



Casa abierta al tiempo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO.

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD  
LICENCIATURA EN MEDICINA.

INFORME DE ACTIVIDADES DEL SERVICIO SOCIAL.

TIPIFICACIÓN MOLECULAR DE CEPAS DE *Staphylococcus aureus* AISLADAS  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE HOSPITALES DE LA CIUDAD DE MÉXICO.

ALUMNO: JUAN ANTONIO GUZMÁN SALGADO.  
MATRÍCULA: 2172031688

ASESOR INTERNO: DR. JAIME AMADEO BUSTOS MARTÍNEZ

FIRMA:

ASESOR INTERNO: DRA. ANAÍD BUSTOS HAMDAN

FIRMA:

LUGAR DE REALIZACIÓN: LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA Y BIOLOGÍA  
MOLECULAR DEL DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD, EN LA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO.

FECHA DE INICIO Y TERMINACIÓN: 01/02/2023 A 31/01/2024

## ÍNDICE

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	1
CLASIFICACIÓN DE <i>S. aureus</i> .....	1
ESPECTRO CLÍNICO.....	2
EPIDEMIOLOGÍA.....	4
CEPAS PANDÉMICAS.....	5
ESTRUCTURA DE <i>S. aureus</i> .....	7
RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.....	8
TIPIFICACIÓN MOLECULAR DE <i>S. aureus</i> .....	9
ELECTROFORESIS EN GEL DE CAMPOS PULSADOS (PFGE).....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	11
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
OBJETIVO GENERAL.....	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
IDENTIFICACIÓN BIOQUÍMICA DE CEPAS DE <i>S. aureus</i> .....	13
ACTIVIDADES REALIZADAS.....	15
METAS ALCANZADAS.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	23
CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE EL SERVICIO SOCIAL.....	24
RECOMENDACIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27
ANEXOS.....	33

## RESUMEN

Existe una colonización de *Staphylococcus aureus* en personas que no tienen ningún factor de riesgo y son jóvenes, tanto a nivel hospitalario como a nivel de comunidad. Actualmente, existen cepas de *S.aureus* comunitarias a nivel hospital que están aumentando la colonización e infecciones en población infantil. El objetivo de este estudio es identificar y tipificar las cepas de *Staphylococcus aureus* que se encuentran en población pediátrica de 28 días a los 6 años del Hospital Pediátrico de Iztapalapa en la Ciudad de México. Este estudio, se realizó a través de una identificación molecular de las cepas aisladas de exudados nasales y faríngeos de niños que se encuentren en la consulta u hospitalizados. Actualmente, no existen datos concretos sobre la epidemiología de esta bacteria en la población infantil de la Ciudad de México, por lo tanto, es importante realizar un estudio epidemiológico para identificar las cepas prevalentes en este grupo de edad para poder establecer medidas preventivas y de control.

## INTRODUCCIÓN

*Staphylococcus aureus*, son cocos Gram positivos, anaerobios facultativos, es un tipo de bacteria con diferentes factores de virulencia los cuales constituyen un pilar importante para su prevalencia y resistencia a diferentes antibióticos, generando infecciones desde leves a graves <sup>1</sup>.

### CLASIFICACIÓN DE *S. aureus*.

Se sabe que existen diferentes tipos de *S. aureus*, dentro de los cuales se encuentran *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) y *S. aureus* sensibles a meticilina (MSSA). MRSA se ha relacionado con una mortalidad a nivel mundial del 0.7% y 1.4% e incluso alcanzando una mortalidad del 40% en infecciones graves <sup>1</sup>.

En las investigaciones realizadas a nivel mundial, se tienen registrados diferentes tipos de clonas de MRSA, se habla que existen dos grandes categorías las cuales corresponden a nivel hospitalario denominado *S. aureus* resistente a meticilina asociado a hospital (HA-MRSA), y *S. aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad (CA-MRSA). Estos tipos a su vez tienen diferentes subtipos de acuerdo con sus diferentes características de colonización y genes que codifican sus distintas proteínas que les confieren estructura, resistencia y virulencia. Las cepas MRSA, cuentan con un tipo de elemento genético móvil denominado: cassette cromosomal estafilocócico (SCC*mec*), el cual permite clasificar a las cepas en hospitalarias y comunitarias. Actualmente existen 12 tipos de SCC*mec*, en donde CA-MRSA presenta principalmente SCC*mec* tipo IV, V y generalmente presentan la leucocidina de Pantón Valentine (LPV), por otro lado, HA-MRSA presenta SCC*mec*

tipo I, II, III, y generalmente no presentan PVL, estos tipos de casetes se han reportado con tendencia a la baja en comparación con el aumento de los tipos IV y V<sup>2</sup>.

## **ESPECTRO CLÍNICO.**

Las infecciones nosocomiales, representan un gran problema a nivel mundial. Los estafilococos son un gran problema a nivel hospitalario y en los últimos años también a nivel comunitario. Se sabe que *S. aureus* es un agente capaz de causar infecciones después de una cirugía, además, constituye un agente muy frecuente en neumonías asociadas a cuidados de la salud. Es por esto, por lo que se ha establecido como una bacteria que tiene relevancia epidemiológica, encontrándose en cuarto lugar de mortalidad en hospitales pediátricos de la ciudad de México, esto tiene que ver con factores que propician su colonización y propagación como, por ejemplo, el mal uso de antibióticos de amplio espectro y el aumento de métodos invasivos ante la atención médica de los pacientes<sup>3</sup>.

El periodo de incubación en los seres humanos es muy variado y va desde los 4-10 días aproximadamente dado que su colonización puede ser asintomática y desencadenar problemas clínicos varios meses después<sup>3</sup>.

Actualmente, se sabe que tiene un espectro clínico muy amplio, desde infecciones locales hasta infecciones sistémicas que pueden comprometer la vida de los pacientes. Con base en los estudios observados, se han reportado que las infecciones más frecuentes hasta en un 96% son las de tejidos blandos ya sea adquiridas en la comunidad u hospitalarias. Por otro lado, existen infecciones más complejas como son las infecciones musculoesqueléticas, osteomielitis, artritis séptica y piomiositis e incluso sistémicas como neumonía, sepsis, endocarditis y el síndrome de choque tóxico<sup>3</sup>.

Algunos estudios han investigado las características clínicas relacionadas a MRSA o MSSA por lo que se ha observado que las infecciones causadas por MRSA tienen una respuesta inflamatoria más pronunciada que compromete a los pacientes sin tener diferencias significativas respecto a la edad o género<sup>3</sup>.

El espectro clínico que pueden presentar las infecciones por MRSA varía en su capacidad intrínseca de provocar infecciones, las cepas CA-MRSA presentan un cuadro clínico similar a MSSA, en donde origina principalmente infecciones de la piel y tejidos blandos como por ejemplo celulitis, forunculosis, abscesos en cuello, linfadenitis cervical, infecciones orbitarias y periorbitarias etc. Por otro lado, la cepa HA-MRSA, presenta un cuadro clínico más grave de neumonías y sepsis principalmente. Las infecciones de CA-MRSA suelen ser más leves, pero en ocasiones pueden ser más complicadas como originar empiema, bacteriemia, piomiositis, sepsis, osteomielitis, fascitis necrotizante, tromboflebitis, púrpura fulminante, síndrome Waterhouse - Friderichsen artritis y neumonía necrotizante, las cuales tiene que ver con el tipo de genes de virulencia y la susceptibilidad del paciente para producirse un compromiso importante del paciente. La neumonía necrotizante se encuentra asociada a cepas de CA-MRSA, la cual es producto de la Leucotoxina de Panton Valentine (PVL), esta toxina se encuentra más

frecuentemente en niños y jóvenes donde presenta un cuadro clínico con fiebre alta, hemoptisis, hipertensión y leucocitosis, así como un infiltrado alveolar difuso a nivel pulmonar. Por lo tanto, los componentes genéticos que tienden a aumentar la virulencia de *S. aureus*, corresponden al sistema Agr muy activos y PVL, los cuales tienen un papel fundamental en la severidad de las infecciones <sup>2</sup>.

Cepas MRSA causan amplia gama de infecciones como se ha mencionado, las cepas de HA-MRSA constituyen unas cepas que suelen presentarse en pacientes con factores de riesgo importantes como son pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), de hospitalización prolongada y amplia exposición a antibióticos. La colonización asintomática con cepas MRSA constituye un factor crucial para presentar un aumento de riesgo relativo de infección, desde un 13% en comparación con aquellos no están colonizados a su ingreso hospitalario y comparando con los que se encuentran colonizados con cepas MSSA desde un 9.5% <sup>2,3</sup>.

Las infecciones por *S. aureus* son muy frecuentes en la población infantil, dentro de estos padecimientos, los más comunes son infección de tejidos blandos y piel. El 90% del compromiso de la piel se debe a cepas CA-MRSA, las cuales tienden a generar fístulas, forúnculos o pequeños abscesos que en muchos de los casos necesitan drenaje y antibioticoterapia. Otro de los padecimientos más comunes que suelen presentar la población pediátrica corresponde a neumonía, en donde puede ser una neumonía necrotizante, con empiema o con absceso pulmonar las cuales comprometen la vida del paciente desencadenando complicaciones a corto, mediano y largo plazo. Por otra parte, la artritis séptica y osteomielitis son infecciones músculo esqueléticas importantes, representan infecciones invasivas más comunes en niños asociadas a MRSA. La artritis séptica se ha presentado con mayor frecuencia en bebés y niños pequeños, afectando principalmente rodillas y cadera por lo que tienden a presentar una marcha antiálgica por afectación ósea y articular <sup>2,3</sup>.

La sepsis y síndrome de choque tóxico son padecimientos que se pueden originar tanto con cepas MRSA como con cepas MSSA, esto se debe a múltiples factores de virulencia y toxinas como por ejemplo la toxina del síndrome de shock tóxico-1 (TSST-1). Actualmente se ha reportado un aumento de su incidencia en niños infectados por cepas MRSA.

Por otro lado, existen infecciones menos comunes que se relacionan con cepas MRSA en población pediátrica, dentro de estos padecimientos se encuentra la endocarditis, rara en este grupo de edad, a pesar de esto se han reportado como causa *S. aureus* y en especial las cepas MRSA. Otro padecimiento de este tipo corresponde a las infecciones del sistema nervioso central (SNC), que pueden presentar infección de meninges hasta afectación al parénquima cerebral <sup>4</sup>.

La infección por *S. aureus*, es una causa frecuente de bacteriemia adquirida principalmente a nivel hospitalario y en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Las infecciones nosocomiales representan hasta un 27%, asociadas a la atención de la salud en un 18% y adquiridas en la comunidad en un 56%. Dentro del periodo

neonatal, existe mayor riesgo de presentar bacteriemia. Por otra parte, las infecciones endovasculares, óseas y articulares se presentan con mayor frecuencia en niños de mayor edad <sup>4</sup>.

Las infecciones ocasionadas por *S. aureus* sigue siendo de gran importancia en población pediátrica y en especial en aquellos que presentan factores de riesgo desencadenados por condiciones de salud como son los dispositivos invasivos los cuales pueden ser el foco principal que condicionan a que se presente bacteriemia, infecciones articulares e incluso pulmonares <sup>5</sup>.

Por último, entendemos que existen cepas de MRSA con similitudes, pero a su vez con características particulares que condicionan su colonización, infección y virulencia. CA-MRSA carece de factores de riesgo en comparación con HA-MRSA los cuales tienden a presentarse cuando existen ciertos factores de riesgo como procedimiento invasivo, cateterismo, tubos endotraqueales, sondas urinarias, hospitalización prolongada, ingreso en UCI, hogar de ancianos, explosión a antibióticos, cirugía y hemodiálisis. A pesar de sus grandes diferencias, se tienen reportes de la coexistencia a nivel hospitalario de los dos tipos cepas, existen estudios en donde se reporta aumento de la prevalencia de CA-MRSA a nivel hospitalario en comparación con HA-MRSA <sup>6,7</sup>.

La coexistencia de diferentes cepas de MRSA a nivel hospitalario y comunitario, tienden a generar mayor compromiso a nivel pediátrico a pesar de no tener ningún factor de riesgo, se ha observado que se presentan de forma común, por lo que resulta importante dilucidar cuales son los tipos de factores de riesgo que predisponen a la colonización de esta bacteria.

Existen análisis matemáticos que predicen la coexistencia de HA-MRSA y CA-MRSA, especialmente en países desarrollados. Con base en los nuevos estudios, se sabe que existen factores que pueden contribuir a la coexistencia de ambos MRSA, por ejemplo, la exposición a antibióticos o centros de atención médica, la interacción de trabajadores de la salud con personas de la comunidad lo cual contribuye a la propagación de esta bacteria <sup>8</sup>.

## **EPIDEMIOLOGÍA.**

A nivel mundial, se sabe que hasta un tercio de la población se encuentra colonizada por *S. aureus*, lo que confiere una causa muy importante de infecciones en las diferentes etapas de la vida. *S. aureus* representa un agente con alta tasa de prevalencia ya sea a nivel hospitalario o comunitario. Dentro de los tipos que se encuentran principalmente son las cepas MSSA, uno de los principales agentes encontrados en comunidades y en sujetos sanos y las cepas MRSA, que se han encontrado mayormente a nivel hospitalario.

Actualmente se ha reportado una prevalencia de MRSA hasta en un 40% a nivel mundial. En Latinoamérica puede variar y alcanzar hasta un 80%. En México, la prevalencia de MRSA se reporta en un 57% por lo que ha presentado datos al alza en estos últimos años <sup>3,9</sup>.

En la actualidad se ha reportado al alza en el número de casos a nivel de comunitario con cepas de MRSA, se ha reportado un aumento de MRSA adquiridos en la comunidad en población pediátrica, por lo tanto, es fundamental obtener el conocimiento sobre sus características, tipo y factores de virulencia que puedan estar implicaciones en su resistencia. Por lo que es crucial el diagnóstico y tratamiento oportuno a nivel pediátrico con la finalidad de evitar mayor morbimortalidad <sup>3</sup>.

## **CEPAS PANDÉMICAS.**

La propagación de MRSA, ha sido una carrera importante desde sus inicios en 1960 y constituye un agente nosocomial de relevancia para la actualidad. Existen diferentes clonas epidémicas detectadas en diferentes regiones del mundo, las cuales se distribuyen de forma intra y extrahospitalaria. Las clonas epidémicas principales son seis: la ibérica, brasileña, húngara, Nueva York/Japón, pediátrica y la cepa Epidémica Meticilina Resistente *S. aureus* - 16 (EMRSA-16)<sup>10,11</sup>. La clona identificada por primera vez surge en España y corresponde a la ibérica, la brasileña en hospitales de Brasil, la clona pediátrica en Portugal, Polonia, Francia, la clona Nueva York/Japón con predominancia en Estados Unidos de América y la clona MRSA en hospitales Reino Unido, Grecia, Canadá y México <sup>10</sup>.

México presenta diferentes clonas de HA-MRSA, por ejemplo, la MRSA aislada en el centro del país en 1997, la New York/ Japón en 2001, la pediátrica aislada en 2004 en el centro del país y la ibérica la cual apareció en 2009. Por otro lado, del tipo CA-MRSA se han encontrado clones principalmente la USA300 en 2008 en el norte del país <sup>10</sup>.

Actualmente existen estudios epidemiológicos moleculares que identifican a las clonas MRSA de forma eficaz, dado que en nuestro país no hay un sistema de vigilancia epidemiológico, bien estructurado que pueda brindar información sobre las cepas MRSA encontradas en poblaciones de diferentes edades y si corresponden a cepas intrahospitalarias o comunitarias. Por lo que es fundamental realizar estudios que ayuden a identificar y conocer el tipo de cepa de MRSA en la población <sup>10</sup>.

Con base en reportes epidemiológicos, se sabe que CA-MRSA presenta principalmente dos tipos de clonas denominados USA 400 y USA300. Actualmente USA300 ha desplazado a la cepa USA400. Estos tipos de cepas presentan la habilidad de causar enfermedades en población sana y joven, lo que sugiere que han mejorado sus capacidades de evitar a la respuesta inmune innata, volviéndose más patógenas que las cepas HA-MRSA <sup>10</sup>.

Los primeros casos originados por CA-MRSA ocurrieron a inicios de 1990 en Australia, la primera cepa encontrada fue la USA 400 en individuos sin exposición

hospitalaria y sin terapia con antibióticos. En ese mismo año en Chicago, se reportaron infecciones en población pediátrica sin ningún factor de riesgo y al siguiente año ya se tenían niños con neumonía desencadenada por la cepa USA 400. Se sabe que la cepa más presente a nivel hospitalario es la cepa USA 100 la cual pertenece al tipo HA-MRSA, pero ahora se encuentra en coexistencia con la USA300 del tipo CA-MRSA <sup>2</sup>.

Como se mencionó anteriormente, CA-MRSA surgió a finales de los años 1990, en donde se reportaron casos con infecciones de piel y tejidos blandos en población sana y joven sin ninguna exposición a hospitales, quedando una interrogante sobre cuál es el factor que propicia la aparición de este tipo de infecciones en esta población y además de que se le considera una cepa más virulenta que puede producir desde infecciones leves a complicadas que ponen en peligro la vida de los pacientes <sup>2</sup>.

En México, se han realizado estudios en diferentes hospitales, por ejemplo, el Hospital de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde, en donde se realizaron estudios para aislar *S. aureus* en un periodo de 1999 a 2003, aislado 839 cepas de MRSA tanto en adultos como en población pediátrica y encontrándose con alta prevalencia a la clona Nueva York/Japón. Otros de los estudios que se han reportado es el realizado en el Instituto Nacional de Cardiología, Dr. Ignacio Chávez, de la Ciudad de México (CDMX), en donde se aisló la clona New York/Japón, encontrándose hasta en un 50% de los aislados. Por otro lado, en el norte de México se encontró en diferentes hospitales de Monterrey, Nuevo León la misma clona del MRSA. Un importante estudio realizado durante 14 años en el Hospital Pediátrico de tercer nivel de CDMX reportó que 38% de los aislados en hemocultivo eran MRSA, con una frecuencia de infecciones hasta en un 52% atribuidas a MRSA <sup>10</sup>.

En base a los diferentes estudios realizados en diferentes hospitales de México, se puede decir que la clona más predominante es la New York/Japón, la cual en los últimos años se ha propagado enormemente y provocados brotes importantes que pueden ir desplazando a otros clones, por lo que a futuro podría ser la principal clona del MRSA <sup>15</sup>. En un estudio realizado en 100 pacientes de CDMX, en 24 pacientes se aisló MRSA y en 76 pacientes MSSA. Las comorbilidades que presentaron estos pacientes fueron principalmente oncológicas, neuropáticas y nefrológicas hasta en un 16%, observándose una tendencia a infección de HA-MRSA hasta en un 87 % respecto al 13% de CA-MRSA <sup>9,10</sup>.

En otro estudio realizado en una universidad de CDMX en 2013, se realizó muestreo de escuelas y fábricas en población sana en donde se encontró una cepa de MRSA diferente a la mencionada anteriormente, las clonas encontradas fueron la USA 300 y la USA 100, por lo que corresponde al primer estudio que demuestra la existencia de cepas CA-MRSA en esta población, lo que podría suponer que este tipo de cepas MRSA podría tener un incremento a futuro en población sana sin factores de riesgo. Con base en lo mencionado, es importante realizar un estudio epidemiológico más exhaustivo para identificar factores de riesgo que puedan favorecer este incremento de cepas CA-MRSA <sup>9,10</sup>.

## **ESTRUCTURA DE *S. aureus*.**

Dentro de la estructura de *S. aureus*, existen componentes claves para desencadenar la resistencia a los antibióticos y evadir el sistema inmune. En la actualidad, se conocen aproximadamente once serotipos de cápsulas que contienen un gran número de proteínas de superficie, las cuales desencadenan la activación del sistema inmune, por ejemplo, la proteína A puede activar el sistema inmune innato y adquirido, por lo que está relacionada con la patogenia en la neumonía <sup>3</sup>.

Existen diferentes factores que favorecen la virulencia, como son la formación de biofilms y liberación de toxinas. Otro de los componentes que tiene un rol importante son las hemolisinas, nucleasas, hialuronidasas las cuales pueden deteriorar los tejidos <sup>3</sup>.

Algunos factores de virulencia más relevantes a mencionar son los superantígenos toxina pirogénicos (toxina 1 del síndrome de shock tóxico y la leucocidina de Pantón-Valentine <sup>3</sup>.

### **SCC*mec***

La resistencia a metilina, está generada por el gen *mecA* adquirido por una transferencia horizontal del elemento genético SCC*mec*. El gen *mecA*, el cual genera aumento de virulencia al causar principalmente resistencia a antibióticos de metilina y otros antibióticos Beta-Lactámicos. Este gen codifica diferentes proteínas de unión a penicilina 2a (PBP2a), las cuales forman peptidoglicano y confieren una pared celular más estructurada y resistente. La PBP2a, tiene baja afinidad por antibióticos Beta-Lactámicos, lo que confiere resistencia a este tipo de antibióticos que actúan principalmente en el último paso de la formación del peptidoglicano. Existe una capacidad bacteriana importante ante el estrés inducido por antibióticos, la cual consiste en aumento de velocidad de PB2Pa, teniendo poca afinidad por unirse a antibióticos Beta-Lactámicos, por lo tanto, esta tiene la función de transpeptidasas de la biosíntesis de peptidoglicano <sup>12,13</sup>.

A principios de la década de 1960, *S. aureus* adquiere el casete cromosómico estafilocócico *mec* (SCC*mec*), que contiene el gen *mecA* y se encuentra ubicado en regiones cromosómicas, el cual está constituido por elementos genéticos móviles principales como *ccrA* y *ccrB*.

Actualmente se han encontrado doce tipos de SCC*mec* (I-XII). Los tipos I, II y III son SCC*mec* grandes, encontrándose principalmente en las cepas de *S. aureus* metilina resistentes adquiridas en el hospital (HA-MRSA) y los tipos IV y V son SCC*mec* más pequeños, los cuales se encuentran en cepas *S. aureus* metilina resistentes adquiridos en la comunidad (CA-MRSA), como las cepas USA 300 y USA 400. Las variantes del complejo SCC*mec* son de diferentes clases como el tipo A, B, C, D y E. Los cinco tipos de SCC*mec* comparten características importantes como contener al gen *mec* y el gen *ccr*, estos elementos génicos se encuentran flanqueados por secuencias de nucleótidos <sup>12,13</sup>.

## RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.

La resistencia a múltiples fármacos (RMF), es un fenómeno frecuente de *S. aureus*. Se puede clasificar en RMF primario, secundario y clínica. Como se ha observado, *S. aureus* ha desarrollado múltiples mecanismos RMF los cuales tienen que ver en gran parte por el tipo de gen que adquieren y estos a su vez generan diferentes proteínas y enzimas capaces de generar resistencia y evasión de concentraciones de fármacos <sup>14</sup>.

Existen múltiples vías por las cuales se ha generado resistencia a antibióticos. *S. aureus* ha desarrollado y adquirido genes específicos para cada familia de antibióticos. Dentro de los genes más relevantes de resistencia tenemos el gen *mecA*, el cual se transfiere de forma horizontal a otros tipos de *S. aureus* y le confiere resistencia principalmente a Beta-Lactámicos excepto a Ceftarolina y Ceftobiprol<sup>14</sup>.

La resistencia a vancomicina fue observada por primera vez en Michigan, Estados Unidos en 2002, se identificó un gen llamado gen *van* del cual se tiene diferentes tipos como van A, B, D, F, I, M, C, E, G, L y N los cuales confieren resistencia importante a esta clase de antibiótico <sup>14</sup>.

Otro tipo de resistencia antibiótica corresponde a las tetraciclinas, mediante la salida activa de antibiótico a través de proteínas de superficie facilitadores, principales codificadas por genes *tet* e inactivación enzimática del fármaco. Existen múltiples resistencias codificadas por el gen *tet*. Los genes más implicados en esta resistencia son el tipo *tetK*, *tetL*, *tetM* y *tetO* <sup>14</sup>.

Se han descubierto tres tipos de familias enzimáticas, dentro de las cuales se encuentran aminoglucósidos fosfotransferasas, acetiltransferasas de aminoglucósidos y nucleotidil transferasas las cuales confieren resistencia a macrólidos, principalmente por modificaciones enzimáticas del grupo amino o hidroxilo <sup>14</sup>.

Por otra parte, la resistencia antimicrobiana es mediada por Betalactamasas y el gen *mecA*, el cual se adquiere de forma horizontal y favorece a la resistencia antimicrobiana de forma específica contra la meticilina. Algunas cepas de *S. aureus* son multirresistentes a eritromicina, tetraciclina, espectinomicina y otros más. Otro gen que confiere dicha resistencia son los genes *van* los cuales se adquiere por plásmidos y confieren resistencia a la vancomicina <sup>11</sup>.

En la actualidad, las cepas de *S. aureus* han desarrollado resistencia a la vancomicina por diferentes mecanismos, uno de los más importantes es el engrosamiento de la pared celular, por lo que al estar en contacto bacteria y medicamento, estos tienden a disminuir su disponibilidad del fármaco para su penetración. En el caso de la penicilina, algunos plásmidos R, codifican enzimas penicilinasas las cuales tienden a romper el anillo Beta-lactámico y por tanto generar

resistencias. *S. aureus* ha desarrollado resistencia a fluoroquinolonas por expresar bombas de eflujo denominadas Nor A <sup>12,13</sup>.

## **TIPIFICACIÓN MOLECULAR DE *S. aureus*.**

Existen diferentes técnicas moleculares que nos ayudan a tipificar las cepas de *S. aureus* como son las siguientes.

### GEN *mecA*

Actualmente, existen métodos particulares para la detección de cepas MRSA, desde la prueba de sensibilidad en disco de la oxacilina a la concentración mínima inhibitoria (MIC) de la oxacilina. Las pruebas utilizadas convencionalmente suelen estar sujetas a variaciones de sensibilidad y especificidad, originando falsos positivos y negativos. La prueba utilizada con mayor confiabilidad para distinguir el gen *mecA* es la reacción en cadena de polimerasa (PCR), considerándose como estándar de oro. Distinguir el gen *mecA* ha resultado un reto importante, ya que al utilizar pruebas como la detección de sensibilidad a antibióticos ha mostrado una tasa mayor de falsos positivos o negativos y sensibilidad baja por factores variables como tamaño de la muestra, cultivo, tiempo de incubación etc. La PCR, es fácil, confiable y ofrece resultados rápidos respecto a otros métodos como los cultivos, resultando imprescindible a la hora de iniciar o reducir el tiempo de antibioticoterapia<sup>15</sup>.

La técnica de PCR tiene sus propias desventajas a la hora de realizar el estudio, una de ellas es el múltiple pipeteo para la toma de muestra lo que puede resultar en contaminación cruzada. Esta técnica es adecuada para la detección de cepas de MRSA dando resultados confiables, rápidos y precisos en muy poco tiempo <sup>16</sup>.

### GEN de *PVL*

La detección de la PVL por primera vez surge a finales de 1990. La citotoxina PVL ha tenido una distribución variable a nivel mundial, en ciertos estudios se ha observado que es útil como marcador de cepas CA-MRSA, la cual resulta responsable de infecciones dérmicas profundas y complicadas. Se sabe que PVL es una citocina capaz de producir la destrucción leucocitaria (macrófagos, monocitos) creando poros celulares y provocando necrosis tisular. Este componente constituye un factor de virulencia más importante en cepas *S. aureus*, resultando fundamental su detección para evitar complicaciones que pueden ir desde infección tisular hasta neumonía necrotizante que comprometen la vida del paciente <sup>17</sup>.

En un estudio de 32 muestras aisladas de MRSA, 13 muestras reflejaron la presencia de el gen *luk*, un gen que codifica la subunidad isoproteica de PVL. Este

estudio observó un aumento de la prevalencia de estos genes en pacientes menores de 14 años en comparación con pacientes adultos <sup>17</sup>.

Hoy en día, se han desarrollado técnicas para poder detectar con mayor facilidad y precisión el gen de PVL. Una técnica utilizada actualmente corresponde a la PCR multiplex convencional la cual permite identificar tempranamente las cepas CA-MRSA. Otro de los estudios utilizados es la PCR en tiempo real, la cual se encuentra limitada por su alto costo y limitación de su utilización en laboratorios de microbiología más grandes <sup>18</sup>.

### GEN *spa*

Los métodos de tipificación de *S. aureus*, se basan en polimorfismos del gen que codifica la proteína A (*spa*). La proteína A se encuentra en la pared celular de *S. aureus*, la cual tiene una capacidad intrínseca de unión a los fragmentos Fc de IgG, en el lugar de unión del complemento, con la finalidad de evitar la respuesta desencadenada del complemento y evitando la fagocitosis inmunológica. Otra de las capacidades que tiene la proteína, es la unión a sitio Fab del receptor de células B, dicha unión le da la capacidad de bloquear la producción de anticuerpos específicos contra la cepa *S. aureus*. Este tipo de proteína corresponde a un factor de virulencia de *S. aureus*. La región de unión Fc denominada región X del gen, consta de múltiples secuencias de repeticiones de polimorfismos, aproximadamente 24. Se ha visto que las cepas epidémicas de MRSA contienen más de siete repeticiones en comparación con aquellas que no tienen esta capacidad de propagarse <sup>19</sup>.

El método de tipificación del gen *spa*, se basa principalmente en el número de repeticiones y variaciones de la región X del gen que codifica la proteína A. Entre mayor sea la región X, mayor exposición a región de unión y mayor colonización bacteriana. Es importante establecer métodos de detección y tipificación muy sensibles y específicos para poder determinar el tipo de gen que presenta la cepa *S. aureus*. La ventaja que ofrece la PCR para tipificar por *spa* es su facilidad y rápido resultado para identificar MRSA que contiene este tipo de gen el cual constituye otro factor de virulencia importante <sup>19</sup>.

### **ELECTROFORESIS EN GEL DE CAMPOS PULSADOS (PFGE).**

Las técnicas moleculares para la identificación de cepas MRSA se han vuelto muy valiosas en la actualidad. Existen diferentes tipos de técnicas, una de las representativas es la denominada electroforesis en gel de campos pulsados

(PFGE), la cual es una técnica molecular para analizar la diseminación de cepas HA-MRSA y CA-MRSA resultado en un método estándar discriminatorio importante. Este método de tipificación molecular ayuda a vigilar e investigar la epidemiología de *S. aureus*. Dentro de su función el PFGE, tiene la capacidad de crear fragmentos de ADN de cromosomas bacterianos utilizando endonucleasas para obtener fragmentos pequeños de ADN y posteriormente separándolos en gel de agarosa alternando la dirección de campos eléctricos durante un mayor tiempo necesario. Con base en lo mencionado, PFGE es un método discriminatorio importante para observar la distribución epidemiológica que tienen las cepas MRSA y saber qué tipo de cepa es la que se encuentra en diferentes lugares ya sea a nivel comunitario u hospitalario <sup>20</sup>.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son las cepas prevalentes de *S. aureus* en la población infantil de 28 días a 6 años del Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la ciudad de México?

## **JUSTIFICACIÓN.**

En hospitales pediátricos de la ciudad de México, se ha reportado un aumento de contagios con cepas MRSA en pacientes sin factores de riesgo para este tipo de microorganismo. Actualmente, los datos epidemiológicos sobre MRSA en población pediátrica son pocos y limitados, por lo que resulta importante conocer el tipo de cepa y su distribución en esta población. Es por esto, que el presente trabajo se realizó con la finalidad de identificar el tipo de cepa prevalente y factores de riesgo relacionados con su propagación en la población de estudio.

Los resultados obtenidos en este estudio son relevantes porque ayudarán a entender la propagación del tipo de cepa de MRSA en población pediátrica y unificar la prevención, diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes con MRSA para disminuir morbimortalidad a corto, mediano y largo plazo.

Otro aspecto fundamental es la obtención de información estadística local, la cual servirá como base para nuevas investigaciones a futuro.

Se ampliará y conocerá el tipo de cepa prevalente en este grupo de edad, por lo tanto, se tendrá el conocimiento para realizar diferentes estudios a nivel nacional e internacional para que puedan ser publicados en revistas científicas a nivel nacional e internacional.

## **HIPÓTESIS.**

Existe una mayor prevalencia de cepas CA-MRSA en población infantil en el Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la ciudad de México.

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Realizar un estudio de epidemiología molecular para identificar y tipificar las cepas prevalentes de *S. aureus* que se encuentran en la población de 28 días a 6 años en el Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la Ciudad de México.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Tomar muestras de exudados faríngeos y nasales de niños de 28 días a 6 años que acuden al Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la ciudad de México.
2. Identificar los microorganismos aislados en los niños.
3. Aislar cepas de *S. aureus* en población analizada.
4. Tipificar las cepas de *S. aureus* encontradas en la población estudiada.
5. Analizar los resultados obtenidos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Tipo de estudio:

Estudio descriptivo experimental

Muestreo:

Se tomaron muestras a niños del Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la Ciudad de México dentro del periodo de septiembre - noviembre de 2023.

Población de estudio:

Niños de 28 días a 6 años, que acudieron al Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la Ciudad de México en las áreas de hospitalización, cirugía, consulta externa y urgencias.

Cálculo de la muestra:

Por conveniencia

## CRITERIOS DE SELECCIÓN.

### Criterios de inclusión:

- Niños de entre 28 días a 6 años.
- Niños de género indistinto.
- Niños aparentemente sanos o con alguna enfermedad que le permita la toma de muestra.
- Pacientes hospitalizados o ambulatorios que acudieron al hospital pediátrico de Iztapalapa de la Ciudad de México en el periodo comprendido entre septiembre - noviembre de 2023 atendidos por cualquier causa.

### Criterios de exclusión:

- Niños mayores a 6 años
- Niños que recibieron antibioticoterapia tres semanas previas a la toma de la muestra.
- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes que se encuentran intubados por cualquier causa.
- Pacientes con sangrado nasal o trauma facial.
- Niños cuyos padres no brindan el consentimiento informado.

### Toma de muestra:

Las muestras de hisopado nasal se tomaron girando tres veces un hisopo de algodón estéril en las narinas. Posteriormente, se tomó un hisopado faríngeo girando el hisopo en ambos lados de la faringe.

Las muestras se transportaron en tubos 13x100 con 3 ml de caldo soya tripticaseína al laboratorio de Microbiología y Biología Molecular del Departamento de Atención a la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Posterior a ello, se incubaron por 24 horas a 37°C y se sembraron en agar sal y manitol para poder analizar y aislar el tipo de colonias amarillas en el medio agar sal y manitol. A estas colonias se les realizó Tinción de Gram para poder confirmar estafilococos Gram positivos.

## **IDENTIFICACIÓN BIOQUÍMICA DE CEPAS DE *S. aureus*.**

Se realizaron las siguientes pruebas a las cepas encontradas de *Staphylococcus*.

## **PRUEBA DE COAGULASA**

Para realizar esta técnica se utilizó plasma extraído de sangre humana, se tomó una colonia de cepas aislada de estafilococos y controles positivos (*S. aureus*) y negativos (*S. epidermidis*) para poder sembrar en tubos con 3 mL de caldo de soya tripticaseína y dejarlos incubando durante 24 horas a 37°C. Posteriormente, se realizó una mezcla de 5 mL de plasma con 0.5 mL del caldo de cultivo para incubar a 37°C por 4 horas. La prueba resulta positiva si se forma un coágulo, por el contrario, son negativas cuando no se forma dicho coágulo <sup>21</sup>.

## **ESTUDIO DE SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA (Antibiograma)**

Las cepas de *Staphylococcus coagulasa* positivos se sembraron en caldo soya tripticaseína y se incubaron a 37° durante 24 horas. Posteriormente, se ajustaron a 0.5 Mc Farland con caldo soya y se incubaron en agar Müller-Hinton, utilizando un hisopo estéril. Finalmente, se colocó un polidisco para Gram positivos (PBM) que contenía los siguientes antibióticos: Penicilina, Nitrofuranos, Oxacilina, Tetraciclina, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Vancomicina, Cefalotina, Ciprofloxacino, Clindamicina, Eritromicina, Fosfomicina y Gentamicina para dejar en incubación durante 18 horas a 37°C y se midieron los halos de inhibición <sup>22</sup>.

## **CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (MIC) DE OXACILINA**

Se siguieron las normas establecidas por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Se utilizó el agar Müller-Hinton al 4% de NaCl con un pH 7.2-7.4 para poder valorar la susceptibilidad de MRSA a Oxacilina. Este tipo de prueba es uno de los métodos más adecuados para el análisis de rutina de susceptibilidad de *S. aureus* <sup>23</sup>.

Se tomó una asada de colonias amarillas y coagulasa positivas del cultivo en agar sal manitol y se incubó en caldo soya tripticaseína para incubarse durante 24 horas a unos 35°C. Posteriormente, se ajustó a una turbidez de 0.5 de escala McFarland (10<sup>8</sup> unidades formadoras de colonias UFC/ml). Finalmente, se sembraron en agar Müller-Hinton con concentraciones de 2µg/mL a 128µg/mL de oxacilina y se colocó 20 µL de las muestras para incubar a 37° durante 24 horas <sup>23</sup>.

Para considerar una cepa MRSA, debe tener un MIC mayor o igual a 4 mg/L para oxacilina <sup>24,25</sup>.

Los controles positivos y negativos: positivo *S. aureus* ATCC 43300, negativo ATCC 29213 <sup>25</sup>.

## **ACTIVIDADES REALIZADAS.**

En este trabajo de investigación, se llevó a cabo un muestreo de exudados nasales y faríngeos en el Hospital Pediátrico de Iztapalapa, en el periodo septiembre-noviembre de 2023.

Se analizaron los expedientes de la población muestreada, con la finalidad de determinar el tipo de patología por la cual se encontraban o acudían al Hospital. Posteriormente, se recabaron diferentes variables de la población como la edad, sexo, patología por la cual acudían y si habían tomado o no tratamiento antibiótico tres semanas previas o a la hora de tomar la muestra.

Las muestras recabadas durante el muestreo se trasladaron al laboratorio de Microbiología y biología Molecular de la UAM-Xochimilco, posteriormente se incubaron y sembraron en agar sal y manitol. Se llevaron a cabo diferentes pruebas microbiológicas como coagulasa, antibiograma y MIC de Oxacilina para tipificar las diferentes cepas de *S. aureus* y determinar la resistencia a diferentes antibióticos.

Finalmente se obtuvieron resultados de la población analizada. Se brindó el resultado encontrado a los pacientes para su conocimiento y beneficio. Los resultados se subieron a una base de datos de Excel y posteriormente se utilizó el programa estadístico SPSS, con la finalidad de conocer la proporción de pacientes portadores y no portadores de *S. aureus*.

## **METAS ALCANZADAS.**

En este trabajo de investigación, se lograron los objetivos propuestos en esta investigación gracias a la ayuda imprescindible del Dr. Jaime Bustos Martínez y a la Dra. Anaíd Bustos Hamdan por su asesoramiento y su disponibilidad de tiempo, así como también por la colaboración con el Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la Ciudad de México, el cual nos permitió realizar el muestreo de exudados nasales y faríngeos en la población pediátrica.

Las metas alcanzadas fueron satisfactorias en este trabajo de investigación. Se realizó un número adecuado de muestras de exudados nasales y faríngeos para esta investigación.

Otra meta alcanzada en este trabajo de investigación fue la entrega del resultado del exudado y antibiograma a los pacientes para su beneficio.

Con base en los resultados obtenidos, se envió el resumen de este trabajo para presentarlo en la 42ª Reunión Anual de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID).

Por lo anterior, en este trabajo de investigación se deja abierta la oportunidad de poder ampliar el número de muestra para obtener una base más amplia y establecer una adecuada tipificación molecular de *S. aureus*, así como también, su prevalencia en la población pediátrica de diferentes Hospitales Pediátricos de la Ciudad de México.

## RESULTADOS.

### 1. Exudados nasales y faríngeos de niños que acuden a centros hospitalarios.

Se analizaron un total de 100 niños de entre 28 días de nacidos a 6 años durante el periodo de septiembre – noviembre de 2023 en las áreas de consulta externa, cirugía, neonatología y urgencias en el Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la Ciudad de México, realizando exudados nasales y faríngeos siguiendo la metodología anteriormente descrita. La población de estudio se encuentra compuesta por 53 niños y 47 niñas con una edad promedio de 2.77 ( $\pm$  2.31) años. Los pacientes se clasificaron en función de patologías respiratorias y no respiratorias de acuerdo con las respuestas del interrogatorio clínico realizado (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de la población total de estudio. Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar.

Tabla descriptiva de la población				
VARIABLES	Población (n)	Edad en años ( $\bar{x}$ )	Patología Respiratoria, n (%)	Patología no respiratoria, n (%)
Tamaño de la muestra	100	2.77 $\pm$ 2.31	25	75
Hombres	53	2.31 $\pm$ 1.98	9 (17)	44 (83)
Mujeres	47	3.29 $\pm$ 2.56	16 (34)	31 (66)

### 2. Cepas aisladas de *S. aureus* en población analizada.

Dentro del muestreo realizado, 56% de niños fueron positivos a *S. aureus* y 44% de ellos resultaron negativos. De los pacientes positivos, se encontró solo el 3.56% de MRSA a nivel nasal y faríngeo (Figura 1).

En esta población colonizada, se reportó una edad media de 2.88 ( $\pm$ 2.27) años, mientras que la edad media por sexo se reportó ligeramente mayor en niñas respecto a niños (edad media de niños 2.54 y niñas 3.24 años) (Figura 2). De estos pacientes positivos, 29 (51.8%) fueron masculinos y 27 (48.2%) femeninos. Posteriormente, se agruparon en pacientes portadores de *S. aureus* según el sitio de aislamiento, se encontró mayor porcentaje de portadores en ambos sitios 41.3% (15 masculinos y 8 femeninos), seguido de portadores exclusivos de faringe 35.7% (7 masculinos y 13 femeninos) y por último los portadores nasales 23.2% (7 masculinos y 6 femeninos) (Tabla 2). Se identificó una mayor incidencia de colonización en ambos sitios en niños 26.7% respecto a niñas 14.28% (Anexo 1).

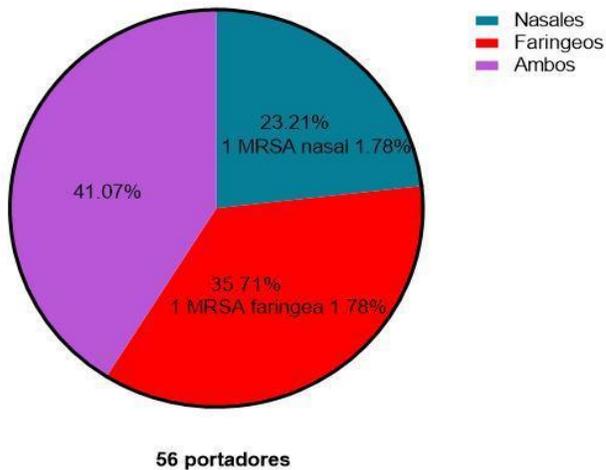


Figura 1. Porcentaje de pacientes portadores de *S. aureus* y MRSA a nivel nasal, faringeo y ambos sitios.

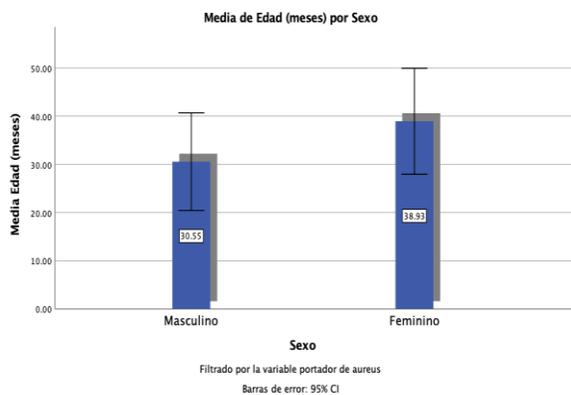


Figura 2. Edad promedio en pacientes portadores de *S. aureus*.

Tabla 2. Lugar de colonización por *S. aureus* en población portadora.

Portadores de <i>S. aureus</i>		
Sitio colonizado	Población, <i>n</i>	Porcentaje %
Ambos sitios	23	41.1
Nasal	13	23.2
Faringe	20	35.7
Total	58	100

Dentro de los diagnósticos de la población portadora de *S. aureus*, se observó a 14 (25%) pacientes portadores con patología respiratoria y 42 (75%) pacientes portadores con patología no respiratoria (Tabla 3). Contemplando la población portadora y sexo, se observó a 5 niños con patología respiratoria y 24 con patología no respiratoria, por su parte, se reportaron 10 niñas con problema respiratorio y 19 de ellas sin enfermedad respiratoria.

Tabla 3. Población con patología respiratoria y no respiratoria colonizada y no colonizada por *S. aureus*.

Portadores y no portadores de <i>S. aureus</i>			
Población	Respiratorio, n (%)	No respiratorio, n	Total
No portadores	10 (23.8)	32 (76.1)	42
Portadores	14 (25)	42 (75)	56
Total	25	75	100

Como se puede observar en los resultados de la figura 3, dentro de las patologías no respiratorias mayormente reportadas fueron las siguientes: ortopedia 17 (30.4%), seguimiento de niño sano 7 (12.5%), síndrome febril 4 (7.1%) etc. Por su parte, dentro de las patologías respiratorias con mayor porcentaje se reportó laringotraqueitis 7 (12.5%). Con base en los resultados mencionados, se tiene un mayor porcentaje de población portadora con patología no respiratoria.

Otro dato importante, es la población aparentemente sana que acudió a seguimiento de niño sano, en donde se observó que 7(12.5%) se encontraron colonizados y 7 (15.9%) no colonizados.

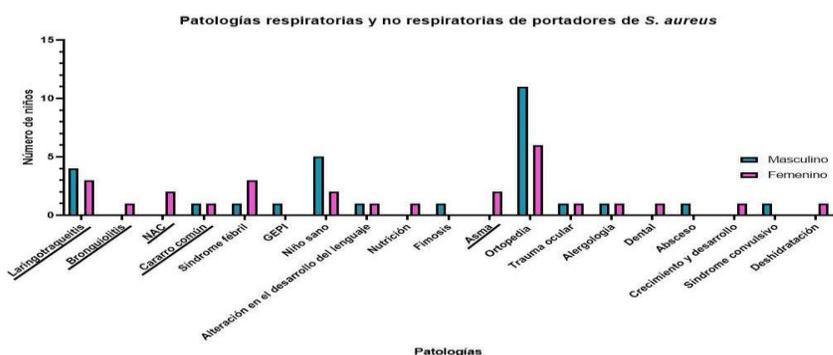


Figura 3. Portadores de *S. aureus* agrupados por sexo y porcentaje de patología respiratoria y no respiratoria.

### 3. Resistencia a los antibióticos.

Del 56% de los pacientes portadores, se encontraron 21 cepas multirresistentes (definido en función de resistencia a 3 antibióticos o más), de las cuales, 20 son a 3 antibióticos (Penicilina, Eritromicina, Furazolidona) y 1 a 5 (Trimetoprima/sulfametoxazol, Penicilina, Eritromicina, Furazolidona, Ciprofloxacino).

Del total de cepas aisladas, se observó una resistencia de cepas nasales y faríngeas a Penicilina del 100%, Furazolidona faríngea-nasal 97.67%-97.22%, Eritromicina nasal-faríngea 22.22%-13.95%, Trimetoprima-sulfametoxazol nasal 5.55%, Tetraciclina faríngea 4.65%, Oxacilina nasal 2.77%, clindamicina nasal-faríngea 2.77%-2.32%, Cefalotina faríngea 2.32%; ninguna cepa fue resistente a Ciprofloxacino, Fosfomicina, Gentamicina y Vancomicina (Figura 4).

Dentro de los pacientes portadores que recibían antibioticoterapia previa (considerada 3 semanas antes de la toma de muestra), se encontró un menor porcentaje de pacientes portadores que tenían terapia antibiótica (6.9%) respecto a portadores sin terapia antibiótica (93.1%).

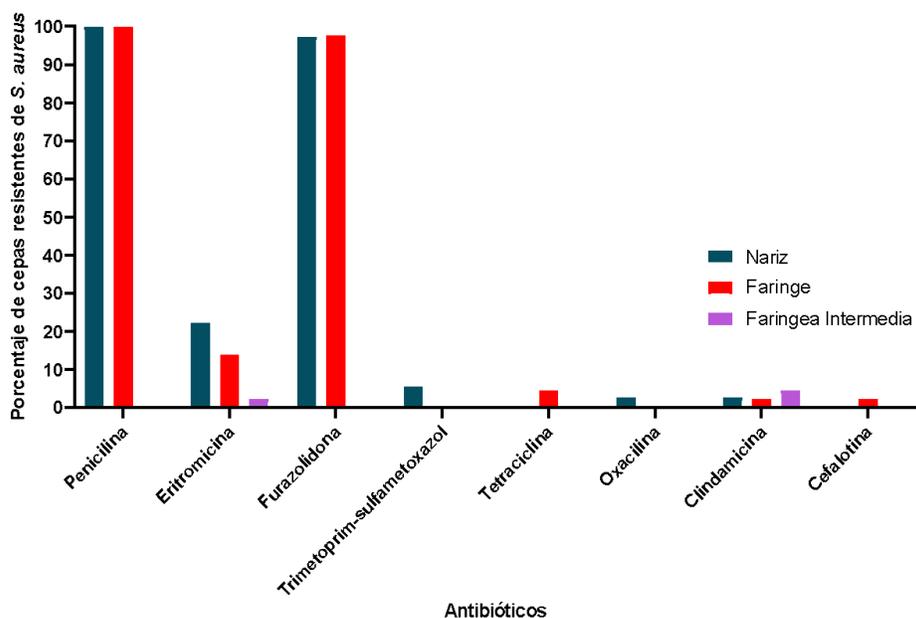


Figura 4. Porcentaje de cepas nasales y faríngeas de *S. aureus* resistentes e intermedias a diferentes antibióticos.

### 4. Tipificación de cepas de *S. aureus*.

De los niños colonizados, se encontraron 2 cepas MRSA, una faríngea resistente hasta 16 µg/mL de oxacilina en un paciente masculino de 5 años que acudió por crisis convulsiva y otra nasal, creciendo hasta concentraciones de 64 µg/mL de oxacilina en un paciente masculino de 4 años que acudió a seguimiento de niño sano, constituyendo un 3.56% respecto a MSSA 96.44%.

## DISCUSIÓN.

Existen pocos estudios realizados en población pediátrica hospitalaria en la Ciudad de México, que han intentado determinar la prevalencia de la colonización y el tipo de *S. aureus* que se encuentra en esta población que acuden a atención médica, lo que aumenta la importancia del presente estudio. Este estudio se realizó en un hospital pediátrico de la ciudad de México, en donde se llevó a cabo un muestreo de exudados nasales y faríngeos en pacientes pediátricos para evaluar la colonización por *S. aureus* y el tipo de patología por la cual acudían al centro hospitalario, con la finalidad de poder determinar la población portadora, el tipo de *S. aureus* y el porcentaje de colonización nasal y faríngea.

Actualmente se sabe que *S. aureus* es parte del microbiota del ser humano, lo cual constituye una colonización asintomática y permanente de alrededor del 30% de la población <sup>26</sup>. Con base en estos resultados, se encontró un mayor porcentaje de población pediátrica colonizada por *S. aureus* (56%). La población analizada en este estudio muestra una mayor colonización, siendo estos resultados no consistentes con múltiples investigaciones, donde se reporta la colonización pediátrica de *S. aureus* desde un 27% a 36% <sup>27,28</sup>. Sin embargo, otros estudios reportan una colonización incluso del 30% a un 50% <sup>29</sup>. Estos resultados se pueden deber a que existe mayor colonización por *S. aureus* en población menor a 5 años, probablemente a la respuesta inmune inmadura de esta población <sup>30</sup>. Por lo tanto, puede ser que la edad considerada en este estudio sea el factor principal de tener resultados con mayor porcentaje de colonización por este tipo de bacteria.

Contemplando el sexo en pacientes colonizados; no se encontró diferencia significativa en la prevalencia de colonización en niños respecto a niñas (51.8% y 48.2%). Estos resultados son consistentes con datos reportados en diferentes estudios, en donde se observa una prevalencia de colonización no significativa en población pediátrica masculina respecto a la femenina (17.2% y 16.8%) <sup>31,32</sup>. Estos resultados consistentes, pueden deberse a distintas variables desde hábitos culturales e higiene personal, así como el aumento de contacto con la población adulta.

La colonización por MRSA en pacientes tratados previamente con antibióticos (quinolonas, glucopéptidos, cefalosporinas y B-lactámicos), condicionan a casi tres veces más riesgo de adquirir MRSA <sup>33,34</sup>. Este gran arsenal antibiótico, puede propiciar las condiciones necesarias para el aumento de colonización por MRSA, dándole una ventaja competitiva de colonización, por ejemplo al utilizar ciprofloxacino, este tipo de antibiótico tiene una adecuada difusión tisular, lo que elimina a la microbiota normal y bacterias susceptibles, por lo tanto, brindan menos competitividad a MRSA favoreciendo su crecimiento y colonización <sup>33</sup>. Otro de los factores a considerar, es el mal apego al tratamiento y el uso excesivo de antibióticos, propiciando a la resistencia antibiótica por diferentes mecanismos de resistencia bacteriana desde modificación en su estructura, bombas de eflujo y cambios de secuencias de aminoácidos <sup>35,36</sup>. Por lo tanto, es imprescindible el uso racional y adecuado de una antibioticoterapia empírica y guiada en diferentes

patologías que lo requieran, para evitar el cambio de microbiota y favorecer el aumento de colonización por MRSA. Los resultados analizados en este estudio reportaron un porcentaje bajo de 3.56% de población colonizada por MRSA expuesta a antibióticos previamente o en su momento a la hora de recibir atención médica, por lo tanto, puede ser un factor para considerar en esta población analizada. Esto quizá se deba a que la mayoría de la población estudiada no acudió al hospital por patologías infecciosas que requirieron antibioticoterapia, sino más bien, por patologías ortopédicas y seguimiento de niño sano <sup>37</sup>.

Una de las características particulares observadas en la población estudiada, fue la colonización de un 7% de pacientes aparentemente sanos. Existen múltiples estudios en donde se ha observado la capacidad de *S. aureus* de colonizar a población sana sin causar alguna enfermedad, más bien, encontrarse asintomáticos, resultando en población portadores asintomática con riesgo de generar multiresistencia a distintos antibióticos y propagar infecciones a nivel hospitalario y comunitario <sup>35</sup>. Hay que considerar que la colonización puede verse favorecida en pacientes aparentemente sanos que viven en lugares confinados y en contacto estrecho familiar, favoreciendo una colonización horizontal. Se ha demostrado que este tipo de colonización es de cepas genéticamente similares, lo que puede ser una variable para considerar en esta población <sup>38,39</sup>.

Con base en estos resultados, los pacientes colonizados presentaron un mayor porcentaje de problemas no respiratorios respecto a patologías respiratorias. Actualmente, estudios recientes han demostrado que las infecciones por diferentes virus respiratorios se asocian con la microbiota respiratoria, predisponiendo al desarrollo de sobreinfección bacteriana, por ejemplo, se demostró que 77% de niños infectados por virus sincicial respiratorio se encuentran colonizados por *S. aureus*, favoreciendo la coinfección bacteriana y patologías respiratorias <sup>40</sup>. En esta población analizada, se encontraron datos distintos; los pacientes colonizados presentaron mayor porcentaje de problemas no respiratorios respecto a patologías respiratorias, por lo tanto, es imprescindible considerar que actualmente existe una colonización en población pediátrica mucho mayor por *S. aureus* en población con patologías no respiratorias e incluso población aparentemente sana.

Existen múltiples estudios donde se reporta una mayor colonización a nivel nasal, además de algunos otros sitios frecuentes como faringe, piel, mucosas, axilas, etc <sup>40</sup>. Otros estudios, consideran que la colonización nasal puede presentarse desde un 20% a 80%, constituyendo un factor de riesgo de dos a diez veces mayor para desarrollar infecciones adquiridas a nivel hospitalario y comunitario <sup>37,41</sup>.

En esta población, se observó un porcentaje mucho menor de colonización bacteriana a nivel nasal 23.2%, faríngeo 35.7% y mayor porcentaje en ambos sitios 43.1%, constituyendo un riesgo mayor de desarrollar infecciones leves e incluso graves. Este mayor porcentaje encontrado en colonización de ambos sitios coincide con estudios realizados en adultos, en donde se ha observado que la colonización nasal siempre se acompaña de colonización faríngea, además de que la colonización se ve favorecida por contacto estrecho entre portadores de *S. aureus*, siendo esta una variable a considerar en esta población estudiada <sup>42,43</sup>.

Resulta importante entender que la colonización en ambos sitios puede favorecer a la transferencia de genes entre *S. aureus* que le brindan multirresistencia a diferentes antibióticos, siendo esta variable para tomar en cuenta en esta población analizada, en donde se encontró multi resistencia a diferentes familias de antibióticos <sup>44</sup>.

En estos resultados obtenidos, existe una diferencia de colonización a nivel nasal y faríngea con base en diferente bibliografía <sup>45</sup>. Algunos estudios realizados en población mexicana coinciden con estos resultados encontrados en este estudio, donde resaltan que la colonización a nivel faríngeo suele ser más común que a nivel de fosas nasales (46.5% versus 37.1%) <sup>46,47,48</sup>, lo que refleja la importancia de realizar pruebas de detección a nivel faríngeo para determinar la colonización en población analizada, en especial población de alto riesgo, para evitar futuras infecciones y un aumento de la morbimortalidad por *S. aureus*. Es importante considerar un seguimiento estrecho a esta población, para determinar si es una colonización permanente o sólo transitoria, así como también, considerar el tipo de cepa aislada <sup>49,50</sup>.

La multirresistencia antibiótica es un problema que ha aumentado durante el transcurso de los años. Los resultados encontrados en este estudio resaltan datos relevantes sobre la multirresistencia a diferentes antibióticos con base en el antibiograma y concentración mínima inhibitoria (MIC) de oxacilina. Esta multirresistencia alcanzó el 21% para los aislados en esta población, lo que implica un problema a la hora de brindar un tratamiento empírico a infecciones causadas por *S. aureus*. Con base en lo anterior, es crucial considerar el fracaso al tratamiento empírico con betalactámicos, resaltando la importancia de utilizar terapias combinadas como lo mencionan en algunos artículos y considerar la atención individualizada, ajustando el tratamiento antibiótico por sus efectos adversos que pueden desencadenar en población pediátrica, por ejemplo, la ototoxicidad y nefrotoxicidad. Sin embargo, en el presente estudio realizado, se encontró una baja resistencia a oxacilina 1.7%, lo que puede ser considerada como alternativa terapéutica, siempre contemplando las limitantes en población pediátrica debido a sus efectos tóxicos dentales <sup>51</sup>. Es importante establecer que a pesar del riesgo que se puede tener por los efectos adversos de diferentes antibióticos, en este estudio no se observó ninguna cepa resistente a Ciprofloxacino, Fosfomicina, Gentamicina y Vancomicina, muy similar a datos reportados en el estudio de población pediátrica de España <sup>52</sup>. Esto constituye un gran arsenal terapéutico para poder brindar tratamiento antibiótico adecuado y oportuno. Por lo tanto, resulta primordial considerar a Vancomicina como última línea de tratamiento en infecciones no invasivas por *S. aureus*, por ejemplo, en infecciones de tejidos blandos; no así en infecciones invasivas como bacteriemia, en donde Vancomicina suele ser el antibiótico de primera línea, el cual se ajusta de forma individualizada para evitar desencadenar efectos adversos como la nefrotoxicidad <sup>44</sup>.

Durante la última década, se ha observado un incremento de MRSA asociado al ambiente comunitario y hospitalario con multi resistencia a diferentes familias de

antibióticos, llegando a reportarse hasta un 5%. Por su parte, en esta población, solo se determinó un 3.56% de MRSA multirresistente, siendo un porcentaje similar con las tasas de colonización por MRSA en población pediátrica de Estados Unidos, reportando una prevalencia del 5%. Otro estudio realizado en el año 2020 en población pediátrica de España reporta un porcentaje similar de prevalencia de MRSA 1.4%; siendo la frecuencia semejante en este estudio <sup>27,52</sup>.

Existen estudios actuales en donde se reporta que las infecciones invasivas por MRSA y MSSA causan mortalidad similar, sin embargo, el MSSA suele causar infecciones 2.6 veces más que el MRSA <sup>37</sup>. Con base en este estudio, es importante considerar no solo a infecciones por MRSA, sino, además, tener claro que la distribución y colonización por MSSA es mucho mayor (96.44%), favoreciendo la colonización e infección bacteriana en población pediátrica <sup>37,52</sup>.

En contraste con los resultados de MSSA (96.44%) multirresistente, se observó una baja prevalencia de MRSA (3.56%) en población colonizada que acudía al hospital pediátrico, lo cual denota que el MRSA es menor en la muestra analizada. Dentro de este estudio, se reportaron dos cepas MRSA en pacientes sin antibioticoterapia previa y además sin patología respiratoria conocida, siendo consistente esta circulación limitada de MRSA en diferentes estudios, en donde se observó a niños colonizados sin tratamiento antibiótico previo, lo que resaltan las consideraciones peculiares de este tipo de cepas bacterianas <sup>37</sup>.

Es importante comprender que al brindar el tratamiento se debe tener presente la distribución de colonización local, utilizando antibióticos que contemplen no solo a MRSA, sino que además cubran principalmente cepas MSSA multirresistente.

## **CONCLUSIONES.**

Existe un porcentaje elevado de colonización por *S. aureus* en la población pediátrica estudiada y en especial en pacientes masculinos. Los pacientes portadores de *S. aureus* fueron mucho mayor en colonización de ambos sitios (nasal y faríngeo) seguidos de colonización exclusiva faríngeo y finalmente exclusiva nasal. De los pacientes colonizados, la mayoría de los pacientes presentó patologías no respiratorias.

La prevalencia a nivel hospitalario de MSSA multirresistente fue superior a MRSA en esta población pediátrica. Sólo dos cepas MRSA se encontraron en este estudio, constituyendo un porcentaje similar en investigaciones previamente realizadas en diferentes países.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Se pidió el consentimiento informado a los padres de los niños para poder tomar las muestras. Se anexa la carta de consentimiento informado (Anexo 2).

## **CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE EL SERVICIO SOCIAL.**

En relación con la formación como persona.

El servicio social que he desarrollado durante este último año me ha resultado sumamente enriquecedor en mi formación como persona. Puedo decir con seguridad que me ha dejado grandes experiencias a nivel personal, llevando a la práctica día con día los valores éticos, morales y el desarrollo de trabajo en equipo. Tuve la oportunidad de experimentar la importancia de una buena relación de compañerismo, amistad y sobre todo de valorar la importancia de los docentes de la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco (UAM-Xochimilco). Considero que gran parte de los conocimientos que he desarrollado se deben al apoyo incondicional de mis asesores, un apoyo de forma integral en diferentes aspectos de la vida para poder adquirir confianza, destrezas y habilidades en la práctica de investigación y atención médica.

Un aspecto importante que me ha dejado mucho como persona, es que cada acto y situación que uno realiza desde inicio debe ser en pro del trabajo, el desarrollo profesional y personal ya que, sin darme cuenta hasta ahora, el ser curioso me ha llevado a tener la oportunidad de estar con mis asesores a quien les debo este desarrollo personal.

Sin lugar a duda estoy convencido que dentro del laboratorio de Microbiología y Biología Molecular de la UAM- Xochimilco es un lugar que nos ayuda al desarrollo profesional, personal y sobre todo a conservar o desarrollar la curiosidad por la investigación y seguir mejorando en aspectos de la vida personal y profesional.

En relación con la formación profesional.

Sin duda alguna para mi formación profesional, fue un lugar enriquecedor y sobre todo por la parte de investigación que me ha fascinado hasta la actualidad. Me ayudó a entender aún más la relación entre pacientes y médicos a la hora de interactuar con los pacientes pediátricos de este protocolo de investigación.

Un aspecto importante que me permito mencionar es el apoyo imprescindible por parte de mis asesores, a ellos les debo mucho por apoyarme y guiarme en lo que realmente es una investigación y en lo que me he desarrollado. Mi servicio social me ha enseñado a entender de una forma integral qué significa ser investigador, ser médico y ser una persona profesional. Mis asesores resultaron ser un pilar fundamental a la hora de entender y comprender qué significa ser investigador y como se va desarrollando la curiosidad y formulación de una investigación para poder llevarla a cabo. Creo que no me pudo haber tocado otro lugar mejor que

pueda ofrecerme lo que buscaba, la investigación científica. Considero que estuve en buenas manos para mi desarrollo profesional. Tuve constantemente apoyo por parte de mis asesores, a quienes considero grandes personas e investigadores. Me llevo una gran experiencia personal, profesional y conocimiento para poder ser investigador en algún momento de mi formación profesional. Sin lugar a duda estoy convencido en desarrollarme como un investigador y seguir contribuyendo en diferentes investigaciones con mis asesores.

En relación con la aportación a la comunidad.

La aportación a la comunidad siempre ha sido parte de mi formación personal y profesional. Desde que decidí estudiar medicina me he planteado el principio de servir a la sociedad en aspectos de salud. Considero que la UAM-Xochimilco es una escuela muy distinta a la enseñanza de diferentes universidades, porque se forma con grandes docentes y personas que están comprometidas a la educación y mejora continua en diferentes áreas de la vida, no solo a la parte educativa.

La UAM-Xochimilco, nos permite desarrollar capacidades distintas como en mi caso, la investigación, la cual ha resultado una parte fundamental de mi vida a la hora de entender lo que representa la vida en el área de la salud. Por lo tanto, considero que hasta ahora puedo aportar a la comunidad con el conocimiento integral de lo que representa la salud.

La universidad nos enseña aspectos fundamentales a la hora de la atención médica y establecer una adecuada relación médico-paciente, porque un paciente no solo se tiene que abordar de una manera biológica si no que, además, de forma biopsicosocial.

Me ha permitido entender que las determinantes sociales de la salud y la salud mental son fundamentales, no solo para el bienestar del individuo, sino, además, dentro de su sociedad, en donde se encuentra influenciada por determinantes biológicas, ambientales, socioeconómicas y por supuesto sistemas de salud mental que en conjunto pueden favorecer o deteriorar la salud. Me ayudó a comprender al enfermo desde un punto de vista biopsicosocial, considerándolo no sólo como un cuerpo con signos y síntomas, mucho menos en un simple diagnóstico elaborado por un personal de salud.

Actualmente, me ha ayudado a comprender que el médico debe ser capaz de simbolizar, interpretar y entender a cada instante su realidad de intervención, en donde se establece una interacción y construcción de un espacio, es decir, una realidad entre el médico y el paciente. En donde el médico tiene que comprender e interpretar lo que para el paciente representa su enfermedad, es decir, su pérdida, su sentir, su malestar y que es lo que para él representa su enfermedad.

Por lo tanto, me ha ayudado a entender que el médico tiene que ser un profesional que sepa manejar sus emociones y no responder a la actitud y conductas de los pacientes que se encuentran en situación de pérdida, es decir, que sepa manejar y soportar la ansiedad, el estrés y el duelo del paciente, sin que llegue a causar daño o una actitud prepotente frente al paciente, sino más bien un profesional empático que sepa escuchar el sentir de los enfermos para ser una persona relacionada con el bienestar de la sociedad y nunca hacer daño.

En relación con su institución educativa.

La UAM-Xochimilco, me ha dejado grandes conocimientos y experiencias profesionales. Me permitió vivir mis sueños y metas que me he planteado desde hace mucho tiempo y además de desarrollar y entender lo que es en realidad la investigación y la atención médica.

Me permitió entender mi realidad como profesional de la salud, me ayudó a mi desarrollo personal, profesional y sobre todo a continuar mejorando para poder brindar una atención adecuada.

La universidad sin lugar a duda es una de las instituciones que nos permite ser autodidacta en múltiples aspectos, en mi opinión, esto resulta importante porque te enseña a desarrollar la curiosidad por saber más sobre el conocimiento y guiarnos con nuestros docentes. Nos permite desarrollar la capacidad de plantearnos preguntas sobre ciertos temas y en mi caso desarrollar investigación. Estoy sumamente convencido que es una universidad con grandes particularidades con las cuales nos hace destacar de las diferentes universidades de medicina.

Por último, puedo decir con seguridad que desde que entré a esta gran institución he sido guiado por grandes docentes e investigadores. Ellos me han guiado a lo que ahora realizo como persona y como profesional de la salud. Estoy sumamente agradecido con la institución por permitirme soñar y continuar preparándome día con día para poder contribuir a la sociedad de una forma integral.

## **RECOMENDACIONES.**

Con base en los resultados analizados en este estudio, es importante establecer medidas pertinentes para poder realizar un muestreo más amplio, con la finalidad de poder establecer una tipificación molecular de *S. aureus* en diferentes Hospitales Pediátricos de la Ciudad de México.

Una de las recomendaciones importantes en este trabajo de investigación, es poder brindarles a los pacientes la información pertinente de su resultado del exudado y antibiograma, para brindar un tratamiento adecuado con base en los resultados encontrados.

Es importante fomentar el uso adecuado y racional de los diferentes antibióticos en pacientes pediátricos, con la finalidad de evitar el aumento de la resistencia bacteriana y efectos secundarios de un tratamiento antibiótico inadecuado.

Fomentar la realización de exudado nasal y faríngeo en pacientes pediátricos que presenten datos clínicos de patología bacteriana, con la finalidad de evitar la propagación bacteriana y brindar un tratamiento adecuado.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Pérez, G., Martiren, S., Reijtmán, V., Romero, R., Mastroianni, A., Casimir, L., & Bologna, R. (2016). Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: a cohort study for 2010-2014. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 114(6), 508–513. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.eng.508>
2. Cervantes GE, García GR, Salazar SPM (2015). *Staphylococcus aureus* asociado a la comunidad (CA-MRSA). *Revista Latinoamericana de Patología Clínica Medicina de Laboratorio*. 62(2):100-111.
3. Orjuela, L., Quijano, C., Gutierrez, I., Coy, A., Galindo, A. (2017). Caracterización de la infección por *Staphylococcus aureus* en población pediátrica en infantes. Manual. Colegio Mayor Universidad del Rosario. pp 13-74.
4. Gerber, R.J., Wilks, T., & Erdie-Lalena C. (2011). Developmental Milestones 3: Social-Emotional Development. *American Academy of Pediatrics Dedicated to the Health of all Children*. 32 (12): 533–536. <https://doi.org/10.1542/pir.32-12-533>.
5. Vanderkooi, O. G., Gregson, D. B., Kellner, J. D., & Laupland, K. B. (2011). *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in children: A population-based assessment. *Paediatrics Child Health*, 16(5), 276–280. <https://doi.org/10.1093/pch/16.5.276>
6. Bustos-Martínez, J.A., Hamdan-Partida, A., Gutiérrez-Cárdenas, M. (2006). *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. *Revista Biomedica*.17(4):287-305. DOI: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v17i4.467>
7. Lee, A.S., De Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-kumar, S., Peschel, A., Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*. 4: 18033. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>.
8. Kateete, D.P., Bwanga, F., Seni, J., Mayanja, R., Kigozi, E., Mujuni, B., et al. (2019). CA-MRSA and HA-MRSA coexist in community and hospital settings in Uganda. *Anti microbiology Resistance and Infection Control*. 8 (94). <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0551-1>.
9. Vazquez-Rosas, G. J., Merida-Vieyra, J., Aparicio-Ozores, G., Lara-Hernandez, A., De Colsa, A., & Aquino-Andrade, A. (2021). Molecular Characterization of *Staphylococcus aureus* Obtained from Blood Cultures of Paediatric Patients Treated in a Tertiary Care Hospital in Mexico. *Infection and Drug Resistance*. 2021(14): 1545–1556. <https://doi.org/10.2147/IDR.S302416>.
10. Ortiz, M.A., & Irasu, M. (2022). The Molecular Epidemiological Study of MRSA in Mexico. *End: Staphylococcal Infections - Recent Advances and Perspectives*. Editado por: Bustos-Martinez, K., Valdez-Alarcon, J. País Inglaterra. Pp:1-12. doi: 10.5772/intechopen.107411.

11. Cox, R. A., Conquest, C., Mallaghan, C., & Marples, R. R. (1995). A major outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* caused by a new phage - type (EMRSA-16). *The Journal of Hospital Infection*, 29(2), 87–106. [https://doi.org/10.1016/0195-6701\(95\)90191-4](https://doi.org/10.1016/0195-6701(95)90191-4)
12. Mukherjee, R., Priyadarshini, A., Pati Pande, R., & Samuel Raj, V. (2021). Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus*. End: Insights Into Drug Resistance in *Staphylococcus aureus*. Edited: Aqib, A. Pp 231-238. doi: 10.5772/intechopen.96888.
13. Ito, T., Kuwahara, K., & Hiramatsu, K. (2007). Staphylococcal Cassette Chromosome mec (SCCmec) Analysis of MRSA. Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA). *Methods in Molecular Biology*. 391: 87-102. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-468-1\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-468-1_7).
14. Kirmusaolu, S. (2017). MRSA and MSSA: The Mechanism of Methicillin Resistance and the Influence of Methicillin Resistance on Biofilm Phenotype of *Staphylococcus aureus*. Edited: Enany, S., Crotty, L.E. *The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance Intechopen*. Pp 24-41. Doi: 10.5772/65452.
15. Pournajaf, A., Ardebili, A., Goudarzi, L., Khodabandeh, M., Narimani, T., & Abbaszadeh, H. (2014). PCR-based identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and their antibiotic resistance profiles. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 4: 293–297. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C423>.
16. Al-Talib, H., Yean, C. Y., Al-Khateeb, A., Hasan, H., & Ravichandran, M. (2014). Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by a newly developed dry reagent-based polymerase chain reaction assay. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 47(6), 484–490. doi: 10.1016/j.jmii.2013.06.004.
17. Karmakar, A., Jana, D., Dutta, K., Dua, P., & Ghosh, C. (2018). Prevalence of Panton-Valentine Leukocidin Gene among Community Acquired *Staphylococcus aureus*: A Real-Time PCR Study. *Journal of Pathogens*. 2018. 1–8. Doi:10.1155/2018/4518541.
18. McClure, J. A., Conly, J. M., Lau, V., Elsayed, S., Louie, T., Hutchins, W., & Zhang, K. (2006). Novel Multiplex PCR Assay for Detection of the Staphylococcal Virulence Marker Panton-Valentine Leukocidin Genes and Simultaneous Discrimination of Methicillin-Susceptible from -Resistant Staphylococci. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(3), 1141–1144. doi:10.1128/jcm.44.3.1141-1144.2006
19. Mohammed, K., Abdulkareem, Z., Alzaalan, A. & Yaqoob, A. (2021). Spa Typing of *Staphylococcus aureus* Isolated from Clinical Specimens from Outpatients in Iraq. *Polish Journal of Microbiology*, 70(1): 79-85. <https://doi.org/10.33073/pjm-2021-007>
20. Golding, G.R., Campbell, J., Spreitzer, D., & Chui, L. (2015). Pulsed-field gel electrophoresis of *Staphylococcus aureus*. *Methods in*

Molecular Biology.1301, 85–93. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2599-5\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2599-5_8).

21. Forbes, B., Sahm, F., Weissteld, A. (2009). Bailey & Scott Diagnóstico Microbiológico. (12<sup>a</sup> ed). Buenos Aires, Argentina. Médica Panamericana.
22. Prats G. (2005). Microbiología Clínica. 1<sup>a</sup> edición. Buenos Aires, Argentina. Médica Panamericana.
23. Ji Y. (2007). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) protocols. Preface. Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.), 391. <https://doi.org/10.1007/978-1-59745-468-1>.
24. Bai, J., Zhu, X., Zhao, K., Yan, Y., Xu, T., Wang, J., Qu, D. (2019). The role of ArIRS in regulating oxacillin susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* indicates it is a potential target for antimicrobial resistance breakers. Emerging Microbes & Infections, 8(1): 503–515. doi:10.1080/22221751.2019.1595.
25. Kowalska-Krochmal, B., & Dudek-Wicher, R. (2021). The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. Pathogens.10(2): 165. doi:10.3390/pathogens10020165.
26. Sakr, A., Brégeon, F., Mège, J.L., Rolain, J.M., & Blin, O. (2018). *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. Frontiers in Microbiology, 9, 2419. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02419>.
27. McNeil, J. C., Joseph, M., Sommer, L. M., & Flores, A. R. (2022). *Staphylococcus aureus* Colonization in Healthy Children during the First Year of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic. The Journal of Pediatrics, 249, 101–105.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.06.025>.
28. Den Heijer, C. D., Van Bijnen, E. M., Paget, W. J., Pringle, M., Goossens, H., Bruggeman, C. A., et al. (2013). Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. The Lancet Infectious Diseases, 13(5), 409–415. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70036-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70036-7).
29. Zapata, A., Romero, D., Avilez, J.P., Negrete, S.M., Uribe E.O., et al. (2022). *Staphylococcus Aureus* Infections, Frequent Clinical Presentations Inpediatrics, Sensitivity in the Last 3 Years in Monteria, Colombia. Health Science Journal. 16 (6): 928. DOI: 10.36648/1791-809X.16.S6.928.
30. Simon, A. K., Hollander, G. A., & McMichael, A. (2015). Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proceedings in Biological Sciences, 282(1821), 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>.
31. Adhikari, S., Khadka, S., Parajuli, A., KC, A., Mishra, R., Kandel, P., & Tiwari, A. (2018). Nasal Colonization of *Staphylococcus aureus* and their Antibiograms among School Children in Bharatpur, Nepal.

- Journal of College of Medical Sciences-Nepal, 14(4), 172–177. <https://doi.org/10.3126/jcmsn.v14i4.19511>.
32. Van Tonder, A. J., McCullagh, F., McKeand, H., Thaw, S., Bellis, K., Raisen, C., Lay, L., Aggarwal, D., Holmes, M., Parkhill, J., Harrison, E. M., Kucharski, A., & Conlan, A. (2023). Colonization and transmission of *Staphylococcus aureus* in schools: a citizen science project. *Microbial Genomics*, 9(4), mgen 000993. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000993>.
  33. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;61(1):26-38. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm416>.
  34. Wooten, D. A., & Winston, L. G. (2013). Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respiratory Medicine*, 107(8), 1266–1270. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.006>.
  35. Abebe, A. A., & Birhanu, A. G. (2023). Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Mechanisms Underlying Drug Resistance Development and Novel Strategies to Combat. *Infection and Drug Resistance*, 16, 7641–7662. <https://doi.org/10.2147/IDR.S428103>.
  36. Hasanpour, A. H., Sepidarkish, M., Mollalo, A., Ardekani, A., Almkhtar, M., Mechaal, A., Hosseini, S. R., Bayani, M., Javanian, M., & Rostami, A. (2023). The global prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents of elderly care centers: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 12(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01210-6>.
  37. Zajmi, A., Shiranee, F., Gee Hoon Tang, S., AM Alhoot, M. y Abdul Karim, S. (2023). Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* as Coloniser in Healthy Individual. En: *Staphylococcal Infections - Recent Advances and Perspectives*. Editado por: Bustos-Martínez J, Valdez-Alarcón JJ. IntechOpen. Inglaterra. pp:55-78. Febrero 22,2023. ISBN 978-1-83768-985-5. EBOOK (PDF) ISBN 978-1-83768-207-2 doi: 10.5772/intechopen.107974
  38. Fritz, S. A., Hogan, P. G., Hayek, G., Eisenstein, K. A., Rodriguez, M., Krauss, M., Garbutt, J., & Fraser, V. J. (2012). *Staphylococcus aureus* colonization in children with community-associated *Staphylococcus aureus* skin infections and their household contacts. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 166(6), 551–557. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.900>.
  39. Nouwen, J. L., van Belkum, A., & Verbrugh, H. A. (2001). Determinants of *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *The Netherlands Journal of Medicine*, 59(3), 126–133. [https://doi.org/10.1016/s0300-2977\(01\)00150-4](https://doi.org/10.1016/s0300-2977(01)00150-4).

40. Morgene, M. F., Botelho-Nevers, E., Grattard, F., Pillet, S., Berthelot, P., Pozzetto, B., & Verhoeven, P. O. (2018). *Staphylococcus aureus* colonization and non-influenza respiratory viruses: Interactions and synergism mechanisms. *Virulence*, 9(1), 1354–1363. <https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1504561>.
41. Brown, A. F., Leech, J. M., Rogers, T. R., & McLoughlin, R. M. (2014). *Staphylococcus aureus* Colonization: Modulation of Host Immune Response and Impact on Human Vaccine Design. *Frontiers in Immunology*, 4, 507. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00507>.
42. Nilsson, P., & Ripa, T. (2006). *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than colonization in the anterior nares. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(9), 3334–3339. <https://doi.org/10.1128/JCM.00880-06>.
43. Mertz, D., Frei, R., Periat, N., Zimmerli, M., Battegay, M., Flückiger, U., & Widmer, A. F. (2009). Exclusive *Staphylococcus aureus* throat carriage: at-risk populations. *Archives of Internal Medicine*, 169(2), 172–178. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.536>.
44. Kalu, I. C., Kao, C. M., & Fritz, S. A. (2022). Management and Prevention of *Staphylococcus aureus* Infections in Children. *Infectious Disease Clinics of North America*, 36(1), 73–100. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.11.006>.
45. Wertheim, H. F., Melles, D. C., Vos, M. C., van Leeuwen, W., van Belkum, A., Verbrugh, H. A., & Nouwen, J. L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(12), 751–762. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4).
46. Hamdan-Partida, A., Sainz-Espunes, T., & Bustos-Martínez, J. (2010). Characterization and persistence of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the anterior nares and throats of healthy carriers in a Mexican community. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(5), 1701-1705. <https://doi.org/10.1128/JCM.01929-09>.
47. Hamdan-Partida, A., González-García, S., de la Rosa García, E., & Bustos-Martínez, J. (2018). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* can persist in the throat. *International Journal of Medical Microbiology*, 308(4), 469-475. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.04.002>.
48. González-García, S., Hamdan-Partida, A., Bustos-Hamdan, A., & Bustos-Martínez, J. (2021). Factors of Nasopharynx that Favor the Colonization and Persistence of *Staphylococcus aureus*. En: *Pharynx-Diagnosis and Treatment*. Editado por: Zhou X, Zhang Z. IntechOpen. Inglaterra. pp.75-81. ISBN 978-1-78985-609-5. doi.10.5772/intechopen.95843.
49. Armstrong-Esther C. A. (1976). Carriage patterns of *Staphylococcus aureus* in a healthy non-hospital population of adults and children. *Annals of Human Biology*, 3(3), 221–227. <https://doi.org/10.1080/03014467600001381>.

50. Nakamura, M. M., McAdam, A. J., Sandora, T. J., Moreira, K. R., & Lee, G. M. (2010). Higher prevalence of pharyngeal than nasal *Staphylococcus aureus* carriage in pediatric intensive care units. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(8), 2957–2959. <https://doi.org/10.1128/JCM.00547-10>.
51. Kimberlin, D.W., Barnett, E.D., Lynfield, R. (2021). Report of the committee on infectious diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics. 3 ed pp. 866.
52. Del Rosal, T., Méndez-Echevarría, A., Garcia-Vera, C., Escosa-Garcia, L., Agud, M., Chaves, F. et al. (2020). *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization in Spanish Children. The COSACO Nationwide Surveillance Study. *Infection and Drug Resistance*. 2020(13):4643-4651 <https://doi.org/10.2147/IDR.S282880>.







## Anexo 2. Consentimiento informado



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Dirigido a:** Población pediátrica de 28 días a 6 años de edad que acudan al Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la CDMX.

**Título de proyecto:** Tipificación molecular de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en niños del Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la Ciudad de México.

**Nombre del Investigador Principal:** Dr. Jaime Amadeo Bustos Martínez

**Fecha aprobación por el Comité de ética:** Septiembre - noviembre 2023

### Introducción/Objetivo

Estimado(a) Señor/Señora:

Padre o representante legal del paciente, usted ha sido invitado a participar en el presente proyecto de investigación, el cual es desarrollado en el Hospital Pediátrico de Iztapalapa en colaboración con la Universidad Autónoma Metropolitana- Unidad Xochimilco.

Le pedimos participar en este estudio porque su paciente puede formar parte de la población infantil menor de 6 años que acuden a este hospital o se encuentran hospitalizados en el periodo comprendido de septiembre - noviembre 2023 y es atendido por cualquier causa sin tratamiento de antibióticos durante las tres semanas previas.

Si Usted en nombre de su paciente decide participar en el estudio, es importante que considere la siguiente información. Siéntase libre de preguntar cualquier asunto que no le quede claro.

El propósito de la presente investigación es realizar un estudio de epidemiología molecular para tipificar cepas de *Staphylococcus aureus*, que es un tipo de bacteria que normalmente forma parte de la microbiota normal en nariz y garganta de las personas sin causar daño. Sin embargo, presenta muchos factores de virulencia que le confieren la capacidad de causar infecciones leves, moderadas o graves a nivel respiratorio y otros sistemas, bajo ciertas condiciones de baja de defensas. Esta bacteria puede presentarse en población infantil de 6 años o menos. Al realizar el estudio sabremos si el paciente es portador de esta bacteria y de qué tipo es. En caso de ser portador se le dará un tratamiento de acuerdo con su médico tratante.

**Procedimientos:** Toma de exudado nasal y faríngeo mediante un hisopo que se introducirá en fosas nasales (narinas) y garganta (faringe). Este procedimiento no causa ningún daño.

Su participación consistirá en:

- Se tomará una muestra al paciente mediante un hisopo de algodón, se realizará hisopado nasal girando tres veces un hisopo de algodón estéril en las narinas. Hisopado faríngeo girando el hisopo en ambos lados de la faringe.
- La realización de este procedimiento durará alrededor de 5 minutos, incluyendo una entrevista donde se harán varias preguntas sobre la condición clínica del paciente (antecedente de enfermedades previas, toma de antibióticos previos, ingresos u hospitalizaciones previas, vacunación, antecedente de resfriado o enfermedades respiratorias previas)
- La entrevista será realizada en el lugar, día y hora determinada por el Hospital Pediátrico de Iztapalapa de la Ciudad de México.
- Si usted está de acuerdo y la muestra resulta positiva se almacenarán las bacterias aisladas en condiciones adecuadas de temperatura para realizar estudios futuros de caracterización molecular de dichas bacterias. Las muestras serán etiquetadas con un número de folio y no con su nombre, para asegurar la confidencialidad de sus datos personales.

**Beneficios:** Se le proporcionará la información obtenida del análisis microbiológico realizado a las muestras. En caso de que la muestra sea positiva a *S. aureus*, se brindarán los resultados del antibiograma realizado y de ser necesarios serán utilizados por su médico tratante.

**Confidencialidad:** Toda la información que Usted proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. El paciente quedará identificado(a) con un número y no con el nombre del paciente, por lo que será totalmente anónimo. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos.

**Participación Voluntaria/Retiro:** Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o retirar su participación de este en cualquier momento. Su decisión de participar o no en el estudio no implicará ningún tipo de consecuencia o afectará de ninguna manera la atención médica que su paciente reciba en el hospital. Podrá solicitar también que se retiren sus muestras del estudio sin que ello implique ningún tipo de consecuencia, para ello le pedimos dirigirse al investigador responsable del estudio Dr. Jaime Amadeo Bustos Martínez al correo electrónico [jbustos@correo.xoc.uam.mx](mailto:jbustos@correo.xoc.uam.mx)

**Riesgos Potenciales/Compensación:** Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son: **sin riesgo**. Si alguna de las preguntas le hicieran sentir un poco incómodo(a), tiene el derecho de no responderla.

Se brindará atención médica de cualquier molestia presentada a la hora de tomar la muestra, si se llegara a dar el caso.

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y tampoco implicará algún costo para usted.

**Aviso de Privacidad Simplificado:** El investigador principal de este estudio, Dr. Jaime Amadeo Bustos Martínez, es responsable del tratamiento y resguardo de los datos personales que proporcione, los cuales serán protegidos conforme a lo dispuesto por la **Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados**. Los datos personales que le solicitaremos serán utilizados exclusivamente para las finalidades expuestas en este documento. Usted puede solicitar la corrección de sus datos o que sus datos se eliminen de nuestras bases o retirar su consentimiento para su uso. En cualquiera de estos casos le pedimos dirigirse al investigador responsable del proyecto a la siguiente dirección de correo [jbustos@correo.xoc.uam.mx](mailto:jbustos@correo.xoc.uam.mx).

Como parte de la colaboración de este estudio, su información será compartida con los investigadores de la/s siguientes instituciones: Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Hospital Pediátrico de Iztapalapa. Si no está de acuerdo en que se compartan sus datos con dichas instancias, le pedimos nos lo comunique enviando un mensaje al investigador principal a la siguiente dirección de correo [jbustos@correo.xoc.uam.mx](mailto:jbustos@correo.xoc.uam.mx).

**Números Para Contactar:** Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el investigador responsable del proyecto: Dr. Jaime Amadeo Bustos Martínez al siguiente número de teléfono 5554837000 ext:3670 o 4130 en un horario de 09:00 a 15:00 hrs ó al correo electrónico [jbustos@correo.xoc.uam.mx](mailto:jbustos@correo.xoc.uam.mx).

Si usted tiene preguntas generales relacionadas con sus derechos como participante de un estudio de investigación, puede comunicarse con la Dra. Carolina Salinas Oviedo, al teléfono 55 53 41 76 56 de 9:00 a 15:00 horas o si lo prefiere escribirle a la siguiente dirección de correo electrónico [ccei.sedesa@gmail.com](mailto:ccei.sedesa@gmail.com)

Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Declaración de la persona que da el consentimiento

- Se me ha leído esta Carta de consentimiento.
- Me han explicado el estudio de investigación incluyendo el objetivo, los posibles riesgos y beneficios, y otros aspectos sobre mi participación en el estudio.

- He podido hacer preguntas relacionadas a mi participación en el estudio, y me han respondido satisfactoriamente mis dudas.

Si usted entiende la información que le hemos dado en este formato, está de acuerdo en participar en este estudio, de manera total o parcial, y también está de acuerdo en permitir que su información de salud sea usada como se describió antes, entonces le pedimos que indique su consentimiento para participar en este estudio.

**Registre su nombre y firma en este documento del cual le entregaremos una copia.**

**PARTICIPANTE:**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha/hora \_\_\_\_\_

**TESTIGO 1**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Relación con  
la participante: \_\_\_\_\_

Fecha/hora: \_\_\_\_\_

**TESTIGO 2**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Relación con  
la participante: \_\_\_\_\_

Fecha/hora: \_\_\_\_\_

**Nombre y firma del investigador o persona que obtiene el consentimiento:**

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha/hora \_\_\_\_\_

Este documento se realizó con fundamento en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. En base a su artículo 13 que establece que el ser humano sujeto de investigación será tratado con criterio a su dignidad, protección de sus derechos y bienestar. Al artículo 14 que indica que la investigación deberá ajustarse a los

principios científicos y éticos que justifican la investigación. Además, a los artículos 17, 20 y 21, ya que en esta investigación la toma de muestra se considera de riesgo mínimo. Sin embargo, se requiere de un consentimiento informado donde se explican el propósito y el procedimiento de la investigación. Este consentimiento cumple con los requisitos solicitados por el artículo 22 de dicho Reglamento para dar validez de su aprobación. También se consideran los artículos 34, 35, 36, 37, 38 y 39 que establecen las consideraciones relacionadas a la investigación en menores de edad.