, Weaver ND, Ikuta KS, Mestrovic T, Gray AP, et al. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. Lancet Reg Health Am [Internet]. 2023;25(100561):100561.
44. Seas C, Garcia C, Salles MJ, Labarca J, Luna C, Alvarez-Moreno C, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2018;73(1):212–22.
45. Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Panesso D, Ibarra G, Rios R, Munita JM, Salles MJ, Alvarez-Moreno C, Labarca J, Garcia C, Luna CM, Mejia-Villatoro C, Zurita J, GuzmanBlanco M, Rodriguez-Noriega E, Narechania A, Rojas LJ, Planet PJ, Weinstock GM, Gotuzzo E, Seas C. 2017. A prospective cohort multicenter study of molecular epidemiology and phylogenomics of *Staphylococcus aureus* bacteremia in nine Latin American countries. Antimicrob Agents Chemother 61:e00816-17.
46. Aguilar-Gómez NE, Merida-Vieyra J, Isunza-Alonso OD, Morales-Pirela MG, Colín-Martínez O, Juárez-Benítez EJ, García de la Puente S and Aquino-Andrade A (2022) Surveillance of

- osteoarticular infections caused by *Staphylococcus aureus* in a paediatric hospital in Mexico City. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*
47. Herrero Díaz A, López Berrio S, Rodríguez Villavicencio K, Paz Treto JL, Cárdenas López L. Resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* aislado en cultivos del laboratorio de Microbiología, Hospital Mártires del 9 de abril. *Colum med.*[Internet]. 2024 [citado: Fecha de acceso]; Vol3: e165.
 48. Susceptibilidad a meticilina y vancomicina en *Staphylococcus aureus* aislados de hemocultivos. *Kasmera*, vol. 48, núm. 1, e48128122019, 2020. Universidad del Zulia. Venezuela
 49. Campbell AJ, Al Yazidi LS, Phuong LK, Leung C, Best EJ, Webb RH, et al. Pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremia: Clinical spectrum and predictors of poor outcome. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022;74(4):604–13. Australia
 50. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2023. Stockholm: ECDC; 2024.
 51. Buonsenso, D.; Giaimo, M.; Pata, D.; Rizzi, A.; Fiori, B.; Spanu, T.; Ruggiero, A.; Attinà, G.; Piastra, M.; Genovese, O.; et al. Retrospective Study on *Staphylococcus aureus* Resistance Profile and Antibiotic Use in a Pediatric Population. *Antibiotics* 2023, 12, 1378. Italia
 52. Linz, M.S.; Mattappallil, A.; Finkel, D.; Parker, D. Clinical Impact of *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Antibiotics* 2023, 12, 557.
 53. Navarro, Moisés; Bolado, Enrique; Castellón, Lucía; Moreno, Griselda; Escobar, Román; López, Luis; Ruiz, Eduardo; Robles, Ramón. METHICILLIN-RESISTANT *Staphylococcus aureus* IN HOSPITALS FROM HERMOSILLO, SONORA. *Biotecnica / XVI* (2): 3-7 (2014)
 54. Ortíz-Gil MÁ, Velazquez-Meza ME, Echániz-Aviles G, Mora-Domínguez JP, Carnalla-Barajas MN, Mendiola Del Moral EL. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in a hospital in Southern Mexico. *Salud Publica Mex.* 2020;62:186-191.
 55. Ciapponi A, Bardach A, Sandoval MM, Palermo MC, Navarro E, Espinal C, et al. Systematic review and meta-analysis of deaths attributable to antimicrobial resistance, Latin America. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2023;29(11).
 56. Echániz-Aviles G, Velázquez-Meza ME, Aires-de-Sousa M, Morfín-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Carnalla-Barajas N, et al. Molecular characterisation of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone in a Mexican hospital (1999–2003). *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2006;12(1):22–8.
 57. Shariati, A., Dadashi, M., Moghadam, M.T. et al. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 10, 12689 (2020).
 58. Jacob, J. T. & DiazGranados, C. A. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 17, e93–e100 (2013).
 59. Van Hal, S., Lodise, T. P. & Paterson, D. L. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 54, 755–771 (2012).
 60. Kim, T. et al. Clinical and microbiological factors associated with early patient mortality from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Kor. J. Internal Med.* 34, 184 (2019).
 61. Gardete, S. & Tomasz, A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Investig.* 124, 2836–2840 (2014).
 62. Cong Y, Yang S, Rao X. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features. *J Adv Res.* 2019 Oct 12; 21:169-176.

63. Cassat JE, Thomsen I. *Staphylococcus aureus* infections in children. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2021;34(5):510–8.
64. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):285-92.
65. Kalu IC, Kao CM, Fritz SA. Management and Prevention of *Staphylococcus aureus* Infections in Children. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2022;36(1):73–100
66. McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC, et al. Epidemiology and Mortality of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Australian and New Zealand Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(10):979–986.
67. Camacho-Cruz J, Gutiérrez IF, Brand-López K, Sosa-Rodríguez YA, Vásquez-Hoyos P, Gómez-Cortés LC, Romero-Higuera LN, Rojas-Rojas DP, Ortiz-Mendez CA, Camacho-Moreno G, Wilches-Cuadros MA, Hernandez-Vargas JC, Velandia-Páez JP, Mancera-Gutiérrez LA, Palacios-Ariza MA, Beltrán-Higuera SJ. Differences Between Methicillin-susceptible Versus Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Pediatrics: Multicenter Cohort Study Conducted in Bogotá, Colombia, 2014-2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Jan 1;41(1):12-19.
68. Foster Cortney , Bagdure Dayanand , Custer Jason , Holloway Adrian , Rycus Peter , Day Jenni , Bhutta Adnan. Outcomes of Pediatric Patients With Sepsis Related to *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections Requiring Extracorporeal Life Support: An ELSO Database Study. *Frontiers in Pediatrics*. 9, 2021.2296-2360.
69. Crandall H, Kapusta A, Killpack J, Heyrend C, Nilsson K, Dickey M, et al. (2020) Clinical and molecular epidemiology of invasive *Staphylococcus aureus* infection in Utah children; continued dominance of MSSA over MRSA. *PLoS ONE* 15(9): e0238991.

XXI.- Anexos

XXI.I.- Dictamen de autorización de protocolo

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1302.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCÍA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 045

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022

FECHA Jueves, 07 de noviembre de 2024

Doctor (a) José Ecil Santos Hernández

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Perfil de resistencia antibiótica de las infecciones causadas por Staphylococcus aureus en pacientes pediátricos hospitalizados de una unidad de tercer nivel** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2024-1302-063

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Médico (a) Carlos Francisco Moreno Valencia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302



XXI.III.- Hoja de recolección de datos

		Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Médico Nacional de Occidente Hospital de Pediatría INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA			
		<i>Herramienta de recolección de datos para proyecto de investigación:</i> "Perfil de resistencia antibiótica de las infecciones causadas por <i>Staphylococcus aureus</i> en pacientes pediátricos hospitalizados de una unidad de tercer nivel"			
ID del paciente:					
Fecha de aislamiento:					
Servicio de origen del paciente:					
Edad:					
Sexo:					
Diagnóstico de base:					
Diagnóstico infectológico:					
Sitio anatómico del aislamiento:		Patrón de resistencia:			
	Hemocultivo central				Metilina
	Hemocultivo periférico				Macrólidos
	Hemocultivo de catéter Mahurkar				Lincosamidas
	Lavado bronquial				Quinolonas
	Espujo				Rifampicina
	Aspirado bronquial				Vancomicina
	Líquido cefalorraquídeo				Linezolid
	Líquido peritoneal				
	Secreción de herida				
	Absceso				
	Hueso				
	Tejido blando				
	Piel				
Tratamiento recibido:					
Tiempo recibido de antibiótico:					
Desenlace:					
	Curación				
	Falla terapéutica				
	Muerte				

XXI.IV.- Carta de dispensa de consentimiento



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

XVIII.- Carta de dispensa del consentimiento

Guadalajara, Jalisco. Agosto de 2024

**SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE, UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA**, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "**Perfil de resistencia antibiótica de las infecciones causadas por Staphylococcus aureus en pacientes pediátricos hospitalizados de una unidad de tercer nivel**". es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

Fecha de aislamiento, servicio de origen, edad, sexo, diagnóstico de base e infectológico, sitio anatómico del aislamiento, patrón de resistencia, tratamiento recibido, tiempo recibido y desenlace.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar sólo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "**Perfil de resistencia antibiótica de las infecciones causadas por Staphylococcus aureus en pacientes pediátricos hospitalizados de una unidad de tercer nivel**". cuyo propósito es producto **PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA.**

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente:

Dr. José Ecil Santos Hernández

Categoría contractual: Profesor del Curso de Especialización en Infectología pediátrica y médico adscrito del servicio de Infectología pediátrica en CMNO.

Investigador Responsable