



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

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

TÍTULO DE LA TESIS

Caracterización clínica y molecular de los
aislamientos de *Staphylococcus aureus* en
pacientes pediátricos con infecciones de piel y
tejidos blandos del 2019 al 2022 en el Instituto
Nacional de Pediatría

PRESENTA:
DR. AARÓN ESPINOSA ATRI

TUTOR DE TESIS:
DRA. NANCY EVELYN AGUILAR GÓMEZ

ASESOR METODOLÓGICO:
DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ

Ciudad de México 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



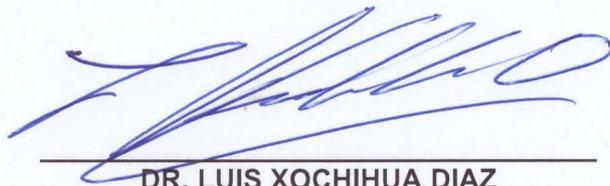
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Caracterización clínica y molecular de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* en pacientes pediátricos con infecciones de piel y tejidos blandos del 2019 al 2022 en el Instituto Nacional de Pediatría



DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. LEONOR PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA



TUTOR DE TESIS
DRA. NANCY EVELYN AGUILAR GÓMEZ



ASESOR METODOLÓGICO
DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ

Índice

Resumen.....	4
Antecedentes.....	6
Introducción.....	3
Epidemiología.....	3
Clasificación.....	3
Etiología.....	4
<i>S. aureus</i>	4
Fisiopatología.....	8
Factores de riesgo.....	8
Cuadro clínico.....	8
Diagnóstico.....	10
Resistencia antimicrobiana.....	11
Tratamiento.....	15
Prevención.....	16
Planteamiento del problema.....	20
Pregunta de investigación.....	20
Justificación.....	20
Objetivos.....	21
Material y métodos.....	21
Análisis estadístico.....	25
Consideraciones éticas.....	25
Cronograma de actividades.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	30
Conclusión.....	33
Bibliografía.....	34

Resumen:

Marco teórico: Las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) son causa frecuente de enfermedades bacterianas en pacientes pediátricos. La mayoría de las IPTB son causadas por *Staphylococcus aureus*. Estas son un problema principalmente por la resistencia antimicrobiana, siendo el *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) el que presenta mayor relevancia clínica. *S. aureus* produce una importante gama de factores de virulencia. La Leucocidina de Pantón-Valentine (por sus siglas en inglés, PVL), al estar presente en este tipo de infecciones, las lesiones tienden a expandirse rápidamente y la recurrencia es frecuente. La reacción en cadena de polimerasa (PCR), es útil en el diagnóstico de IPTB por *S. aureus*. Permite realizar identificación de *S. aureus* (*spaA*, *nucA*, *16s rRNA*) y brindar información acerca de la presencia de genes de virulencia (*pvl*) o de resistencia (*mecA*).

Planteamiento del problema: En los últimos años, se ha visto un incremento de las infecciones causadas por *S. aureus*. La incidencia se duplicó entre 2001 y 2009, de 57 a 117 casos por 100,000 habitantes, y las hospitalizaciones se incrementaron en un 127%. El mayor aumento de incidencia se ha visto en pacientes entre 0 y 17 años. Al momento no se cuenta con datos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) acerca de los factores de virulencia de *S. aureus* presentes en las IPTB. La detección de estos factores de virulencia, principalmente PVL, puede implicar modificaciones en el tratamiento antimicrobiano indicado.

Justificación: El INP es un hospital de tercer nivel, centro de referencia de enfermedades infecciosas. Hasta este momento, no conocemos la frecuencia de *S. aureus* y de los factores de virulencia implicados en IPTB. Se cuenta con métodos diagnósticos para su detección y análisis. Con esta información podremos conocer los datos clínicos de los pacientes, los distintos factores de virulencia de *S. aureus* e identificar su frecuencia. Esto podrá modificar la terapia empírica, brindar tratamiento dirigido, hacer uso racional de antibióticos e identificar pacientes con factores que le puedan condicionar gravedad.

Objetivo general y específicos: Describir las características clínicas de los pacientes con infección de piel y tejidos blandos y las características moleculares de los aislamientos de *S. aureus*. Analizar las características demográficas, tipos de IPTB, origen de la muestra, perfil de susceptibilidad de *S. aureus*, tratamiento utilizados, localización de las IPTB, complicaciones y secuelas.

Material y métodos:

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo

Criterios de inclusión: Pacientes de 0 a 17 años, ambos sexos, con infección de piel y tejidos blandos por *S. aureus* en el INP del 2019 a 2022.

Criterios de exclusión: Expedientes incompletos (más del 80% de datos faltantes)

Durante el periodo de estudio se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se revisaron expedientes de los pacientes para la obtención de datos epidemiológicos y clínicos. Con las muestras incluidas en el estudio se realizó la siembra, tinción de Gram, pruebas de susceptibilidad por el

método de difusión en disco, extracción de DNA y PCR para la detección de genes: *spaA*, *mecA*, *tsst*, *pvl*, *eta* y *etb* mediante electroforesis.

Análisis estadístico: Se utilizará el programa SPSS versión 22 a través del cual se realizará análisis de la información y se expondrán los resultados en tablas, cuadros y gráficas.

Resultados: En 21 pacientes se documentó aislamiento por *S. aureus*, eran en su mayoría hombres (n=13, 61.9%) con edad promedio de 101 meses. El 66.66% eran previos sanos y el principal antecedente de importancia es un traumatismo (n=9, 42.85%). La principal IPTB fue la infección de herida quirúrgica (n=12, 57.14%) y el sitio más afectado fue la pierna (n=9, 42.85%). Ochenta y ocho por ciento de los aislamientos presentaron sensibilidad a meticilina documentada por PCR en tiempo real de *mecA*. No se encontraron genes de virulencia en las cepas estudiadas (*tsst*, *eta*, *pvl* y *etb*)

Discusión: Este estudio es el primero en describir las características clínicas y moleculares de *S. aureus* en IPTB en el INP. La ausencia de gravedad y mínima recurrencia de los cuadros clínicos puede ser una causa que explique el no haber encontrado factores de virulencia.

Conclusión: Las IPTB son causa de morbimortalidad en pediatría. *S. aureus* es el principal agente causal, por lo que su conocimiento epidemiológico, clínico y microbiológico es fundamental para poder brindar un tratamiento adecuado.

Antecedentes:

Introducción

Las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) son causa frecuente de enfermedades bacterianas en pacientes pediátricos. Son entidades clínicas de presentación, causa y severidad variable. Se definen como la invasión bacteriana de las distintas capas de la piel así como los tejidos blandos subyacentes. Se presentan desde infecciones menores y autolimitadas, hasta procesos graves que ponen en peligro la vida (1).

Epidemiología

En EE. UU, alrededor del 10% de los ingresos hospitalarios corresponden a IPTB (1). Hasta el 80% de los niños que viven en zonas endémicas (países tropicales y de bajos recursos) pueden ser afectados (2).

La mayoría de las IPTB son causadas por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y por *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*). En los últimos años, se ha visto un cambio en la microbiología con un incremento gradual de las infecciones causadas por *S. aureus* (3). La incidencia de IPTB por *S. aureus* se duplicó entre 2001 y 2009, de 57 a 117 casos por 100,000 habitantes, así como las hospitalizaciones se incrementaron en un 127% (4). En años recientes, en EE. UU, la incidencia de IPTB causada por *S. aureus* es de 122-168 casos por 100,000 habitantes (5).

Las hospitalizaciones por IPTB por *S. aureus*, representan un costo anual estimado de 4.5 billones de dólares, de los 14.5 billones de dólares por todas las hospitalizaciones debidas a infecciones por *S. aureus*. Aunque los adultos mayores representan el grupo de edad con más hospitalizaciones, el mayor incremento en incidencia en los últimos años se ha visto en los pacientes menores de 18 años (5).

Clasificación

El término IPTB describe una amplia y heterogénea variedad de condiciones clínicas. Se han propuesto diversas clasificaciones, sin embargo hasta el momento no hay una universalmente aceptada. Cada clasificación organiza a las IPTB a partir de una variable específica como la profundidad (**figura 1**), la localización anatómica, la velocidad de progresión, la severidad del cuadro y el agente etiológico. Pueden clasificarse como primarias (debido a una infección directa de piel y tejido subcutáneo íntegros) y secundarias (como consecuencia de una dermatosis previa). Las primarias pueden clasificarse como foliculares (foliculitis, furúnculos, carbuncos, abscesos) y no foliculares (impétigo, erisipela y celulitis) (2). Desde 1998 se propuso una clasificación dividiendo a las IPTB en dos amplias categorías; complicada y no complicada.

Las IPTB complicadas incluyen infecciones de tejidos blandos profundos como las formas necrosantes, úlceras infectadas y grandes abscesos. Las IPTB no complicadas incluyen a la celulitis, abscesos simples, impétigo, forúnculo (6).

La clasificación de la Sociedad Americana de enfermedades infecciosas (IDSA) es la más acertada y útil para guiar la práctica clínica (7).

Distingue a las IPTB según:

- A) Extensión de la piel: superficiales (no complicadas) y profundas (complicadas)
- B) Tasa de progresión: agudas y crónicas
- C) Necrosis del tejido: Infecciones necróticas y no necróticas

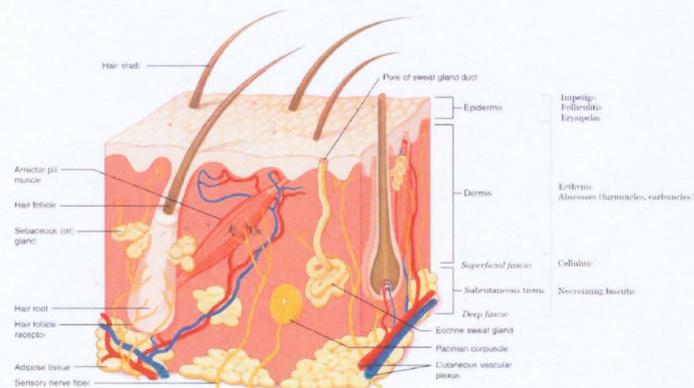


Figura 1. IPTB según la profundidad. Tomado de Silverberg B. A Structured Approach to Skin and Soft Tissue Infections (SSTIs) in an Ambulatory Setting (8).

Etiología

La mayoría de los cuadros de IPTB no son cultivados, por lo que el diagnóstico microbiológico se desconoce. Sin embargo, los agentes etiológicos clásicamente descritos como los más frecuentes son *S. aureus* y *S. pyogenes*.

Otros agentes causales de IPTB confirmadas por cultivo, aunque menos frecuentes son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp. y *Escherichia coli*.

Un estudio en EE. UU determinó los agentes causales de IPTB entre 2009 y 2011 (23% de la muestra eran pacientes < 18 años) en el que se obtuvieron 58,794 aislamientos, de los cuales fueron *S. aureus* meticilino sensible (SAMS) 44%, SAMR 37%, *S. pyogenes* 10%, Gram negativos 14%, otros Gram positivos 2% y anaerobios < 1 % (9).

S. aureus

Los miembros del género *Staphylococcus* son cocos Gram positivos que aparecen aislados, en parejas, tétradas, cadenas cortas o característicamente en grupos irregulares en forma de racimo de uvas. *Staphylococcus* viene del griego *Staphylé* que significa racimo de uvas, de ahí su nombre. El género *Staphylococcus* presenta positividad para catalasa, contiene hasta 40 grupos taxonómicos, 16 de los cuales

se encuentran en el ser humano. Las especies más virulentas en el humano son *S. aureus* y *S. lugdunensis*.

S. aureus tiene algunas características que lo diferencian de las otras especies. Entre ellas, la coagulasa, que tiene un valor diagnóstico de laboratorio debido a que permite diferenciar con rapidez a los *Staphylococcus* coagulasa positivos (*S. aureus*) de los negativos (*S. epidermidis*). *S. aureus* es un microorganismo anaerobio facultativo, inmóvil, parte de la flora humana normal y responsable de una gran variedad de enfermedades. En agar sangre de carnero 5%, *S. aureus*, forma colonias redondas, convexas, opacas de 1 a 4 mm de diámetro, con una zona clara de beta-hemólisis que rodea a la colonia. La producción de pigmento es variable, con cepas que presentan un pigmento entre amarillo y dorado (10).

S. aureus es uno de los patógenos con mayor distribución, implicado en infecciones comunitarias e intrahospitalarias. Es causa de neumonía, bacteriemia, infecciones osteoarticulares y cardiovasculares. Las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *S. aureus* usualmente no representan una gran mortalidad, pero sí una morbilidad importante. Dado a su frecuencia, representan una carga considerable para la salud pública. Las infecciones por *S. aureus* son un problema principalmente por la resistencia antimicrobiana, siendo SAMR el que presenta mayor relevancia clínica (11).

La prevalencia mundial de SAMR es alrededor del 40%, sin embargo esto varía en gran medida según la región geográfica. En Norteamérica 47%, Europa 26.8%, Oceanía 39.6% y América Latina 38.7% (12). En México se ha documentado una disminución en la prevalencia de SAMR en los últimos 10 años de 44.5% a 26.2%, lo que indica una tendencia hacia una mayor susceptibilidad frente a *S. aureus* (13).

La infección por *S. aureus* usualmente se origina de una colonización asintomática.

S. aureus es un comensal frecuente de la piel y mucosas. Hasta el 30% de los humanos se encuentran persistentemente colonizados por *S. aureus*, mientras que otro 30% presenta una colonización transitoria (14).

El principal reservorio en humanos son las narinas anteriores. *S. aureus* puede establecer interacciones importantes con células epiteliales nasales mediante varias proteínas y células de superficie, lo que puede llevar al estado de portador persistente. La colonización extra nasal incluye piel, faringe, periné, vagina, axilas y tracto gastrointestinal. Ciertas poblaciones tienden a tener mayores tasas de colonización: personas con dermatitis atópica, VIH, Poliangeítis Granulomatosa, diabéticos insulino dependientes, nefrópatas con terapia sustitutiva, usuarios de drogas intravenosas, entre otros. Con hasta 9 veces mayor riesgo de infección en pacientes con colonización persistente vs. transitoria (15).

S. aureus produce una importante gama de factores de virulencia. Los factores de virulencia se pueden dividir entre los factores asociados a superficie celular (adherencia) y los factores secretados (exotoxinas).

Determinantes de la superficie celular:

Biopelícula: Es una trama extracelular de polisacáridos y proteínas que hace que las bacterias queden incluidas en una estructura cohesiva. Las bacterias que

permanecen en la biopelícula están en una fase latente, y así son fenotípicamente tolerantes al efecto de los antibióticos. La producción de biopelícula facilita la colonización de catéteres y biomateriales.

Cápsula: Hay 11 serotipos de *S. aureus* según su cápsula. Los *S. aureus* con cápsulas 5 y 8 son responsables de hasta el 75% de las infecciones. Estas cápsulas son antifagocitarias, lo que incrementa la virulencia.

Adhesinas de superficie: Estos componentes reaccionan con moléculas de la matriz de adherencia y son llamados MSCRAMM (*microbial surface component reacting with adherence matrix molecules*). Entre las MSCRAMM más importantes se encuentran el factor de agrupamiento B (ClfB) y el factor de agrupamiento A (ClfA) (10).

Factores secretados:

Hemolisinas: *S. aureus* posee varias hemolisinas (alfa, beta, gamma y delta hemolisinas). La alfa-hemolisina (toxina A) es de las toxinas más importantes en la patogénesis de *S. aureus*. Es una citolisina para varios tipos de células, incluyendo a los leucocitos. Produce poros y utiliza como receptor a la proteína ADAM10 de las células del huésped. También contribuye a la penetración de queratinocitos en infecciones cutáneas (11,16).

Leucocidina de Panton-Valentine (PVL):

Descrita por Panton y Valentine en 1932. Está codificada por dos genes, *lukS* y *lukF*. La toxina de PVL destruye las membranas de los leucocitos mediante la combinación de 2 proteínas secretoras (S y F) las cuales generan poros, lo que resulta en muerte celular. Puede ser expresado por SAMR y por SAMS. Desde la década de los 90s, PVL se ha asociado a IPTB. La presencia de PVL se asocia claramente a abscesos y forúnculos, con un OR de 10.5 (95% CI, 7.4 a 14.9) (17). En años recientes, PVL se ha reconocido por su participación en las IPTB recurrentes. Aunque la mayoría de las IPTB son causadas por *S. aureus* PVL negativo, PVL-SA es responsable de un número importante de brotes epidémicos (18). En Europa la mayoría de las cepas de *S. aureus* PVL positivo (PVL-SA) son SAMS, mientras en USA la principal causa de infecciones por PVL-SA son SAMR comunitarios (cepa USA-300). Un estudio en EE. UU en 2004 demostró que el 78% de las IPTB causadas por *S. aureus* eran MRSA, de los cuales 98% eran PVL + de la cepa USA-300 (19). La mayor prevalencia a nivel mundial de PVL-SA se encuentra en África en el 57%. Otros países reportan una prevalencia menor como China 12.8%, Alemania 30%, Singapur 11.6%, Turquía 4% (20). IPTB recurrentes son la forma clásica de presentación de PVL-SA. De igual manera las IPTB invasivas, rápidamente progresivas y que pongan en peligro la vida (Ej. fascitis necrosante) se han asociado con la presencia de PVL (21). Clínicamente PVL-SA se distingue por (22):

- Las lesiones tienden a expandirse rápidamente
- Hay un alto riesgo de transmisión a contactos cercanos (intradomiciliarios)
- La recurrencia es frecuente.

Superantígenos

Toxina 1 del síndrome del shock tóxico (TSST-1): Exotoxina que presenta reacción cruzada con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC-II) de las células presentadoras de antígenos. Lo que dispara una respuesta de linfocitos T y una liberación masiva de citocinas. Responsable del shock tóxico por *S. aureus* (10).

Las modulinas solubles en fenol (PSMs) son una familia de proteínas encontradas en *S. aureus* que lisan células humanas, incluyendo neutrófilos y eritrocitos. Se propone que tienen un importante papel en las IPTB, ya que sus productos proteolíticos facilitan la colonización y dispersión del *S. aureus* en la piel (23). La expresión de los elementos previamente mencionados está controlada por *agr*, un locus regulador de la expresión de las toxinas del *S. aureus* (24).

El resto de los factores de virulencia de *S. aureus* se presentan en la **tabla 1**.

Tabla 1. Principales factores de virulencia de *S. aureus*.

Gen	Producto	Actividad/función
<i>spa</i>	Proteína A	Autoinmune, anti-PMN
<i>clfA</i>	Factor de agrupamiento A	Unión a fibrinógeno
<i>clfB</i>	Factor de agrupamiento B	Unión a fibrinógeno
<i>hla</i>	Alfa-hemolisina	Hemolisina, citotoxina
<i>lukS/F</i>	PVL	Leucolisina
<i>eta</i>	Exfoliatina A	Dermatitis exfoliativa
<i>etb</i>	Exfoliatina B	Dermatitis exfoliativa
<i>tsst</i>	Toxina del shock tóxico-1	Síndrome de shock tóxico
<i>nuc</i>	Nucleasa	NUtrición
<i>fnbA</i>	Fibronectina BPA	Unión a fibronectina
<i>fnbB</i>	Fibronectina BPB	Unión a fibronectina
<i>lfb</i>	Lactoferrina BP	Unión a lactoferrina

Tomado de Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (10)

Variantes de colonias pequeñas

Un fenotipo atípico de *S. aureus*, llamado variedad de colonias pequeñas (SA-SCVs), se ha asociado principalmente a formas crónicas y recurrentes de IPTB. Cambios en las vías metabólicas de estas variantes provoca que el crecimiento sea más lento, y que la pigmentación y la hemólisis características estén disminuidas. Éste fenotipo contribuye a infecciones recurrentes por aumento en la formación de

biofilm, susceptibilidad antimicrobiana alterada y persistencia intracelular del patógeno con evasión del sistema inmune (25).

Fisiopatología

La principal defensa del cuerpo frente a las infecciones por *S. aureus* es mediante la respuesta de neutrófilos. Cuando *S. aureus* entra la piel, los macrófagos y neutrófilos migran al sitio de infección. *S. aureus* evade esta respuesta de múltiples maneras. Incluyendo el bloqueo de la quimiotaxis de leucocitos, secuestro de anticuerpos del huésped, ocultándose por la cápsula o biofilm, y resistiendo la destrucción por los fagocitos (23).

Factores de riesgo

Factores de riesgo generales:

Enfermedad cardiopulmonar, enfermedad hepatorenal, tercera edad, obesidad, asplenia, inmunocompromiso (VIH, quimioterapia, etc), insuficiencia vascular, neuropatía periférica, linfedema, exposición a agua (salada o agua dulce), mordeduras (humana, animal), uso de drogas IV (8).

Factores de riesgo para colonización de SAMR en niños:

Edad < 6 meses y entre 8-13 años, sexo masculino, hospitalización previa de algún miembro de la familia, miembro de la familia trabajador de la salud, número de hermanos, hospitalización previa, asistencia a guarderías > 5 días/semana, madre colonizada por SAMR, ser portador de dispositivos invasivos (catéter venoso central), enfermedades crónicas de la piel, sinusitis crónica (26).

Factores de riesgo para fascitis necrosante:

Abuso de alcohol, desnutrición, trauma, cirugía, participación en actividades deportivas (8).

Cuadro clínico

IPTB no complicadas

Foliculitis: es una infección purulenta aguda de la unidad pilosebácea, que se presenta como pequeñas pápulas eritematosas o pápulas blancas foliculares.

La forunculosis es una infección del folículo que se caracteriza por edema nodular perifolicular que posteriormente drena pus y detritus, con lesiones más grandes y dolorosas que en la foliculitis. Varios factores de riesgo se han asociado a recurrencia como la colonización nasal, pobre higiene y cepas PVL positivas (2).

Impétigo: es la causa más común de infección bacteriana de piel en los pacientes pediátricos. Hay dos formas clínicas: impétigo buloso y no buloso.

El impétigo no buloso se presenta como costras melicéricas en el rostro (alrededor de la boca y nariz), extremidades y cuero cabelludo.

El impétigo buloso es secundario a la producción de toxinas exfoliativas (toxinas A y B) lo que lleva a la formación de bulas, las cuales se rompen a los 2-3 días para formar una costra. Si no se tratan, pueden extenderse por autoinoculación. Raramente dan fiebre o linfadenopatía. Pueden complicarse con celulitis, osteomielitis, artritis séptica, neumonía, sepsis, etc (2).

Ectima: Es una forma profunda de impétigo, causado por *S. pyogenes*. Se ha asociado a estados de desnutrición e inmunocompromiso. Las lesiones comúnmente ocurren en las extremidades inferiores. Se caracterizan por ser lesiones gruesas tipo costra color café, que evolucionan a úlceras. La úlcera tiene una apariencia de "sacabocado". Se acompaña de fiebre de inicio abrupto y malestar general (2).

Erisipela: Causada más comúnmente por *S. pyogenes* y raramente por *S. aureus*. Involucra la dermis y típicamente se presenta con bordes bien definidos e indurados, con una placa eritematosa de bordes elevados. Comúnmente se afecta el rostro y extremidades inferiores. Se puede acompañar de síntomas sistémicos (2).

IPTB complicadas

Abscesos: Colecciones de pus, más grandes y profundas que los forúnculos. Se presentan con induración y dolor. Pueden acompañarse de síntomas sistémicos. La causa más frecuente es *S. aureus*. Se clasifican como simples (< 3 cm de 6-11 meses y <4 cm de 1-8 años) o complicados (> 5 cm e involucro de dos sitios). La recurrencia de los abscesos se asocia a colonización por SAMR y a PVL-SA (2).

Carbunco: Abscesos mayores y más profundos que provienen de múltiples forúnculos. Usualmente causados por *S. aureus*. Son dolorosos, y al romperse pueden formar múltiples tractos sinusales. Se presenta comúnmente en cuello, espalda, pecho y glúteos (2).

Fascitis necrosante: Es una forma agresiva de IPTB. Puede afectar cualquier parte del cuerpo pero principalmente escroto, periné, pared abdominal y extremidades. Se caracteriza por tener una progresión rápida y una mortalidad alta (cerca al 30%). La piel inicialmente aparenta no estar afectada, gradualmente se vuelve eritemato-violácea a azul-grisácea. Rápidamente se torna indurada, hiperémica y brillante. Con un dolor característicamente intenso. En los siguientes días hay necrosis y ulceración que evoluciona a gangrena cutánea, acompañándose de sepsis. Se divide en 3 tipos según los hallazgos microbiológicos. Tipo 1 polimicrobiana, tipo 2 monomicrobiana y tipo 3 por agentes poco frecuentes (2).

Infecciones de sitio quirúrgico

Las infecciones de sitio quirúrgico son una importante causa de morbilidad y mortalidad en el paciente quirúrgico. Se clasifican de la siguiente manera:

Incisional superficial: Afecta piel y tejido celular subcutáneo

Incisional profunda: Afecta estructuras como fascia y capas musculares

Órgano espacio: Cualquier parte del cuerpo, con mayor profundidad que la fascia y capas musculares. Los patógenos aislados dependen del tipo de cirugía. En cirugías limpias, *S. aureus* proveniente de la piel del paciente o del ambiente es la principal causa de infección (1).

Diagnóstico

Microbiología:

La necesidad de realizar pruebas microbiológicas depende de varios factores como el tipo de infección, la severidad y la enfermedad subyacente del paciente. Para IPTB comunes y simples los cultivos no son necesarios. Al contrario, en las IPTB complicadas asociadas con abscesos, las muestras deberán ser recolectadas y enviadas al laboratorio de microbiología para su análisis (1).

El examen directo y los cultivos deberán ser considerados para pacientes inmunodeprimidos, heridas con tierra contaminada o mordeduras de animales. Cultivos de un hisopado superficial generalmente no reflejan a los patógenos responsables de infecciones profundas y pueden resultar contaminadas por comensales de la piel (3).

El examen directo con la tinción de Gram es un método rápido y simple que puede dar información inicial de probable microorganismo causal. Cocos Gram positivos que característicamente se presentan en grupos irregulares en forma de racimo de uvas, es sugerente de *S. aureus* (10).

El cultivo es especialmente útil para conocer la sensibilidad y brindar un tratamiento antimicrobiano dirigido. Cultivos de un hisopado superficial generalmente no reflejan a los patógenos responsables de infecciones profundas y pueden resultar contaminados por comensales de la piel (3).

El hemocultivo no está indicado en IPTB por su baja recuperación (0 - 3 %). Las últimas guías de IPTB de la IDSA no recomiendan su obtención, sin embargo pueden reservarse para casos de IPTB complicadas en grupos de riesgo como inmunodeprimidos y recién nacidos (7).

Los cultivos tradicionales se asocian a retraso en los resultados. Los métodos moleculares representan una alternativa más rápida.

La sensibilidad de ambos métodos es similar (27). Las técnicas moleculares, incluyendo la reacción en cadena de polimerasa (PCR), son especialmente útiles en el diagnóstico de IPTB por *S. aureus*. Ya que de manera rápida se puede realizar la identificación de *S. aureus* (*nuc*, 16S rRNA) y brindar información acerca de la presencia de genes de virulencia (*pvl*) o de resistencia (*mecA*), lo que permite brindar un tratamiento oportuno y apropiado (1).

Imagen:

Rayos X: Ayuda a detectar la presencia de gas en tejidos blandos, lo que puede sugerir infección necrosante, además de que también puede brindar información acerca de la presencia de osteomielitis subyacente (1).

Tomografía computada (TAC): Permite valorar la extensión del proceso infeccioso, útil para revelar colecciones en tejidos blandos y guiar su aspiración (1).

Resonancia magnética nuclear (RMN): Se considera el estudio de elección. Permite observar con detalle estructuras de tejidos blandos y logra diferenciar entre celulitis y abscesos. Brinda mayor asertividad que la TAC para detectar necrosis. Su uso se limita por el costo y la disponibilidad (1).

Ultrasonido: Puede ser más ventajoso en algunos sitios debido a su disponibilidad y costo. Tiene una buena sensibilidad para diferenciar entre celulitis y abscesos. Útil también como guía para realizar aspiración diagnóstica o terapéutica. Es fácil de realizar, no tiene mayores efectos adversos y se puede realizar en pacientes en donde la RMN se encuentre contraindicada (28).

Gaspari et al describieron hallazgos ultrasonográficos (abscesos cutáneos pequeños, irregulares y con bordes mal definidos) que se asociaban con una probabilidad hasta 7 veces mayor de demostrarse SAMR en el cultivo (29).

Resistencia antimicrobiana

Beta-lactámicos:

Un porcentaje reducido de *S. aureus* son sensibles en la actualidad a la penicilina. Esto es debido a una penicilinasa (codificada por el gen *bla*) que hidroliza tanto a penicilina como a ampicilina. Estas cepas son sensibles a las asociaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, así como a penicilinas antiestafilocócicas (oxacilina), cefalosporinas y carbapenémicos.

La resistencia a meticilina (y a la oxacilina) es causada por la adquisición del gen *mecA* que codifica la proteína unión de penicilina (PBP) PBP2a, que posee baja afinidad a beta-lactámicos. La presencia de este gen implica resistencia a todos los beta-lactámicos, con excepción de dos nuevas cefalosporinas; ceftobiprole y ceftarolina.

Desde el punto de vista epidemiológico y molecular el SAMR adquirido en la comunidad (SAMR-AC) y el SAMR asociado a la atención de la salud (SAMR-AAS) son distintos. SAMR-AAS se asocia a factores de riesgo como hospitalización o cirugía recientes, portador de dispositivos invasivos. Asociado al cassette cromosómico (*SCCmec*) I,II y III. SAMR-AC es causa principal de IPTB, neumonía necrosante, infecciones osteoarticulares. Se asocia a *SCCmec* tipo IV-VI, y frecuentemente es portador de PVL. El *SCCmec* es un elemento genético móvil. Estos elementos son altamente diversos en cuanto a su estructura y contenido, se clasifican por tipos y subtipos I-VIII. Por lo tanto, SAMR-AC y SAMR-AAS tienen una presentación variable, mientras SAMR-AAS presenta multirresistencia, SAMR-AC presenta una sensibilidad mayor y un carácter más invasor (1). (tabla 2)

Tabla 2. Comparativa entre SAMR-AC, SAMR-AAS y SAMS-AC.

Característica	SAMR-AH	SAMR-AAS	SAMS-AC
SCC	I-II-III	IV-VI	No específico
PVL	No	Común	raro
Linaje	Clonas hospitalarias	USA 300, ST80	Heterogéneo
Edad	Adultos y adultos mayores	Adultos jóvenes	Neonatos y adultos jóvenes
Comorbilidades	Comunes	Raras	Raras
Susceptibilidad antimicrobiana	Meticilino resistente	Meticilino resistente	Sensible a la mayoría de clases de antibióticos

Casete cromosómico estafilocócico (SCC)

Tomado de Esposito et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update, Journal of Chemotherapy (1).

Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLSB):

Los antibióticos del grupo MLS presentan diferencias estructurales, pero poseen mecanismos de acción y de resistencia muy relacionados. Uno de estos mecanismos es la modificación de la diana ARNr 23S por la acción de metilasas codificadas por los genes *erm* y *cfr*. La presencia de genes *erm* confiere un fenotipo de resistencia MLSB, el cual puede ser de expresión constitutiva o inducible. En la expresión constitutiva ambos antibióticos serán resistentes, mientras que en la expresión inducible, la eritromicina es la responsable de la expresión de este mecanismo de resistencia. La inducción de resistencia por la eritromicina se puede detectar en el laboratorio mediante el test del doble disco con eritromicina y clindamicina (Prueba D), en donde se observa un achatamiento del halo de inhibición (figura 2)(30).



Figura 2. Prueba de inducción de resistencia a la clindamicina. Tomado de Mirza, "Glycopeptide Resistance in *S. Aureus*." *The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in Staphylococcus Aureus*. (30)

Glucopéptidos: La Vancomicina ha sido la piedra angular de tratamiento para SAMR. Desde 1996 se detectaron cepas con resistencia intermedia a vancomicina (MIC 4-8 $\mu\text{g/ml}$) denominados VISA asociadas a fracasos terapéuticos. Posteriormente se detectaron cepas con resistencia heterogénea, las cuales son susceptibles a vancomicina pero que tienen subpoblaciones (una de cada 100,000 a 1,000,000) con resistencia intermedia conocida como hVISA. hVISA/VISA se relacionan con mutaciones en genes como *atl*, *mprF*, *sceD*, entre otros. *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA) es causado por el gen *vanA* principalmente. El gen *vanA* es transferido por *E. faecalis* y genera un cambio en el extremo terminal del peptidoglicano de D-ala-D-ala a D-ala-D-lactato lo que reduce la afinidad por vancomicina (30).

Mupirocina: El CLSI (Clinical & Laboratory Standard Institute) no define puntos de corte. Hay dos fenotipos de resistencia; de bajo nivel por mutaciones en el gen *ileS*, y de alto nivel por adquisición de un plásmido con el gen *mupA*. Lo que puede significar un problema para la descolonización nasal (31).

Linezolid: Resistencia poco frecuente asociado a tratamientos prolongados. Principalmente por mutaciones en el gen *cfz* con mutaciones en el dominio V del ARNr 23S (31).

Aminoglucósidos: La resistencia a aminoglucósidos se debe a la adquisición de enzimas citoplásmicas modificadoras de aminoglucósidos (acetiltransferasas, fosfotransferasas, adeniltransferasas) codificadas en elementos genéticos móviles lo que previene su unión ribosomal (32).

Tetraciclinas: Las resistencias a tetraciclinas se debe a dos mecanismos. El primero por aumento de la expulsión activa codificada por los genes *tetK* y *tetL*; y el segundo por protección del ribosoma codificado por los genes *tetM* y *tetO*. La resistencia por *tetK* afecta solo a tetraciclina, mientras *tetM* implica resistencia cruzada con tetraciclina, doxiciclina y minociclina (31).

Quinolonas: La resistencia a quinolonas está basada en dos tipos de mecanismos. Expresión excesiva de la bomba de expulsión NorA y por mutaciones estructurales en las dianas. La segunda causada por mutaciones en los genes de topoisomerasa IV (*griA* y *griB*) y la girasa (*gyrA* y *gyrB*) (31).

Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX): La resistencia a trimetoprim ocurre por sustituciones de aminoácidos o adquisición horizontal de mutaciones en la dihidrofolato reductasa (DHFR). La mutación más frecuente es la sustitución del aminoácido F98Y (32).

Daptomicina: Cambios en la membrana celular provocando una reducción de la despolarización y autólisis celular inducidas por daptomicina. Mutaciones en los genes *mprF*, *ycyFG* y *vraSR*, son los implicados en la resistencia de *S. aureus* (10).

Rifampicina: Mutaciones resultan en sustituciones de aminoácidos lo que reduce la afinidad del antibiótico. La monoterapia con rifampicina es problemática por la rápida emergencia de resistencia de alto nivel secundario a mutaciones (32).

Tabla 3. Patrón de susceptibilidades de *S. aureus* de 1997-2016.

Antibiótico	1997-2000	2001-2004	2005-2008	2009-2012	2013-2016
SAMS					
Penicilina	14	19	20	23	26
Eritromicina	73	80	78	73	74
Clindamicina	96	96	96	95	96
Doxiciclina	98	99	98	99	99
Tetraciclina	93	94	94	94	95
Ciprofloxacino	95	93	91	90	90
Gentamicina	97	97	97	97	98
Trimetoprim/ sulfametoxazol	100	98	98	99	99
Rifampicina	99	99	99	-	-
SAMR					
Eritromicina	7	9	12	15	18
Clindamicina	23	33	53	63	70
Doxiciclina	71	84	91	94	96
Tetraciclina	61	77	83	86	90
Ciprofloxacino	10	10	20	25	28
Gentamicina	46	65	77	83	89
Trimetoprim/ sulfametoxazol	72	85	91	96	97
Rifampicina	78	86	88	-	-

Tomado de Diekema. Twenty year trends in antimicrobial susceptibilities among *Staphylococcus aureus* from the SENTRY antimicrobial surveillance program (12).

Tratamiento

Impétigo: El tratamiento tópico de primera línea es la mupirocina, y deberá reservarse para casos de impétigo localizado con lesiones limitadas (< 2% superficie corporal total) durante 5-7 días. El tratamiento oral se deberá utilizar en las formas diseminadas y con múltiples lesiones (> 2% superficie corporal total) por 7-10 días, con una penicilina antiestafilocócica (dicloxacilina) o una cefalosporina de primera generación (cefalexina) para SAMS. En casos en donde se tenga una prevalencia > 10% de SAMR en la comunidad las opciones de tratamiento son doxiciclina, TMP/SMX y clindamicina (1,7,26).

Furúnculos y carbuncos: Para pequeños furúnculos, aplicación de compresas calientes para promover su drenaje son suficientes. Para furúnculos más grandes y carbuncos la incisión y drenaje se encuentran indicados. El papel de los antibióticos no es claro pero de utilizarse se deberá brindar cobertura frente a *S. aureus* tomando en cuenta la epidemiología local (1).

Abscesos cutáneos: El manejo inicial es la incisión y drenaje (7). El tratamiento antibiótico se recomienda para abscesos localizados, menores a 5 cm y en pacientes inmunocompetentes. Se han visto desenlaces similares entre pacientes de estas características tratadas solo con drenaje y pacientes tratados con drenaje y antibioticoterapia (1). El tratamiento con antibióticos sistémicos deberá reservarse para pacientes inmunodeprimidos o para pacientes con datos de respuesta inflamatoria sistémica (7).

Celulitis y erisipelas: Pacientes con celulitis leve deberán tratarse de manera empírica con betalactámicos orales. La adición de fármacos activos frente a SAMR (clindamicina, linezolid, TMP/SMX) deberá considerarse en áreas en donde la tasa de SAMR comunitaria sea mayor al 10%. Los pacientes normalmente presentan mejoría a las 24-48 horas del inicio del tratamiento. En la celulitis no complicada la duración del tratamiento va de 5-10 días dependiendo la severidad y la respuesta clínica. En casos de celulitis grave con progresión rápida y datos de sepsis, el tratamiento parenteral se encuentra indicado (26).

Fascitis necrosante: El manejo antimicrobiano empírico debe de ser de amplio espectro, ya que la etiología puede ser polimicrobiana. En casos de infecciones polimicrobianas la guía de la IDSA 2014 recomienda las siguientes combinaciones: Piperacilina-tazobactam o carbapenémico + vancomicina o linezolid, ceftriaxona + metronidazol o clindamicina. En los casos en donde se documenta *S. aureus* como agente causal, se recomienda tratamiento dirigido según las resistencias locales (7).

Tratamiento por *S. aureus* productor de PVL:

Estudios *in vitro* sugieren que la clindamicina y el linezolid (inhibidores de síntesis proteica) inhiben la producción de PVL, mientras que la vancomicina parece no tener efecto. Concentraciones sub-inhedorias de oxacilina u otros betalactámicos que se unen a la proteína de unión de la penicilina 1 (PBP1) aumentan la expresión de PVL al modular los genes *sarA* y *rot*. Estos son mediadores esenciales de la inducción de los beta-lactámicos sobre PVL. En los casos en donde se sospeche de infecciones por *S. aureus* productor de PVL (abscesos recurrentes, formas invasivas o rápidamente progresivas) se recomienda iniciar tratamiento con clindamicina (si la resistencia local es menor al 10%) o como segunda opción la adición de rifampicina al tratamiento estándar es útil para contrarrestar la actividad de la PVL. En casos de SAMR-PVL el tratamiento con linezolid es adecuado. Cuando se combinan tratamientos con betalactámicos, se sugiere que estos se administren a dosis máximas para evitar concentraciones sub-inhedorias (22, 26).

Prevención

Educación preventiva en higiene personal y cuidado de heridas que incluya: mantener heridas cubiertas con material de curación, mantener una adecuada higiene personal con baño y aseo de manos con agua y jabón o alcohol-gel, evitar utilizar artículos de uso personal. La higiene del entorno se debe considerar en pacientes con IPTB recurrentes en contactos domiciliarios o comunitarios.

La descolonización se debe considerar en casos selectos:

Pacientes con IPTB recurrentes o transmisión activa entre contactos intradomiciliarios a pesar de haber optimizado medidas de higiene y cuidados de herida.

Los esquemas recomendados son (33):

- Descolonización nasal con mupirocina 2 veces al día por 5-10 días
- Descolonización nasal con mupirocina 2 veces al día por 5-10 días + baños de lejía o clorhexidina por 5-14 días

Para una mayor erradicación se recomienda realizar estas estrategias también a los contactos intradomiciliarios (26).

Planteamiento del problema:

Las IPTB son causa frecuente de enfermedades bacterianas en pacientes pediátricos. Desde infecciones menores y autolimitadas, hasta procesos que ponen en peligro la vida. En EE. UU, alrededor del 10% de los ingresos hospitalarios corresponden a IPTB. Hasta el 80% de los niños que viven en zonas endémicas (países tropicales e ingresos bajos) pueden ser afectados. La mayoría de las IPTB son causadas por *S. aureus* y por *S. pyogenes*. En los últimos años, se ha visto un incremento de las infecciones causadas por *S. aureus*. La incidencia se duplicó entre 2001 y 2009, de 57 a 117 casos por 100,000 habitantes, y las hospitalizaciones se incrementaron en un 127%. El mayor incremento en incidencia se ha visto en pacientes entre 0 y 17 años. La capacidad de *S. aureus* de producir infección está determinada por varios factores patogénicos. Uno de los principales es la Leucocidina de Panton-Valentine (PVL), que se asocia claramente a las IPTB con un OR de 10.5 (95% CI, 7.4-14.9). Se describe en la literatura una asociación entre la presencia de PVL con la formación de abscesos, admisión hospitalaria y necesidad de tratamiento quirúrgico. PVL y otros factores de virulencia favorecen el desarrollo de infecciones difíciles de tratar, con una larga y en ocasiones grave evolución. En México, las IPTB no son enfermedades de notificación obligatoria, por lo que no se cuentan con datos epidemiológicos actuales. La epidemiología varía de manera importante según el centro hospitalario. En el INP hasta este momento, no se cuenta con datos clínicos y moleculares de *S. aureus* en IPTB. Los datos epidemiológicos, de resistencia y virulencia de *S. aureus* en las IPTB en el INP brindarán información distinta a lo ya estudiado en otros centros tanto nacionales como internacionales. Esto permitirá brindar un tratamiento dirigido e individualizado según la epidemiología local.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y moleculares de los pacientes pediátricos con infecciones de piel y tejidos blandos con aislamiento de *Staphylococcus aureus* del 2019 al 2022 en el Instituto Nacional de Pediatría?

Justificación:

El INP es un hospital de tercer nivel, centro de referencia de enfermedades infecciosas, con una alta población quirúrgica a la que se le brinda atención. En el INP hay un equipo multidisciplinario para la atención de pacientes con IPTB. Sin embargo, hasta este momento, no conocemos la frecuencia de *S. aureus* y de los factores de virulencia implicados en IPTB. Se cuenta con métodos diagnósticos para su detección y análisis. Con esta información podremos conocer los datos clínicos de los pacientes, los distintos factores de virulencia de *S. aureus* e identificar su

frecuencia. Esto podrá modificar la terapia empírica inicial, brindar tratamiento dirigido, hacer uso racional de antibióticos e identificar pacientes con factores que le puedan condicionar gravedad.

Objetivos:

Objetivo general:

- Describir las características clínicas de los pacientes con infección de piel y tejidos blandos y las características moleculares de los aislamientos de *S. aureus*.

Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas y los datos clínicos de los pacientes
- Distinguir los tipos de IPTB
- Identificar el origen de muestra
- Conocer el perfil de susceptibilidad de *S. aureus*
- Describir el tratamiento administrado (empírico y definitivo)
- Exponer la localización de las IPTB
- Clasificar la IPTB según la gravedad del cuadro
- Determinar las complicaciones y secuelas

Material y métodos:

Tipo de estudio

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo

Universo de estudio

Objetivo: Pacientes con infección de piel y tejidos blandos por *S. aureus* de 0 a 17 años

Elegible: En el Instituto Nacional de Pediatría de 2019 a 2022

Criterios de selección:

Inclusión: Pacientes de 0 a 17 años, ambos sexos, con infección de piel y tejidos blandos por *S. aureus*

Exclusión: Expedientes incompletos (más del 80% de datos faltantes) que no se cuente con la muestra microbiológica para el análisis molecular.

Tabla 4. Tabla de variables

Variable	Definición	Tipo	Escala
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Numérica Discreta	0-18 años
Sexo	Condición orgánica que distingue hombres y mujeres	Categórica Dicotómica	Hombre Mujer
Traumatismo	Lesión o daño a los tejidos orgánicos	Categórica Dicotómica	Si No
Cirugía	Procedimiento que implica alguna incisión o sutura para tratar alguna enfermedad o lesión.	Categórica Dicotómica	Si No
Celulitis	Inflamación de la piel secundario a infección	Categórica Dicotómica	Si No
Erisipela	Inflamación de piel y tejido celular subcutáneo secundario a infección	Categórica Dicotómica	Si No
Fascitis necrosante	Infección aguda en tejido celular subcutáneo y fascia que produce necrosis tisular	Categórica Dicotómica	Si No
Abscesos	Colección de pus	Categórica Dicotómica	Si No
Furúnculo	Inflamación en piel secundario a infección del folículo piloso	Categórica Dicotómica	Si No
Localización	Sitio anatómico	Categórica Nominal	Brazo, pierna, espalda, etc
Cultivo de secreción	Método de multiplicación de microorganismos	Categórica Nominal	S. aureus, S. pyogenes, P. aeruginosa, etc
<i>spa A</i>	Gen identificación <i>S. aureus</i>	Gen identificación <i>S. aureus</i>	Si No

<i>mecA</i>	Gen relacionado a resistencia de beta-lactámicos	Categórica Dicotómica	Si No
<i>pvl</i>	Gen virulencia de invasión	Categórica Dicotómica	Si No
<i>eta</i>	Gen toxigénico	Categórica Dicotómica	Si No
<i>etb</i>	Gen toxigénico	Categórica Dicotómica	Si No
<i>tsst</i>	Superantígeno	Categórica Dicotómica	Si No
Cefoxitin	Cefalosporina de segunda generación	Categórica Dicotómica	Sensible Resistente
Linezolid	Oxazolidinona	Categórica Dicotómica	Sensible Resistente
Clindamicina	Lincosamida	Categórica Dicotómica	Sensible Resistente
Eritromicina	Macrólido	Categórica Dicotómica	Sensible Resistente
MLSB	Patrón de resistencia (macrólidos, lincosamidas, estreptogramina-B)	Categórica	Negativo Inducible Constitutivo
Trimetoprim/sulfam etoxazol	Inhibidor de folatos	Categórica Dicotómica	Sensible Resistente
Días de estancia	Número de días desde fecha de ingreso hasta fecha de egreso	Numérica discreta	Días 0-1000
Secuelas	Consecuencia que sobreviene de un hecho determinado-	Cualitativa nominal	Amputación, discapacidad, estéticas
Desenlace	Modo en que se resuelve una acción	Cualitativa nominal	Curación, resolución, muerte

Tamaño de muestra y muestreo

En el periodo de estudio entre 2019 y 2022 se registraron 55 casos. Se incluyeron a todos los pacientes de la población elegible que cumplieron los criterios de selección.

Descripción del estudio

Durante el periodo de estudio se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se revisaron expedientes de los pacientes para la obtención de datos epidemiológicos y clínicos. Con las muestras incluidas en el estudio se realizaron las siguientes técnicas microbiológicas o moleculares.

Perfil de susceptibilidad

El perfil de susceptibilidad se hizo siguiendo los lineamientos del CLSI 2023 (34). A partir de un cultivo puro se realizó una suspensión bacteriana equivalente al 0.5 de Mac Farland y se sembró en agar Mueller-Hinton, se incubó a 37°C durante 18 h; posteriormente se midieron los halos de inhibición y se interpretaron los resultados según los puntos de corte del CLSI 2023. Los antibióticos que se probaron fueron: cefoxitin (FOX), trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), linezolid (LZD), ciprofloxacino (CIP), gentamicina (GE), clindamicina (CC) y eritromicina (E) (prueba de inducción de resistencia a la clindamicina).

Extracción de DNA

Se realizó la extracción de DNA por la técnica manual mediante el uso del kit comercial QIAmp DNA Mini (Qiagen). El DNA se conservó a -20°C hasta su uso.

Identificación de *S. aureus*

Para identificación de *S. aureus* se amplificó el gen *spa*, por PCR en tiempo real. La mezcla de reacción para el gen *spa* tenía un volumen total de 25uL que estaba compuesta por: 7.25 uL de agua, 12.5 uL de Master Mix AmpliTaq Gold, 0.5 uL de cada iniciador, 0.25 uL de *spa* sonda y 2 uL de DNA. Si el aislamiento tenía un Ct menor a 35, se consideró *S. aureus* (35).

Perfil de virulencia

Se amplificaron los genes de virulencia con los iniciadores y condiciones reportados previamente en la **tabla 5** (36,37).

Tabla 5. Iniciadores utilizados para la determinación del perfil de virulencia de *S. aureus* (36,37).

Gen blanco	Iniciador (secuencia)	Alineamiento (temp subrayada)	Producto (tamaño)
<i>tsst</i>	F: TTATCGTAAGCCCTTTGTTG R: TAAAGGTAGTCTATTGGAGTAGG	52°C	398 pb
<i>eta</i>	F: CTAGTGCATTTGTTATTCAAGACG R: TGCATTGACACCATAGTACTTATTC	53°C	93 pb
<i>pvl</i>	F: GGAAACATTTATTCTGGCTATAC R: CTGGATTGAAGTTACCTCTGG	55°C	433 pb
<i>etb</i>	F: ACGGCTATATACATTCAATTGAATG R: AAAGTTATTCATTTAATGCACTGTCTC	54.5°C	226 pb

Identificación de genes de virulencia

Se hace identificación de presencia de genes de virulencia mediante electroforesis utilizando marcador de talla molecular de 100pb, tomando como control positivo cepas ya identificadas previamente.

Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas (edad, días de estancia hospitalaria) se reportaron frecuencias y porcentajes en caso de no cumplir con los criterios de normalidad. Se reportaron promedio, desviación estándar o mediana en las variables que cumplan con normalidad.

Para las variables cualitativas (género, antecedente, tipo de IPTB, método diagnóstico, genes de identificación, genes de resistencia, genes de virulencia, sensibilidad a antibióticos, secuelas y desenlace). El análisis descriptivo se reportará mediante frecuencias. Se utilizará el programa SPSS versión 22, a través del cual se realizará el análisis de la información. Los resultados del estudio se presentarán en tablas, cuadros o gráficos.

Consideraciones éticas:

Con el objetivo de clasificar como investigación sin riesgo, el proyecto se someterá a una evaluación, considerando que se basa en la revisión de expedientes y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables sociales, fisiológicas y psicológicas de los participantes en el estudio; lo anterior de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. La información personal en los expedientes clínicos no será transferida a terceros, cumpliendo con ello, con las normas vigentes para protección de datos personales (Ley Federal de Protección de Datos Personales, NOM-004-SSA3-2012).

El respeto, beneficencia, justicia, autonomía y no maleficencia, no serán vulnerados, cumpliendo los principios bioéticos de Beauchamp y Childress.

Se declara que ninguno de los investigadores tiene situación de conflicto de interés real, potencial o evidente, incluyendo interés financiero, personal, familiar o de otro tipo.

Cronograma de actividades:

Actividades	Marzo 2022 a mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023
Búsqueda de bibliografía y realización de marco teórico	X			
Búsqueda de bibliografía y realización de marco teórico	X			
Entrega de protocolo de investigación		X		
Corrección de protocolo de investigación			X	
Trabajo con muestras en torre de investigación: Descongelar, conservar, Gram, extracción de DNA, sensibilidad. PCR para identificación, resistencia y virulencia, electroforesis.			X	
Recolección de datos			X	X
Vaciado de información a base de datos				X
Análisis estadístico				X
Informe de resultados				X
Informe final				X

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 34 pacientes con IPTB que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales se obtuvieron 53 cepas. De las 53 cepas, 34 se observaron cocos Gram positivos en el frotis. De éstas 34 cepas, 25 de ellas que provienen de un total de 21 pacientes, se identificaron como *S. aureus* (figura 3).

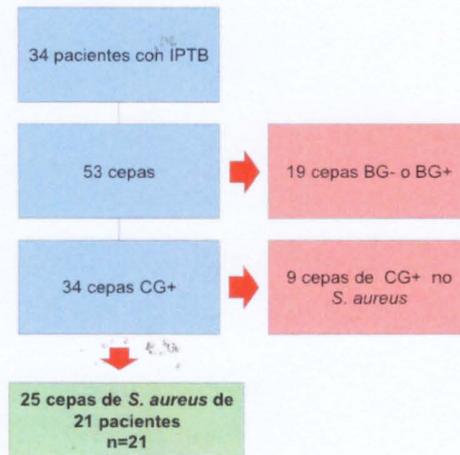


Figura 3. Flujograma del estudio

Cocos Gram positivos (CG+), Bacilos Gram negativos (BG-), Bacilos Gram positivos (BG+)

De los 21 pacientes en los que se documentó aislamiento por *S. aureus*, eran hombres (n=13, 61.9%) y mujeres (n=8, 38.1%. La media de edad fue de 101 meses (3-207 meses). El 66.66% eran previos sanos, mientras que el resto tenían alguna enfermedad de base (inmunodeficiencia primaria (n=2, 9.52%), displasia ósea (n=2, 9.52%), DM2 (1), mielomeningocele (n=1, 4.76%), dermatomiositis (n=1, 4.76%).

Los antecedentes previos al inicio del cuadro clínico fueron: traumatismo (n=9, 42.85%), cirugía (n=6, 23.80%) e IPTB previa (n=1, 4.76%). En seis (28.57%) de los casos no se identificó ningún antecedente.

Los tipos de IPTB fueron: infección de herida quirúrgica (n=12, 57.14%), absceso (n=5, 23.80%) y celulitis (n=4, 19.04%).

Los sitios afectados fueron: pierna (n=9, 42.85%), pie (n=3, 14.28%), brazo (n=2, 9.52%), cuello 9.52% (n=2, 9.52%), región preseptal, oído, espalda, sacro y mano (n=1, 4.76%) cada una respectivamente.

La sensibilidad de los aislamientos a los antibióticos estudiados fue la siguiente: FOX 88% ; SXT 96%; LZD 100%; GE 84%; CIP 92%; E 80%, CC 80% (figura 4).

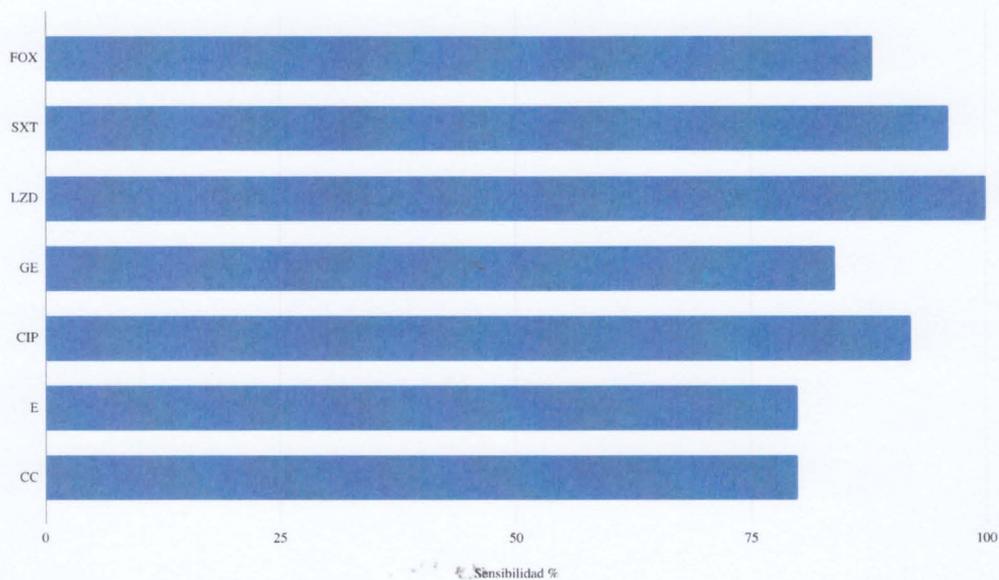


Figura 4. Sensibilidad de muestras de *S. aureus* en IPTB

El fenotipo de inducción de resistencia a CC se observó en 3 aislamientos. De los aislamientos con iMLSB, el resto de los antibióticos resultaron sensibles.

Tabla 6. de fenotipo inducción de resistencia a CC

	cMLSB	iMLSB	ML	Total
SAMR	1	0	0	1
SAMS	0	3	1	4

S. aureus metilino resistente (SAMR, *S. aureus* metilino sensible (SAMS), resistencia constitutiva a la eritromicina y a la clindamicina (cMLSB), resistencia constitutiva de expresión inducible (iMLSB)

Tres aislamientos presentaron resistencia a FOX, identificándose presencia del gen *mecA* en todos ellos. Dos de ellos mostraron sensibilidad al resto de los antibióticos y uno de ellos (O-109) presentó resistencia a SXT, CIP y cMLSB. Los tres aislamientos fueron encontrados en muestras de infecciones de sitio quirúrgico.

Tabla 7. Tratamiento de IPTB por *S. aureus*

Aislamiento	Resistencia metilina	MLSB	Dx	Tratamiento empírico	Tratamiento definitivo	Tratamiento ambulatorio (días)	Tratamiento total (días)	Desenlace
O-9	SAMS	ND	Inf Hx Qx	CDX -1 a 0	CDX -1 a 13	14	14	curación
O-17	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	CEF -1 a 0	CDX 0 a 6	0	7	curación
O-65	SAMS	sensible	absceso	CTX+CLI -4 a +2	CEF +3 a +9	0	12	curación
O-67	SAMS	sensible	absceso	CEF+CFZ 0 a +5	CTX+CLI +6 a +15	0	15	curación
O-71	SAMS	sensible	absceso	CEF+CLI -5 A +3	CFL+CLI -5 a +10	4	14	curación
O-81	SAMS	iMLSB	absceso	CEF -3 A +3	DIC +4 A +7	4	10	curación
O-83	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	CEF 0 a +1	CEF+CFZ +1 a +6	0	6	curación
O-83B	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	CEF -4 a +3	CFL +4 a +6	2	10	curación
O-85B	SAMR	sensible	Inf Hx Qx	CEF -1 a +3	CFL +4 a +13	8	14	curación
O-88	SAMR	sensible	Inf Hx Qx	CIP+CFL 0 a +3	CFL +4 a +17	0	17	curación
O-93	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	CTX+CLI 0 a +2	CTX+CLI 0 a +14	0	14	curación
O-97	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	CEP+VAN -3 a +2	CEP+VAN -3 a +16	0	19	curación
O-101	SAMS	sensible	absceso	CEF -4 a +3	CEF -4 a +11	0	15	curación
O-102	SAMS	sensible	absceso	CEF -4 a +3	CEF -4 a +11	0	15	curación
O-103	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	CEF -4 a +2	CLI +3 a +9	6	13	curación
O-104	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	CEF + CFZ + MET -9 a +4	CFL +5 a +12	7	20	curación
O-106	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	CEF + CFZ + MET -9 a +4	CFL +5 a +12	7	20	curación
O-107	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	ERT 0 a +2	ERT 0 a +7	0	7	osteomielitis
O-108	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	ERT 0 a +2	ERT 0 a +7	0	7	osteomielitis
O-109	SAMR	cMLSB	Inf Hx Qx	ERT 0 a +2	ERT 0 a +7	0	7	osteomielitis
O-118	SAMS	iMLSB	celulitis	CEF 0 a +3	CFL +3 a +10	7	10	curación
O-124	SAMS	ND	celulitis	CEF 0 a +2	CFL +2 a +7	5	7	curación
O-125	SAMS	iMLSB	celulitis	CLI 0 a +1	CTX + MET + CEF +1 a +7	0	7	curación
O-128	SAMS	ML	celulitis	CEF 0 a +1	CIP + CFL +1 a +8	7	8	curación
O-132	SAMS	sensible	Inf Hx Qx	CEF 0 a +4	CFL +4 a +14	5	14	curación

S. aureus metilino resistente (SAMR), *S. aureus* metilino sensible (SAMS), resistencia constitutiva a la eritromicina y a la clindamicina (cMLSB), resistencia constitutiva de expresión inducible (iMLSB), no determinado (ND), CDX (cefadroxilo); CEF (cefalotina); CTX (ceftriaxona); CLI (clindamicina); CFZ (ceftazidima); CFL (cefalexina); CEP (cefepime); VAN (vancomicina); MET (metronidazol); ERT (ertapenem).

Día 0 considerado como el día de toma de cultivo.

Catorce pacientes (66.66%) recibieron antibiótico empírico anti estafilocócico como monoterapia: CEF (n=11, 52.38%), CDX (n=1, 4.76%) CLI (n=1, 4.76%) y ERT (n=1,

4.76%). El resto (33.33%) recibieron tratamiento combinado de la siguiente manera: CTX+CLI (n=2, 9.52%), CEF+CFZ (n=1, 4.76%), CEF+CFZ+MET (n=1, 4.76%), CEF+CLI (n=1, 4.76%), CIP+CFL (n=1, 4.76%) y CEP+VAN (n=1, 4.76%) (**tabla 7**). Ninguno de los aislamientos SAMR tuvo valor clínico y fueron manejados con antibióticos con espectro frente a SAMS presentando adecuada respuesta clínica y desenlace. (**tabla 7**).

No se detectaron factores de virulencia (*tsst*, *pvl*, *eta*, *etb*) en ninguna de las muestras analizadas.

Promedio de duración de tratamiento 12.04 días (6-20 días), siendo intrahospitalario en promedio de 8.3 días y ambulatorio en 4.09 días. El promedio del tratamiento intravenoso fue de 7.89 días y del tratamiento oral fue de 7.92 días. La duración de la estancia hospitalaria promedio fue de 9.66 días (0-33 días).

Solo un paciente presentó secuelas, que fue la amputación de la extremidad. El resto de los pacientes no presentaron secuelas. El desenlace de los 21 pacientes fue la curación (**tabla 7**).

Discusión

S. aureus fue el microorganismo predominante de las IPTB de esta colección, identificado en cerca de la mitad de las muestras analizadas. Lo que se asemeja a otros estudios en donde se reporta a *S. aureus* como agente causal de IPTB en un 81% (SAMS 44% y SAMR 37%) (3,4,5,9).

El promedio de edad de los pacientes fue de 101 meses, lo que sugiere una importante prevalencia en este grupo de edad y similar al creciente número de casos reportados en pacientes menores de 18 años en los últimos años (5). Con una incidencia creciente de 117 casos por 100,000, la cual se publicó en los últimos 20 años (4). Al igual que lo reportado en la literatura internacional, el grupo de pacientes más afectado fueron los pacientes de sexo masculino y sin antecedentes patológicos (3,4). A diferencia de otros centros hospitalarios, el INP brinda atención a una importante cantidad de pacientes con algún antecedente patológico. El presente estudio destaca un 33.34% que contaban con algún antecedente de importancia, principalmente inmunodeficiencia primaria o displasia ósea. Más de 2/3 de los pacientes tuvo algún antecedente de importancia previo a la presentación de IPTB, siendo los principales un traumatismo o una cirugía previa.

De manera interesante, el tipo de IPTB predominante fue la infección de herida quirúrgica en el 57.14%. Los patógenos aislados en infecciones de sitio quirúrgico dependen del tipo de procedimiento. *S. aureus* proveniente del ambiente o de la propia microbiota de la piel del paciente, es causa frecuente de infección. (1) El INP es un centro de referencia, en donde se atiende a una gran cantidad de pacientes quirúrgicos. El informe anual 2022 reportó que después de las infecciones del

torrente sanguíneo y neumonías, las infecciones de sitio quirúrgico son las más prevalentes; representan un 10.8% de todas las infecciones asociadas a la atención de la salud en 2022 con una tasa de 2.6 infecciones de sitio quirúrgico por cada 100 cirugías. (38)

Todas las cirugías realizadas fueron procedimientos ortopédicos. Estudios al igual que este, demuestran que en infecciones de sitio quirúrgico de cirugías ortopédicas de pacientes pediátricos, *S. aureus* es el principal agente. (39)

La identificación de *S. aureus* es de gran importancia médica en los ámbitos hospitalarios y extrahospitalarios. Se requieren de métodos confiables y rápidos para identificar este microorganismo.

Las pruebas moleculares de identificación se han desarrollado recientemente para el diagnóstico de diversos tipos de infecciones, incluidas las causadas por *S. aureus* (Ej. infecciones osteoarticulares). Se ha comprobado su especial utilidad en pacientes con cultivos negativos y que han recibido antibióticos previamente. Sin embargo existen algunos limitantes como presentar falsos positivos al identificar microorganismos contaminantes de la piel, DNA de bacterias no viables, no muestran un perfil de susceptibilidad completo y requieren una adecuada validación e interpretación. Uno de los blancos genómicos más utilizados para determinar el agente causal es el 16S rRNA (37,40).

Algunos de los factores de virulencia de *S. aureus* están codificados por genes especie-específicos como *nuc* y *spa*. Estas moléculas sólo se han encontrado en *S. aureus* lo que las convierte en blancos útiles para su identificación. (35)

En diversos estudios se ha utilizado el gen *nuc* como blanco genómico para la identificación de *S. aureus* con adecuados resultados (41,42,43). En el presente estudio se utilizó el gen *spa* para la identificación de *S. aureus*.

La prevalencia mundial de SAMR es alrededor del 40%, sin embargo esto varía en gran medida según la región geográfica. En América Latina se reporta una prevalencia del 38.7% (12). En México, se ha documentado una disminución en la prevalencia de SAMR en los últimos 10 años de 44.5% a 26.2%, y esta varía de centro a centro hospitalario (13). En el presente estudio se reportaron 3 aislamientos de *S. aureus* con resistencia a la metilina, que, aunque no se les dio valor clínico, suman información en cuanto a la prevalencia de SAMR en los aislamientos que circulan localmente. Además, los 3 aislamientos fueron encontrados en infecciones de sitio quirúrgico. Lo que traduce que este patrón de resistencia puede ser más prevalente en infecciones asociadas a la atención de la salud.

En el INP se han realizado estudios de caracterización molecular de *S. aureus* en infecciones osteoarticulares (37) e infecciones del torrente sanguíneo (42). El estudio actual es el primero en analizar la caracterización molecular de *S. aureus* en IPTB. A diferencia de lo encontrado en infecciones osteoarticulares ($n=27$) (*tsst* $n=5,18.5\%$; *pvl* $n=5,18.5\%$; *eta* $n=1,3.7\%$; *etb* $n=0,0\%$) (37) e infecciones del torrente sanguíneo ($n=249$) (*tsst* $n=38,15.2\%$; *pvl* $n=4,1.6\%$; *eta* $n=5,2\%$; *etb* $n=1,0.4\%$) (42) y en IPTB ($n=30$) (*tsst* $n=0,0\%$; *pvl* $n=26,86.7\%$; *eta* $n=1,3.3\%$; *etb* $n=0,0\%$) (44) ; ninguno de los genes de virulencia (*tsst*, *pvl*, *eta*, *etb*) fue identificado

en las muestras incluidas en el presente estudio. Esto puede explicarse por el tipo de IPTB incluidas en el estudio (leves y no recurrentes).

Las limitantes de éste muestreo fueron el número pequeño de aislamientos, que solo provienen de un solo centro y que solo se trató de identificar la presencia de cuatro genes. Sin embargo, esto representa la epidemiología local de las IPTD en el INP. Mostrando un número más representativo de las infecciones de sitio quirúrgico, en donde se demostró que *S. aureus* es el principal agente causal.

El presente estudio podría tener algunas mejoras metodológicas. Estudiar un periodo de tiempo más largo, con un mayor número de pacientes y por lo tanto aislamientos, permitiría un mejor panorama epidemiológico y microbiológico. Los pacientes con infecciones de sitio quirúrgico eran pacientes a los que se les realizaron procedimientos ortopédicos. El análisis de otro tipo de pacientes quirúrgicos (Ej. cirugía pediátrica general, neurocirugía, cirugía oncológica, etc) también aportaría más información. En las pruebas de sensibilidad se podría determinar la MIC para una mejor caracterización de los patrones de resistencia.

No todas las guías internacionales brindan una recomendación consistente sobre la utilización de técnicas moleculares de diagnóstico. La guía de la IDSA de IPTB del 2014 menciona que estos métodos pueden ser útiles, principalmente en pacientes inmunocomprometidos, sobre el impacto de algoritmos de manejo resultando en tratamientos dirigidos de manera más temprana (7). El consenso de IPTB de la sociedad Italiana de Infectología, en su última actualización del 2017 comenta que los cultivos tradicionales se asocian a un retraso en los resultados, haciendo énfasis en las técnicas moleculares que representan una alternativa atractiva y ahorradora de tiempo (3). Las técnicas moleculares utilizadas en este estudio representan un método diagnóstico reproducible y rápido en el que se pueden obtener datos relevantes en cuanto a identificación (*spa*), resistencia (*mecA*) y virulencia (*tsst*, *pvl*, *eta*, *etb*) de *S. aureus* lo que permite brindar un tratamiento antibiótico dirigido de manera pronta.

Conclusión

Las IPTB son causa de morbimortalidad en pediatría. *S. aureus* es el principal agente causal, por lo que su conocimiento epidemiológico, clínico y microbiológico es fundamental para poder brindar un tratamiento adecuado. Se encuentran publicados estudios de *S. aureus* en infecciones osteoarticulares y en infecciones del torrente sanguíneo del INP. Sin embargo, el estudio actual es el primero en describir las características clínicas y moleculares de *S. aureus* en IPTB en el INP. Las IPTB son un problema frecuente en nuestro medio, destacando las infecciones de sitio quirúrgico como un diagnóstico creciente y relevante dentro del espectro de las IPTB. Las IPTB más frecuentes encontradas fueron las infecciones de sitio quirúrgico, absceso y celulitis. El conocer las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de estos pacientes permitirá contar con mayor información para poder brindar un tratamiento más oportuno y adecuado. Hasta el momento en nuestro medio, SAMS es el predominante en las IPTB. El tratamiento empírico inicial con antibióticos con espectro frente a SAMS como monoterapia son una opción adecuada. Si bien no se evidenció la presencia de los genes de virulencia estudiados, su ausencia refleja la baja virulencia que puede llegar a tener *S. aureus* en las IPTB no complicadas, no recurrentes y superficiales.

El diagnóstico molecular es una alternativa adecuada frente a IPTB causadas por *S. aureus*, en donde en un menor periodo de tiempo comparado con la microbiología convencional, se podrán tener resultados acerca de la identificación, resistencia y virulencia sobre éste agente causal. Esto permitirá brindar un tratamiento oportuno y dirigido, con el fin de disminuir las secuelas y complicaciones.

En un futuro, estudios con una mayor cantidad de pacientes, mayor número de muestras y con una mayor cantidad de genes estudiados permitirá comprender mejor éste tipo de infecciones y así poder brindar una mejor tratamiento.

Bibliografia:

1. S. Esposito, M. Bassetti, E. Concia, G. De Simone, F. G. De Rosa, P. Grossi, A. Novelli, F. Menichetti, N. Petrosillo, M. Tinelli, M. Tumbarello, M. Sanguinetti, P. Viale, M. Venditti & C. Viscoli (2017): Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update, *Journal of Chemotherapy*. 2011;23:251-62.
2. Gupta D. Bacterial Skin and Soft Tissue Infections in Children. *Pediatr Inf Dis* 2021;3(4):146–155.
3. Esposito S, De Simone G, Gioia R, Noviello S, Pagliara D, Campitiello N, et al. Deep tissue biopsy vs. superficial swab culture, including microbial loading determination, in the microbiological assessment of Skin and Soft Tissue Infections (SSTIs). *J Chemother*. 2016;47:1–5.
4. Kaye KS, Petty LA, Shorr AF, Zilberberg MD. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Skin Infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 8;68(Suppl 3):S193-S199.
5. Olaniyi R, Pozzi C, Grimaldi L, Bagnoli F. Staphylococcus aureus-Associated Skin and Soft Tissue Infections: Anatomical Localization, Epidemiology, Therapy and Potential Prophylaxis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;409:199-227.
6. Sartelli M, Guirao X, Hardcastle TC, Kluger Y, Boermeester MA, Raşa K, Ansaloni L, Coccolini F, Montravers P, Abu-Zidan FM, Bartoletti M, Bassetti M, Ben-Ishay O, Biffi WL, Chiara O, Chiarugi M, Coimbra R, De Rosa FG, De Simone B, Di Saverio S, Giannella M, Gkiokas G, Khokha V, Labricciosa FM, Leppäniemi A, Litvin A, Moore EE, Negroi I, Pagani L, Peghin M, Picetti E, Pintar T, Pupelis G, Rubio-Perez I, Sakakushev B, Segovia-Lohse H, Sganga G, Shelat V, Sugrue M, Tarasconi A, Tranà C, Ulrych J, Viale P, Catena F. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg*. 2018 Dec 14;13:58.
7. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2):e10-52.
8. Silverberg B. A Structured Approach to Skin and Soft Tissue Infections (SSTIs) in an Ambulatory Setting. *Clin Pract*. 2021 Feb 1;11(1):65-74.

9. Ray, G.T., Suaya, J.A. & Baxter, R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis* 13, 252 (2013).
10. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, PA :Elsevier/Saunders, 2015.
11. Gordon Y. C. Cheung, Justin S. Bae & Michael Otto (2021) Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*, *Virulence*, 12:1, 547-569,
12. Diekema DJ, Pfaller MA, Shortridge D, Zervos M, Jones RN. Twenty year trends in antimicrobial susceptibilities among *Staphylococcus aureus* from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:S47–S53.
13. Garza-González E. et al. The Evolution of Antimicrobial Resistance in Mexico During the Last Decade: Results from the INVIFAR Group. *Microb Drug Resist*. 2020 Nov;26(11):1372-1382.
14. Sakr A, Brégeon F, Mège JL, Rolain JM, Blin O. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Front Microbiol*. 2018 Oct 8;9:2419.
15. Brown AF, Leech JM, Rogers TR, McLoughlin RM. *Staphylococcus aureus* Colonization: Modulation of Host Immune Response and Impact on Human Vaccine Design. *Front Immunol*. 2014 Jan 8;4:507.
16. Soong G, Chun J, Parker D, Prince A. 2012. *Staphylococcus aureus* activation of caspase 1/calpain signaling mediates invasion through human keratinocytes. *J Infect Dis* 205:1571–1579.
17. Shallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. 2013. The role of the Panton-Valentine leukocidin toxin in staphylococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13:43–54.
18. Hoppe PA, Holzhauer S, Lala B, Bühler C, Gratopp A, Hanitsch LG, Humme D, Kieslich M, Kallinich T, Lau S, Leistner R, Niebank M, Pokrywka A, Ringe H, Schaper AS, Schröder JT, Schwarz C, Staab D, Stegemann MS, Thee S, Varnholt V, von Bernuth H, Weber-Carstens S, Wendt A, Krüger R. Severe infections of Pantan-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* in children. *Medicine* 2019;98:38

19. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006; 355: 666-74.
20. Akram A, Izhar M, Lal C, Ghaffar H, Zafar S, Saifullah A, et al. Frequency of Panton Valentine Leukocidin gene in *Staphylococcus aureus* from skin and soft tissue infections. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2020;32 (4):487–91.
21. Santosaningsih D, Santoso S, Setijowati N, Rasyid HA, Budayanti NS, Suata K, Widhyatmoko DB, Purwono PB, Kuntaman K, Damayanti D, Prakoeswa CRS, Laurens M, van Nierop JWI, Nanninga GL, Oudenes N, de Regt M, Snijders SV, Verbrugh HA, Severin JA. Prevalence and characterisation of *Staphylococcus aureus* causing community-acquired skin and soft tissue infections on Java and Bali, Indonesia. *Trop Med Int Health*. 2018 Jan;23(1):34-44.
22. Saeed K. et al. International Society of Chemotherapy. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus*: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jan;51(1):16-25.
23. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. 27 May 2015. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*
24. Cheung GY, Wang R, Khan BA, Sturdevant DE, Otto M. 2011. Role of the accessory gene regulator *agr* in community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *Infect Immun* 79:1927– 1935.
25. Keim KC, George IK, Reynolds L, Smith AC. The Clinical Significance of *Staphylococcus aureus* Small Colony Variants. *Lab Med*. 2022 Oct 11:lmac101
26. Galli L, et al. Italian Pediatric Infectious Diseases Society; Italian Pediatric Dermatology Society. Common Community-acquired Bacterial Skin and Soft-tissue Infections in Children: an Intersociety Consensus on Impetigo, Abscess, and Cellulitis Treatment. *Clin Ther*. 2019 Mar;41(3):532-551.e17.
27. Johnson KE, Kiyatkin DE, An AT, Riedel S, Melendez J, Zenilman JM. PCR offers no advantage over culture for microbiologic diagnosis in cellulitis. *Infection*. 2012;40:537–41
28. Testa A, Giannuzzi R, De Biasio V. Case report: role of bedside ultrasonography in early diagnosis of myonecrosis rapidly developed in deep soft tissue infections. *J Ultrasound*. 2015;19(3):217–21.

29. Gaspari RJ, Blehar D, Polan D, Montoya A, Alsulaibikh A, Liteplo A. The Massachusetts Abscess rule: a clinical decision rule using ultrasound to identify Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in skin abscesses. *Acad Emerg Med*. 2014;21(5):558–67.
30. Mirza, Hasan Cenk. 2017. "Glycopeptide Resistance in *S. Aureus*." The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in *Staphylococcus Aureus*. March. InTech.
31. Ardanuy C, Cercenado E, Morosini MI, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram positivos. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. EIMC 2011: 2-10.
32. Foster TJ. Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. Current status and future prospects. *FEMS Microbiol Rev*. 2017 May 1;41(3):430-449.
33. Liu C. et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):e18-55.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33rd ed. CLSI supplement M100 (ISBN 978-1-68440-170-3 [Print]; ISBN 978-1-68440-171-0 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2023.
35. Okolie CE. Real-Time PCR to Identify *Staphylococci* and Assay for Virulence from Blood. *Methods Mol Biol*. 2017;1616:183-207.
36. Azimian A, Havaei SA, Fazeli H, Naderi M, Ghazvini K, Samiee SM, Soleimani M, Peerayeh SN. Genetic characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from the respiratory tract of a patient in a university hospital in northeastern Iran. *J Clin Microbiol*. 2012 Nov;50(11):3581-5.
37. Aguilar-Gómez NE, Merida-Vieyra J, Isunza-Alonso OD, Morales-Pirela MG, Colín-Martínez O, Juárez-Benítez EJ, García de la Puente S, Aquino-Andrade A. Surveillance of osteoarticular infections caused by *Staphylococcus aureus* in a paediatric hospital in Mexico City. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Dec 8;12:999268.
38. Informe Anual 2022 de infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS).

39. Chagas MQL, Costa AMM, Mendes PHB, Gomes SC Júnior. ANALYSIS OF SURGICAL SITE INFECTIONS IN PEDIATRIC PATIENTS AFTER ORTHOPEDIC SURGERY: A CASE-CONTROL STUDY. *Rev Paul Pediatr.* 2017 Jan-Mar;35(1):18-24.
40. Lim PPC, Stempak LM, Malay S, Moore LN, Cherian SSS, Desai AP. Determining the Clinical Utility of 16S rRNA Sequencing in the Management of Culture-Negative Pediatric Infections. *Antibiotics (Basel).* 2022 Jan 26;11(2):159.
41. Hamdan, Aida & González-García, Samuel & Bustos Martinez, Jaime. Identificación de *Staphylococcus aureus* utilizando como marcadores los genes *nucA* y *femB*. *Ciencias Clínicas.* 2016 16.10.1016/j.cc.2016.02.002.
42. Vazquez-Rosas GJ, Merida-Vieyra J, Aparicio-Ozores G, Lara-Hernandez A, De Colsa A, Aquino-Andrade A. Molecular Characterization of *Staphylococcus aureus* Obtained from Blood Cultures of Paediatric Patients Treated in a Tertiary Care Hospital in Mexico. *Infect Drug Resist.* 2021 Apr 21;14:1545-1556.
43. Brakstad OG, Aasbakk K, Maeland JA. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the *nuc* gene. *J Clin Microbiol.* 1992 Jul;30(7):1654-60.
44. Li T, Yu X, Xie J, Xu Y, Shang Y, Liu Y, Huang X, Qin Z, Parsons C, Hu L, Salgado C, Wang L, Yu F. Carriage of virulence factors and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates associated with bloodstream, and skin and soft tissue infections in children. *Epidemiol Infect.* 2013 Oct;141(10):2158-62.