



Carrera de Posgrado
Especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas

*Celulitis por Staphylococcus aureus: análisis
clínico-epidemiológico de pacientes
internados en un hospital de segundo nivel
de complejidad*

Alumno: Luciano Revelli

Tutora: Dra. Eliana Virga¹

Colaboradoras: Dra. Viviana Ballerini² | Lic. Ariana Dávila³

Centro Formador: Hospital Intendente Carrasco

Año: 2022

¹ Médica. Especialista en Clínica Médica. Staff del Servicio de Clínica Médica del Hospital Intendente Carrasco, Rosario.

² Bioquímica. Especialista en Bacteriología Clínica. Ex Jefa de Servicio de Microbiología del Hospital Intendente Carrasco, Rosario.

³ Licenciada en estadística. Doctora en Ciencias Biomédicas.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------|----|
| Abreviaturas | 2 |
| Introducción | 3 |
| Objetivos | 6 |
| Objetivo general | 6 |
| Objetivos particulares | 6 |
| Material y métodos | 6 |
| Diseño metodológico | 6 |
| Área de estudio | 6 |
| Criterios de inclusión | 7 |
| Criterios de exclusión | 7 |
| Recolección de datos | 7 |
| Procesamiento de las muestras | 7 |
| Variables analizadas | 8 |
| Análisis estadístico | 9 |
| Definiciones | 10 |
| Resultados | 14 |
| Análisis descriptivo | 14 |
| Análisis inferencial | 26 |
| Discusión | 32 |
| Limitaciones | 36 |
| Conclusión | 37 |
| Bibliografía | 38 |

ABREVIATURAS

AMB: antimicrobiano

AMS: ampicilina/sulbactam

ATB: antibiótico

CIM: concentración inhibitoria mínima

CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*

CPK: creatinfosfoquinasa

DM: diabetes mellitus

ERC: enfermedad renal crónica

HIV o VIH: virus de inmunodeficiencia humana

HTA: hipertensión arterial

MLSB: Grupo macrólidos – lincosamidas – estreptograminas B

MMSS: miembros superiores

MMII: miembros inferiores

PBP o PLP: proteínas ligadoras de penicilina

PBP2a o PLP2a: proteínas ligadoras de penicilina clase 2a

PCR: reacción de polimerasa en cadena

PSA: prueba de sensibilidad a antimicrobianos

PTZ: piperacilina/tazobactam

PVL: Leucocidina de Panton-Valentine

SA: *Staphylococcus aureus*

SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina

SAMR-AC: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina adquirido en la comunidad

SAMR-AH: *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina adquirido en el hospital ó intrahospitalario

SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a la metilina

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SSC: cassette cromosómico estafilocóccico

TBQ: tabaquismo

TMS: trimetoprima/sulfametoxazol

UDVI: uso de drogas vía inhalatoria

UDVE: uso de drogas vía endovenosa

VES: velocidad de eritrosedimentación globular

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus (SA) es una bacteria cocoide, Gram positiva; descrita por primera vez en 1880 por el cirujano británico Alexander Ogston. Es capaz de colonizar la piel y las fosas nasales de la población sana, hecho que se conoce como estado de portación. Es considerado como uno de los microorganismos de mayor relevancia en la práctica clínica, debido a su frecuencia así como a la considerable morbimortalidad asociada a las infecciones por este patógeno (1).

Se ha demostrado en múltiples publicaciones que el sexo masculino y los extremos de la edad son factores de riesgo para las infecciones por *S. aureus*. Se describen como otros factores de riesgo la enfermedad renal crónica con requerimiento de terapia de reemplazo (tanto peritoneal como hemodiálisis), diabetes mellitus, neoplasias activas, artritis reumatoidea, infección por VIH, uso de drogas por vía parenteral y etilismo (2). De forma menos frecuente, se describen los defectos hereditarios o adquiridos de la quimiotaxis, así como de la fagocitosis (3). Uno de los factores de mayor relevancia, que se añade de forma independiente a lo antedicho, es el estado de portador nasal crónico (4).

La penicilina, descubierta en 1928 por Alexander Fleming, constituyó la primera terapéutica en las infecciones por SA. Con la masificación de su uso a partir de 1939, en la primera mitad de la década del '40 aparecieron los primeros reportes de SA resistentes a penicilina. En 1944, Kirby observó que la resistencia *in vitro* a penicilina se relaciona con la producción de penicilinasas (5), enzimas previamente descritas por Abraham y Chain en *Escherichia coli*. En respuesta a este suceso, en 1959 surgieron las primeras penicilinas semisintéticas, también llamadas antiestafilocócicas: meticilina, cloxacilina, nafcilina y derivadas. Sólo dos años después, se reportó en el Reino Unido el primer aislamiento de SA resistente a meticilina (SAMR) (6) y en dos años más, se describió en el mismo país el primer brote hospitalario producido por SAMR (7).

A la luz de los conocimientos actuales y bajo las normas de estandarización del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (*Clinical and Laboratory Standards Institute* - CLSI), se define como resistente a meticilina a una cepa de SA con una concentración inhibitoria mínima (CIM) para oxacilina mayor o igual a 4mg/litro (8). La resistencia a meticilina está mediada por la producción de Proteínas Ligadoras de Penicilina (PLP o PBP) de baja afinidad por betalactámicos denominadas PLP2a o PBP2a, cuya codificación está regulada por el gen *mecA*. Este último se encuentra contenido en una isla genómica denominada cassette cromosómico estafilocócico (*SSCmec*) (9). Estas PBP mutadas pueden asumir el control de la síntesis de pared bacteriana en situaciones donde las PBP normales están bloqueadas por antibióticos betalactámicos (10).

En sus inicios, el SAMR fue uno de los principales patógenos causantes de infecciones intrahospitalarias. En las últimas décadas, comenzaron a aislarse cepas de SAMR provenientes de la comunidad, en pacientes sin contacto previo con el sistema de salud. Se ha demostrado que las cepas adquiridas en la comunidad (SAMR-AC) presentan notorias diferencias moleculares y epidemiológicas que las diferencian de las cepas intrahospitalarias (SAMR-AH) (11,12)

Las infecciones por SAMR-AH se asocian a factores de riesgo como la hospitalización o cirugía recientes, permanencia en residencias para adultos mayores o portación de catéteres, entre otras. Las manifestaciones más frecuentes de infección son la neumonía y bacteriemias relacionadas con catéteres. SAMR-AH presenta un *SSCmec* de clase I, II y/o III, todos de gran tamaño y portadores de múltiples genes de resistencia a los antimicrobianos (9).

Las infecciones por SAMR-AC predominan en adultos jóvenes, usualmente sin comorbilidades ni contacto con el sistema de salud. Se ha descrito mayor propensión en aquellos individuos que presentan contactos físicos de intensidad: personas que practican deportes de contacto, convivientes de comunidades cerradas como guarderías, ejércitos o cárceles y personas en situación de calle. Las infecciones más frecuentemente asociadas son aquellas que afectan a la piel y los tejidos blandos (13). SAMR-AC presenta un *SSCmec* de clase IV (excepcionalmente V). Esta isla genómica es la de menor tamaño reconocida hasta la fecha; lo cual limita la cantidad de genes de resistencia que puede portar (9). Es típica, aunque no privativa, la producción de leucocidina de Panton-Valentine, mediada por el gen *pvl*, una exotoxina capaz de lisar leucocitos que estaría asociada a la destrucción tisular en neumonías necrotizantes, así como en infecciones de piel y partes blandas (14).

Arias et. al demostraron que la prevalencia de infecciones por SAMR en Latinoamérica es alta en la región, con importantes diferencias entre países (15). A nivel nacional, el estudio de Egea et al demostró que SAMR representaba el 55% de los aislamientos totales de *S. aureus* analizados (16). Posteriormente, el estudio de López Furst et al demostró que SAMR-AC era el agente causal del 70% de las infecciones de piel y partes blandas incluidas en la investigación (17).

Existen interrogantes acerca de la necesidad de optar por tratamientos empíricos que incluyan fármacos con actividad frente a SAMR-AC. La mayoría de los expertos consideran que este cambio debe valorarse en relación a la prevalencia de este patógeno como causante de infección, y algunos autores han establecido como límite arbitrario entre 10-15% (18, 19). Si bien no se conoce con exactitud la prevalencia en nuestro medio, los reportes publicados superan ampliamente este porcentaje (20). Dentro de las opciones terapéuticas con actividad frente a SAMR, se destacan los glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), lipopéptidos (daptomicina), griciliclinas (tigeciclina), oxazolidinonas (linezolid), tetraciclinas (doxiciclina,

minociclina), cefalosporinas de 5ta generación (ceftarolina), quinolonas (levofloxacin, moxifloxacin, delafloxacin), clindamicin y cotrimoxazol (20, 21).

Es menester la monitorización de los patrones locales de resistencia, a sabiendas de que un tratamiento empírico inefectivo puede aumentar considerablemente la morbimortalidad (22).

El objetivo del presente trabajo es aportar al conocimiento de la epidemiología local de las infecciones de piel y estructuras asociadas causadas por *Staphylococcus aureus*, así como los determinantes de riesgo y evolución, generando información que permita optimizar los tratamientos empíricos en el futuro.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de pacientes que cursaron internación por celulitis adquiridas en la comunidad, con rescate de *Staphylococcus aureus* (SA) en cultivo local, en la Sala de Clínica Médica del Hospital Intendente Carrasco desde 1° de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2019.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Analizar la existencia de posibles factores de riesgo asociados a celulitis por SAMR.
- Determinar el perfil de resistencia a los antimicrobianos de las cepas aisladas.
- Describir los tratamientos empíricos utilizados y su correlación con los hallazgos microbiológicos posteriores.
- Analizar la existencia de posibles factores de riesgo asociados a evolución desfavorable.
- Generar información que permita adecuar los tratamientos empíricos futuros a la epidemiología local.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO METODOLÓGICO

Estudio descriptivo y analítico, observacional, retrospectivo y de corte transversal.

ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se realizó en las salas de internación del Hospital Intendente Carrasco, que integra el segundo nivel de complejidad dentro de la Red de Salud Pública de la Municipalidad de Rosario. Localizado en Bv. Avellaneda 1402, es la institución de referencia regional de 23 Centros de Salud municipales ubicados en las zonas oeste, y algunos sectores de las zonas centro y noroeste de la ciudad de Rosario. Cuenta con consultorios externos, sala de rehabilitación, guardia general y tres salas de internación con capacidad para 60 pacientes.

Desde los inicios de la pandemia por SARS-CoV2, estuvo destinado a la atención exclusiva de pacientes con dicha patología.

La realización de este trabajo de investigación fue avalada por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Intendente Carrasco.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 14 años ingresados en la sala de internación del Hospital Intendente Carrasco desde 1º de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2019, con diagnóstico de celulitis al ingreso
- Aislamiento de *S. aureus* a partir de cultivo de partes blandas tomado por punción-aspiración a través de piel sana dentro de las primeras 48 hs de ingreso al nosocomio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Aislamientos de SA provenientes de pacientes con factores de riesgo para padecer infecciones asociadas al cuidado de la salud (internación con alta en los 14 días previos, residentes de instituciones de cuidado, pacientes en internación domiciliaria)
- Celulitis a punto de partida de lesiones crónicas preexistentes (úlceras arteriales o venosas, úlceras por decúbito, mal perforante plantar del paciente diabético)
- Pacientes con historias clínicas faltantes o incompletas

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se solicitó al Departamento de Estadística del Hospital Carrasco la información acerca de pacientes internados en el período antes mencionado cuyo diagnóstico al momento del ingreso fue L02, L03 y L08, según la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición (CIE-10).

Con estos datos, se realizó una búsqueda a través del sistema de laboratorio Datatech, filtrando aquellos pacientes con el diagnóstico antes mencionado y el rescate bacteriológico de SA en cultivo de partes blandas.

Posteriormente, se recabaron las Historias Clínicas Hospitalarias del Archivo Central del Hospital Carrasco y se realizó una revisión de las mismas.

Los datos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron sistematizados en Fichas de Recolección de Datos (Ver Anexo I) que posteriormente se compilaron en una planilla de cálculo de Microsoft Office Excel.

Los datos fueron resguardados bajo las disposiciones legales de protección de datos personales vigentes a la fecha (Ley 25.326).

PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

La toma de muestra de piel y partes blandas se realizó en aquellos pacientes con mala evolución pese a tratamiento vía oral y en aquellos pacientes que presenten áreas de reblandecimiento a nivel del proceso inflamatorio local, sugestivas de colección, y/o colección

demostrada por ecografía. Si bien estas son las prácticas habituales del Servicio, la decisión final de toma de muestra fue determinada según el criterio individual del médico tratante.

Las muestras de piel y estructuras asociadas fueron tomadas mediante punción-aspiración a través de piel sana, con técnica estéril. Se les realizó examen directo con tinción de Gram-Nicolle y fueron sembradas por agotamiento en agar sangre, agar manitol salado (Chapman) y caldo de enriquecimiento (tioglicolato), procediendo a su posterior incubación en aerobiosis por 24-48 hs en estufa de cultivo a 35-37° C.

En todos los casos, a las colonias sugestivas de *S. aureus* (colonias amarillentas, lisas, cremosas, de borde bien definido en agar sangre, o bien colonias fermentadoras de manitol en agar manitol salado), se las identificó por técnicas de proteómica (espectrometría de masas con ionización/desorción láser asistida por matriz-tiempo de vuelo - MALDI-TOF).

La sensibilidad a los antimicrobianos fue determinada a través del sistema automatizado VITEK® (Biomérieux) según los puntos de corte del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) y de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS "Dr. Carlos Malbrán").

En todos los casos, se detectó la presencia del gen PVL por reacción en cadena de la polimerasa clásica; en contexto de un plan nacional de vigilancia epidemiológica dirigido por la ANLIS "Dr. Carlos Malbrán", del cual participó el Hospital Intendente Carrasco.

VARIABLES ANALIZADAS

- 1) Sexo: masculino o femenino
- 2) Edad: expresada en años cumplidos
- 3) Antecedentes: inmunodeficiencias primarias, infección por HIV, SIDA, presencia de neoplasias activas, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, tratamiento con glucocorticoides u otros inmunomoduladores, cirrosis hepática, obesidad, enfermedad renal crónica, uso de drogas vía endovenosa e inhalatoria, tabaquismo, situación de calle, dermatosis infecciosa en los últimos 3 meses, uso de antibióticos sistémicos en los últimos tres meses: Si – No
Índice de Charlson al ingreso.
- 4) Consulta previa a la internación: Si – No
Días transcurridos desde el inicio de síntomas hasta la primera consulta
Inicio de antibioticoterapia en dicha consulta: Si – No. Antibiótico seleccionado.
- 5) Internación actual
Días transcurridos desde el inicio de síntomas hasta consulta actual
Localización de celulitis.
Presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Si - No

- 6) Valores de laboratorio: hematocrito, hemoglobina, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, glicemia, creatinina, velocidad de eritrosedimentación y niveles de creatinfosfoquinasa.
- 7) Realización de ecografía: Si - No
Hallazgos de colección/es: Si - No
Drenaje de colección/es: Si - No
- 8) Tratamiento antibiótico empírico: clindamicina, cotrimoxazol, ciprofloxacina, aminopenicilina + inhibidor de betalactamasas, vancomicina, cefalosporinas de primera generación u otro/s.
- 9) Hallazgos microbiológicos.
Sensibilidad a meticilina, gentamicina, clindamicina, eritromicina, teicoplanina, vancomicina, minociclina, tetraciclina, rifampicina y cotrimoxazol: Sensible - Resistente
Presencia de gen *pVI*: Detectable – No detectable
- 10) Hemocultivos: Si – No. Aislamiento de *S. aureus*: Si – No.
- 11) Cambio de antibioticoterapia: Si – No. Causa. Antibiótico seleccionado.
- 12) Presencia de complicaciones: Si - No
Sepsis, shock séptico, insuficiencia renal aguda, desarrollo de colecciones intratratamiento.
- 13) Destino del paciente: alta hospitalaria, alta voluntaria/fuga, derivación a efector de mayor complejidad, óbito atribuible al motivo de internación, óbito no atribuible al motivo de internación.
- 14) Tiempo de tratamiento parenteral: expresado en días.
- 15) Tiempo de hospitalización: expresado en días.
- 16) Continuación de antibioticoterapia oral: Si – No. Tiempo total de tratamiento: expresado en días.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables discretas fueron resumidas a través de sus cantidades (frecuencias) y porcentajes. Las variables continuas de distribución normal se expusieron a través de media \pm desvío estándar. Las variables continuas de distribución anormal se expresaron a través de mediana y rango intercuartilo.

Para responder a los objetivos planteados se aplicaron los test estadísticos de Irwin Fisher, U de Mann-Whitney y T Student, según corresponda. En todos los casos se utilizó un valor de significación de $p < 0,05$.

Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics, versión 22.0.

DEFINICIONES

Cambio de antibioticoterapia: se considera positivo cuando el antibiótico de ingreso es distinto al de egreso. Se consigna la causa del cambio: ampliación del espectro, efectos adversos, ajuste según antibiograma.

Cassette cromosómico estafilocócico (SSC): fragmento de ácidos nucleicos de localización extranuclear en *S. aureus*, caracterizado por portar genes codificantes de mecanismos de resistencia transmisibles de forma horizontal.

Colección (definida por ecografía): área hipocóica de límites poco definidos con posible refuerzo pseudocapsular periférico; sugestiva de la presencia de material purulento. Puede presentar imágenes hipocóicas en su interior, con artificios "en cola de cometa".

Concentración inhibitoria mínima (CIM): concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el desarrollo bacteriano.

Dermatosis infecciosa: se consideraron aquellos pacientes con diagnóstico recabado por historia clínica de erisipela, celulitis, impétigo, foliculitis y/o forunculosis durante los 3 meses previos a la consulta actual.

Enfermedades autoinmunes: se consideraron pacientes con diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y vasculitis sistémicas.

Evolución desfavorable: se consideran aquellos pacientes que presentaron requerimiento de derivación a efector de mayor complejidad por necesidad de abordaje quirúrgico o de cuidados críticos, que presentaron necesidad de rotar empíricamente la antibioticoterapia inicial para ampliar espectro o bien aquellos que fallecieron por causa atribuible al motivo de internación.

Fiebre: se consideraron aquellos pacientes con temperatura axilar al ingreso mayor a 37.8°C, medida con termómetro digital.

Gen *mec*: gen ubicado dentro del SSC-*mec* cuyo producto de codificación consiste en proteínas ligadoras de penicilina clase 2a.

Gen *pvl*: gen codificante de leucocidina de Panton-Valentine.

Hemocultivo positivo: desarrollo de cepa de *S. aureus* con idéntico biotipo y antibiograma al hallado en cultivo de partes blandas, en uno o más frasco/s de hemocultivo en una serie compuesta por al menos dos frascos.

Índice o Score de comorbilidad de Charlson (23): sistema de puntuación que evalúa diecinueve comorbilidades que influyen en la supervivencia a 10 años. Pacientes con valores de 0-1 punto se consideran como de escasas comorbilidades; 2 puntos: comorbilidades moderadas; mayor o igual a 3 puntos: múltiples comorbilidades.

Infección por virus de inmunodeficiencia humana no SIDA: se consideraron aquellos pacientes convivientes con el virus de inmunodeficiencia humana, con recuento de linfocitos T CD4+ mayor a 200 cel/mm³ y que no presenten infecciones por patógenos oportunistas.

Inmunodeficiencias primarias: se consideraron las inmunodeficiencias combinadas, las inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas, las inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos, enfermedades por disregulación inmune, enfermedades por defecto del número y función de células fagocíticas, defectos de la inmunidad innata y alteraciones de la función del complemento.

Insuficiencia renal aguda: síndrome clínico definido como aumento de la concentración de creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dl durante 48 h o aumento de $\geq 1,5$ veces en los últimos 7 días, o diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante 6 hs. Se consideraron aquellos pacientes que cumplieran al menos un criterio.

Leucocidina de Panton-Valentine (PVL): citotoxina que genera lisis de leucocitos a través de generación de desequilibrio osmótico por su actividad porina. Su presencia indicaría un aumento en la virulencia de la cepa portadora.

Obesidad: se consideraron pacientes con índice de masa corporal igual o mayor a 30 kg/m^2 .

Óbito atribuible al motivo de internación: se consideraron pacientes cuyo deceso ocurrió por causas presuntamente relacionadas con el motivo de internación, según surge de los datos registrados por los médicos tratantes en la historia clínica.

Óbito no atribuible al motivo de internación: se consideraron pacientes cuyo deceso ocurrió por causas no relacionadas con el motivo de internación, según surge de los datos registrados por los médicos tratantes en la historia clínica.

Proteínas ligadoras de penicilina (PBP, PLP): transpeptidasas que participan en el entrecruzamiento de hebras de peptidoglicano, principalmente entre las cadenas laterales unidas al ácido N-acetilmurámico, permitiendo la síntesis de la pared bacteriana. Es el sitio de acción de los antibióticos betalactámicos. *S. aureus* posee cuatro tipos de PBP: PBP1, PBP2, PBP3 y PBP4.

Proteínas ligadoras de penicilina clase 2a (PBP2a, PLP2a): proteína ligadora de penicilina clase 2 mutada por acción del gen *mec*, logrando así disminución en la afinidad por antibióticos betalactámicos.

Sepsis: Disfunción orgánica potencialmente mortal caracterizada por una respuesta desregulada del huésped ante una infección. Se consideraron pacientes con diagnóstico de sepsis realizado por los médicos tratantes, según surge de los datos registrados en la historia clínica.

Shock séptico: Subconjunto de sepsis en el que las anomalías subyacentes del metabolismo celular y circulatorio son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Genera un shock de tipo distributivo con hipotensión refractaria a fluidoterapia, siendo mandatoria la utilización de vasoactivos. Se consideraron pacientes con

diagnóstico de shock séptico realizado por los médicos tratantes, según surge de los datos registrados en la historia clínica.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: estadio final de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, caracterizado por un recuento de linfocitos T CD4+ menor a 200 cel/mm³ y/o infecciones por patógenos oportunistas. Se diferenciaron aquellos pacientes que se encontraban en profilaxis con cotrimoxazol para prevención de infección por *Pneumocystis jirovecii*.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): síndrome caracterizado por la presencia de 2 o más de los siguientes parámetros: temperatura corporal >38°C o < 36°C; frecuencia cardíaca >90 latidos/minuto; frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto o PaCO₂ < 32 mmHg y leucocitos >12000/mm³ o <4000/mm³ o >10% de formas inmaduras.

***Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, *SA*):** coco Gram positivo, aerobio-anaerobio facultativo, catalasa positivo, oxidasa positivo, DNAsa positivo.

***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR):** Cepa de *S. aureus* con una concentración inhibitoria mínima para oxacilina mayor o igual a 4mg/litro, o bien, una CIM para cefoxitina mayor o igual a 8mg/litro.

***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en el hospital ó intrahospitalario (SAMR-AH):** Cepa de SAMR de transmisión intrahospitalaria. Portan SSC de clase I, II o III. Es característica la ausencia del gen *pvl*.

***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (SAMR-AC):** Cepa de SAMR de transmisión extrahospitalaria. Porta un SSCmec clase IV. Presenta PCR positiva para gen *pvl*.

***Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad Panton Valentine negativo (SAMR-AC PVL negativo):** Variante infrecuente de SAMR-AC que no porta el gen *pvl*.

***Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SAMS):** Cepa de *S. aureus* con una concentración inhibitoria mínima para oxacilina menor a 4mg/litro, o bien, una CIM para cefoxitina menor a 8mg/litro. Típicamente, no porta el gen *pvl*.

***Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina Panton Valentine positivo (SAMS PVL positivo):** Variedad infrecuente de SAMS portadora del gen *pvl*.

Tabaquismo: se consideraron pacientes que consumían tabaco diariamente por más de 28 días. En los pacientes tabaquistas, se recabó además la carga tabáquica registrada en la historia clínica.

Tratamiento con glucocorticoides: se consideraron aquellos pacientes que recibieran dosis de prednisona mayores o iguales a 7,5 mg/día (o equivalente) por más de 21 días.

Tratamiento con inmunomoduladores: se consideraron aquellos pacientes en tratamiento crónico con metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, micofenolato, tacrolimus, everolimus, sirolimus o anticuerpos monoclonales con dianas inmunes.

Uso de antibióticos sistémicos: se consideraron aquellos pacientes que recibieron terapia antibiótica oral o parenteral durante los últimos tres meses, por causas no relacionadas temporalmente con el padecimiento actual.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

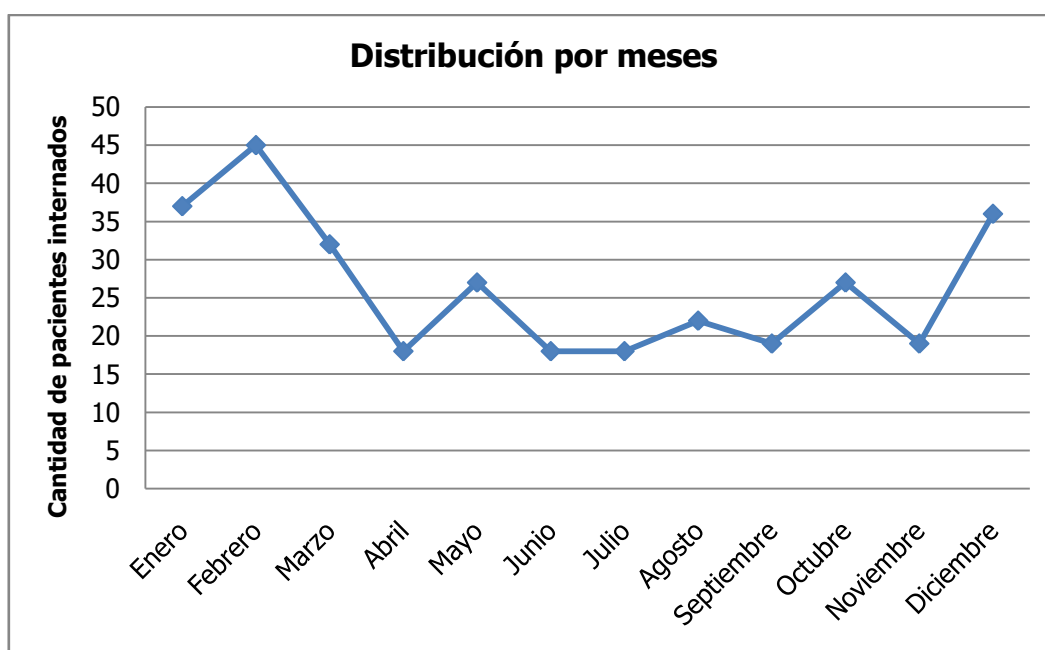
Durante el período observado (enero 2017 a diciembre 2019), 318 pacientes fueron ingresados al Servicio de Clínica Médica del Hospital Carrasco con diagnóstico de celulitis; de los cuales 56 cumplieron criterios de inclusión y fueron analizados.

En la tabla N° 1 y en el Gráfico N° 1 se evidencia la distribución temporal de los casos, con mayor frecuencia de casos durante el periodo estival.

Tabla N° 1: Pacientes internados con diagnóstico de celulitis

| | Año | | | Total por mes |
|---------------|------|------|------|---------------|
| | 2017 | 2018 | 2019 | |
| Enero | 17 | 7 | 13 | 37 |
| Febrero | 25 | 10 | 10 | 45 |
| Marzo | 14 | 9 | 9 | 32 |
| Abril | 4 | 5 | 9 | 18 |
| Mayo | 6 | 11 | 10 | 27 |
| Junio | 10 | 3 | 5 | 18 |
| Julio | 9 | 3 | 6 | 18 |
| Agosto | 5 | 9 | 8 | 22 |
| Septiembre | 7 | 6 | 6 | 19 |
| Octubre | 9 | 10 | 8 | 27 |
| Noviembre | 4 | 6 | 9 | 19 |
| Diciembre | 12 | 13 | 11 | 36 |
| Total por año | 122 | 92 | 104 | 318 |

Gráfico N° 1: Distribución por meses de los pacientes con diagnóstico de celulitis período 2017-2019

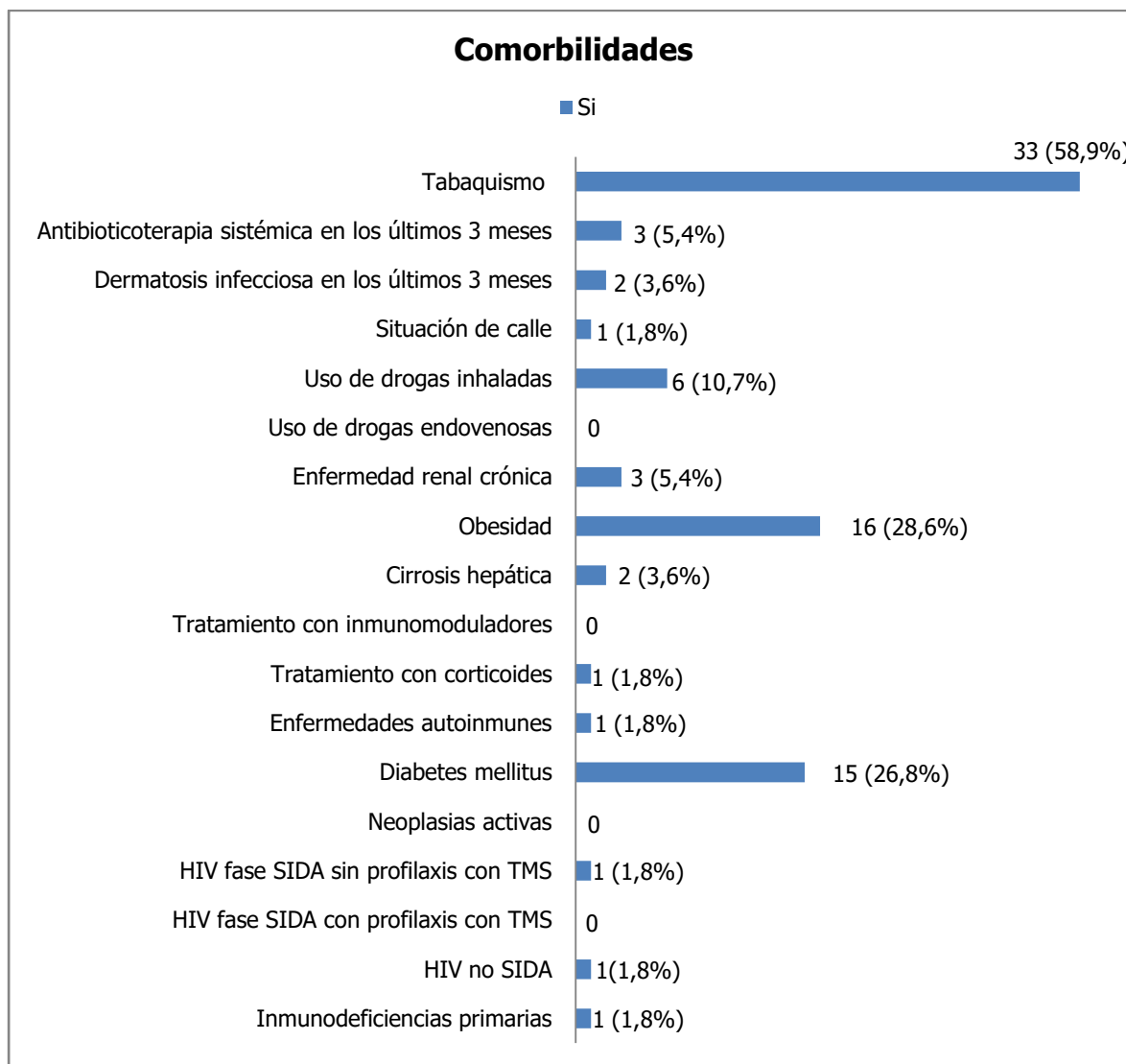


La media de edad del segmento de población analizado fue de $37 \pm 14,8$ años.

Los pacientes analizados en el presente trabajo fueron 48 varones (85,7%) y 8 mujeres (14,3%), con una media de edad de $35,8 \pm 14,2$ y $43 \pm 17,9$ años respectivamente.

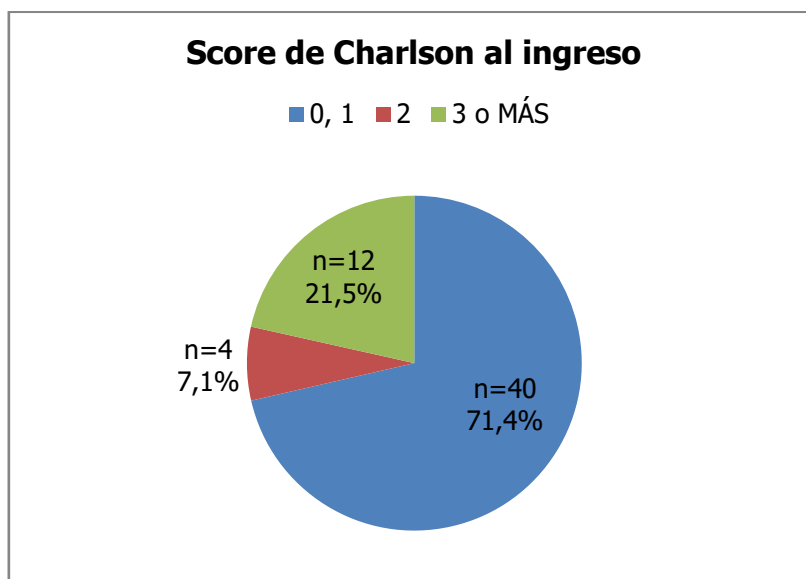
La presencia de comorbilidades se detalla en el Gráfico N°2:

Gráfico N° 2: Comorbilidades en la población estudiada



La carga global de comorbilidad, evidenciada a través del resultado del Score de Charlson, arrojó que el 71,4% de los pacientes incluidos en la serie presentaban baja carga de la misma, tal como muestra el Gráfico N° 3:

Gráfico N° 3: Score de Charlson al ingreso

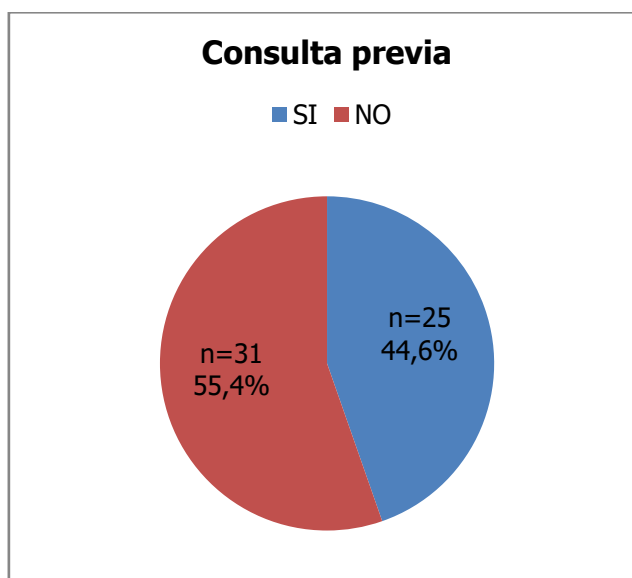


Consulta previa

La atención médica previa a la actual ocurrió en 25 pacientes (44,6%), como puede evidenciarse en el Gráfico N° 4.

La media de tiempo desde el inicio de síntomas hasta la consulta inicial fue de $4 \pm 1,82$ días.

Gráfico N° 4: Consulta previa

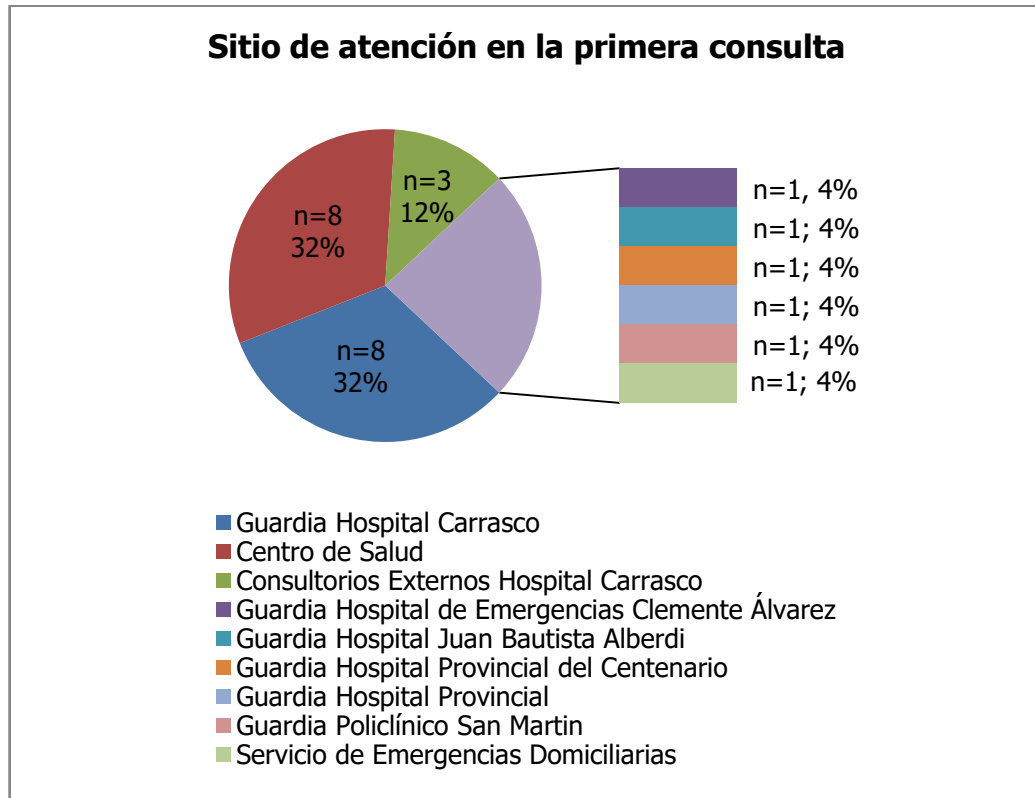


Las instituciones que brindaron atención en salud se detallan a continuación (Gráfico N° 5):

- Guardia Hospital Carrasco: 8 (32%)
- Guardia Hospital de Emergencias Clemente Álvarez: 1 (4%)
- Guardia Hospital Juan Bautista Alberdi: 1 (4%)

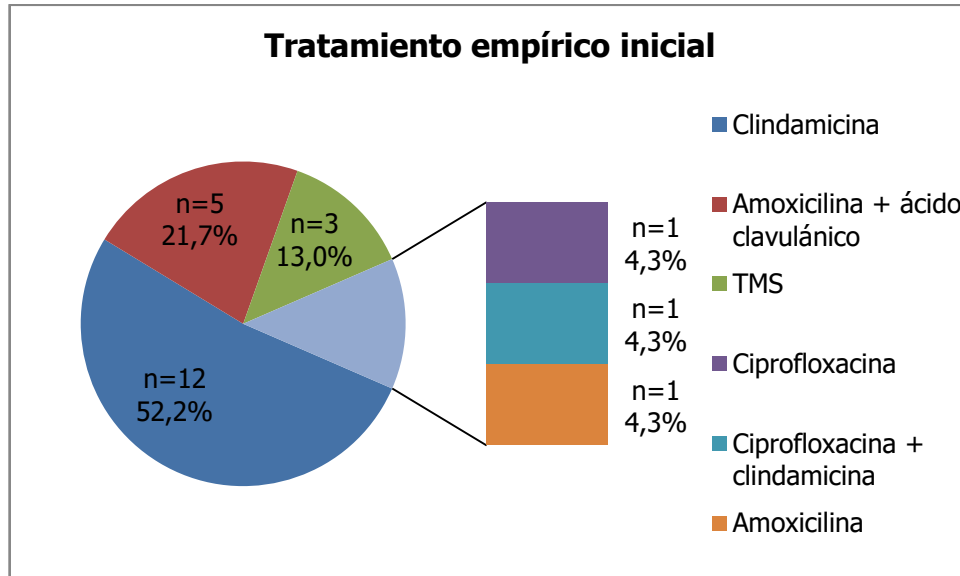
- Guardia Hospital Provincial del Centenario: 1 (4%)
- Guardia Hospital Provincial de Rosario: 1 (4%)
- Guardia Policlínico San Martín: 1 (4%)
- Centro de Salud: 8 (32%)
- Consultorios Externos Hospital Carrasco: 3 (12%)
- Servicio de Emergencias Domiciliarias: 1 (4%)

Gráfico Nº 5: Sitio de atención en la primera consulta



En 23 pacientes se inició tratamiento empírico en la primera consulta (92%). El antibiótico más utilizado fue la clindamicina (52,2%), seguida por amoxicilina + ácido clavulánico y cotrimoxazol, tal como se detalla en el Gráfico Nº 6.

Gráfico N° 6: Tratamiento empírico inicial



Consulta actual

Los 56 pacientes consultaron a la Guardia Externa del Hospital Carrasco, donde se decidió la internación en la sala de Clínica Médica.

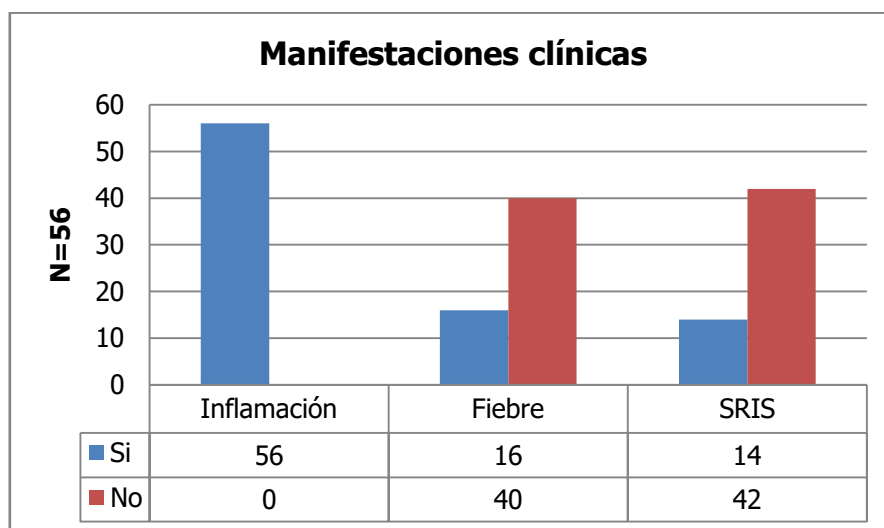
La media de tiempo de evolución de los signos y síntomas al momento de la consulta fue de 5,2 ± 2,74 días.

- Presentación clínica

La totalidad de los pacientes presentó eritema, edema y dolor en el área de infección.

16 pacientes (28,6%) presentaron fiebre, y 14 (25%) presentaron síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tal como se evidencia en el Gráfico N° 7.

Gráfico N° 7: Manifestaciones clínicas



La localización anatómica más frecuente en esta serie fue a nivel de miembros inferiores (44,6%), seguido de miembros superiores (25%) y rostro (23,2%), tal como se detalla en la Tabla N° 2:

Tabla N° 2: Localización del área de celulitis

| | LOCALIZACIÓN | | |
|-----------|--------------|---------|-------------|
| | Izquierda | Derecha | |
| Mano | 2 | 3 | MMSS: 14 |
| Antebrazo | 2 | 4 | |
| Brazo | 1 | 2 | |
| Pie | 4 | 2 | MMII: 25 |
| Pierna | 5 | 5 | |
| Muslo | 1 | 4 | |
| Inguinal | 2 | 2 | |
| Facial | 13 | | |
| Dorso | 3 | | |
| Escroto | 1 | | |

- Laboratorio clínico

Los hallazgos en analítica de laboratorio se detallan en la Tabla N° 3.

Tabla N° 3: Laboratorio

| | N=56 | | | |
|-----------------------------|-----------|--------------------|--------|--------|
| | Mediana | Rango intercuartil | Máximo | Mínimo |
| Hematocrito (%) | 39,83 | 37,4 – 42,8 | 51 | 28,4 |
| Hemoglobina (g/dl) | 13,45 | 12,7 – 14,6 | 17,8 | 9,6 |
| Leucocitos (cél/ml) | 13345,00 | 10673 – 14680 | 30500 | 5300 |
| Plaquetas (elementos/ml) | 278303,57 | 214250 – 323750 | 533000 | 113000 |
| Glicemia (mg/dl) | 115,48 | 91 – 122 | 453 | 63 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,80 | 0,7 – 0,9 | 2,9 | 0,4 |
| Eritrosedimentación* (mm/h) | 76,80 | 59 – 90 | 99 | 56 |
| CPK** (mUI/ml) | 267,41 | 61 – 213 | 2357 | 14 |

* = determinación realizada en 5 de 56 pacientes.

** = determinación realizada en 29 de 56 pacientes. Valor normal: 25-170 mUI/ml.

- Imágenes

Se realizó ecografía de partes blandas en 32 de 56 pacientes (57,1%), tal como expone el Gráfico N° 8. Los hallazgos ecográficos se muestran en el Gráfico N° 9.

Se drenaron 13 de 17 colecciones a su ingreso a internación (76,5%). Las colecciones no drenadas (N=4) fueron menores a 3 cm de diámetro.

Gráfico N° 8: Ecografía

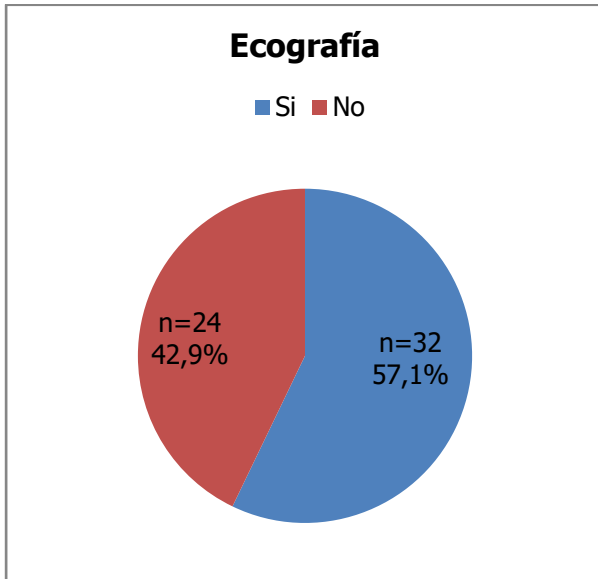
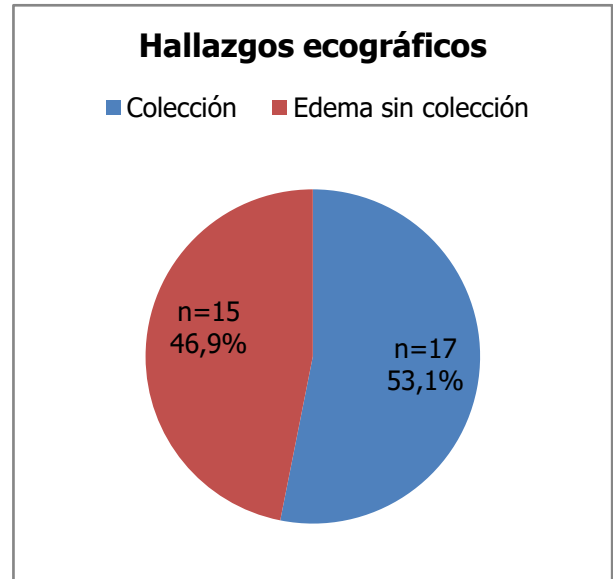


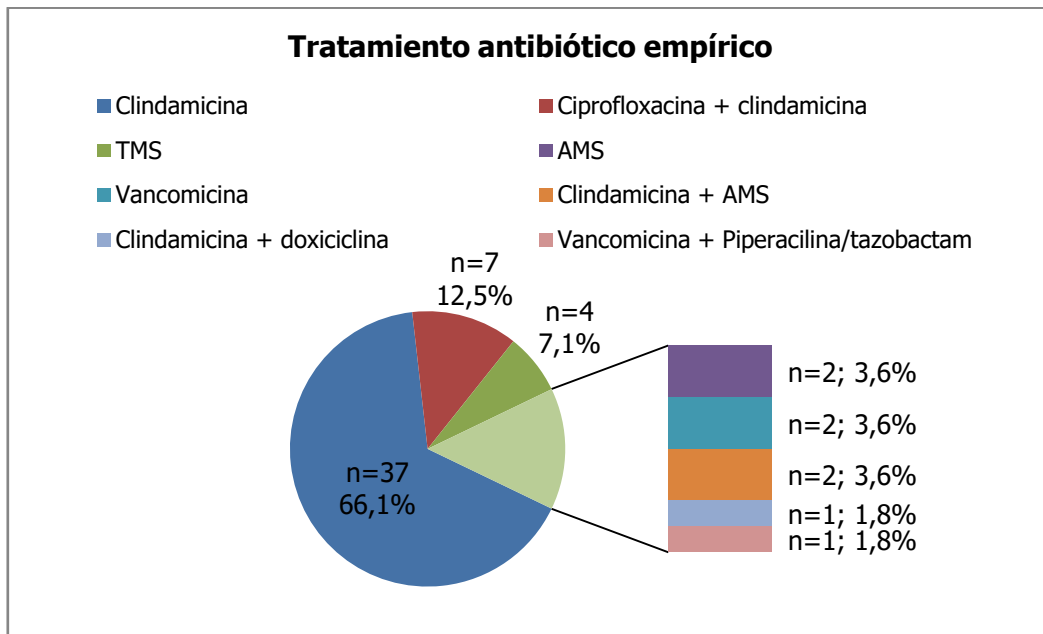
Gráfico N° 9: Hallazgos ecográficos



- Tratamiento inicial

En todos los casos se inició tratamiento antibiótico empírico luego de la toma de cultivos. La clindamicina fue el antibiótico más utilizado (66,1%), seguido de ciprofloxacina + clindamicina y trimetoprima/sulfametoxazol. Estos datos se detallan en el Gráfico N° 10:

Gráfico N° 10: Tratamiento antibiótico empírico



Laboratorio microbiológico

- Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos

Los resultados de la prueba de sensibilidad a antimicrobianos de las muestras analizadas (N=56) arrojaron tasas de resistencia a meticilina de 71,4%. El resto del perfil de resistencia de los aislados se consigna en la Tabla N° 4.

Tabla N° 4: Hallazgos de PSA

| | Sensible | | Resistente | |
|-----------------------------|----------|--------|------------|-------|
| | N | % | N | % |
| Meticilina | 16 | 28,6% | 40 | 71,4% |
| Gentamicina | 44 | 78,6% | 12 | 21,4% |
| Ciprofloxacina | 55 | 98,2% | 1 | 1,8% |
| Eritromicina | 38 | 67,9% | 18 | 32,1% |
| Clindamicina | 38 | 67,9% | 18* | 32,1% |
| Teicoplanina | 56 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Vancomicina | 56 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Minociclina | 56 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Tetraciclina | 56 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Rifampicina | 56 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Trimetoprima/sulfametoxazol | 56 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Daptomicina | 56 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Linezolid | 56 | 100,0% | 0 | 0,0% |

* = los fenotipos de resistencia a clindamicina fueron:

- 12 aislamientos: Fenotipo MLSBi (fenotipo de resistencia inducible a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B)
- 3 aislamientos: Fenotipo MLSBc (fenotipo de resistencia constitutiva a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B)
- 3 aislamientos: Resistencia aislada a clindamicina

Los resultados de la prueba de sensibilidad a antimicrobianos del subgrupo compuesto por los aislados sensibles a meticilina (N=16) se muestran en la Tabla N° 5.

Tabla N° 5: Hallazgos de PSA - SAMS

| | Sensible | | Resistente | |
|-----------------------------|----------|--------|------------|-------|
| | N | % | N | % |
| Gentamicina | 11 | 68,8% | 5 | 31,3% |
| Ciprofloxacina | 16 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Eritromicina | 10 | 62,5% | 6 | 37,5% |
| Clindamicina | 10 | 62,5% | 6 | 37,5% |
| Teicoplanina | 16 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Vancomicina | 16 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Minociclina | 16 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Tetraciclina | 16 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Rifampicina | 16 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Trimetoprima/sulfametoxazol | 16 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Daptomicina | 16 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Linezolid | 16 | 100,0% | 0 | 0,0% |

Los resultados de la prueba de sensibilidad a antimicrobianos del subgrupo compuesto por los aislados resistentes a meticilina (N=40) se presentan en la Tabla N° 6.

Tabla N° 6: Hallazgos de PSA - SAMR

| | Sensible | | Resistente | |
|-----------------------------|----------|--------|------------|-------|
| | N | % | N | % |
| Gentamicina | 33 | 82,5% | 7 | 17,5% |
| Ciprofloxacina | 39 | 97,5% | 1 | 2,5% |
| Eritromicina | 28 | 70,0% | 12 | 30,0% |
| Clindamicina | 28 | 70,0% | 12 | 30,0% |
| Teicoplanina | 40 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Vancomicina | 40 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Minociclina | 40 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Tetraciclina | 40 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Rifampicina | 40 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Trimetoprima/sulfametoxazol | 40 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Daptomicina | 40 | 100,0% | 0 | 0,0% |
| Linezolid | 40 | 100,0% | 0 | 0,0% |

- Detección de gen PVL

Los resultados de la detección del gen PVL por reacción en cadena de la polimerasa clásica se detallan en la Tabla N° 7.

Tabla N° 7: Gen PVL

| | SAMS (N=16) | | SAMR (N=40) | |
|-------|-------------|-------|-------------|-------|
| | N | % | N | % |
| PVL + | 1 | 6,3% | 35 | 87,5% |
| PVL - | 15 | 93,8% | 5 | 12,5% |

- Hemocultivos

Se tomaron HC en 23 pacientes (41,1%), 4 de ellos fueron positivos a SA (3 SAMS y 1 SAMR). Lo antedicho se detalla en los Gráficos 11 y 12.

Gráfico N° 11: Toma de hemocultivos

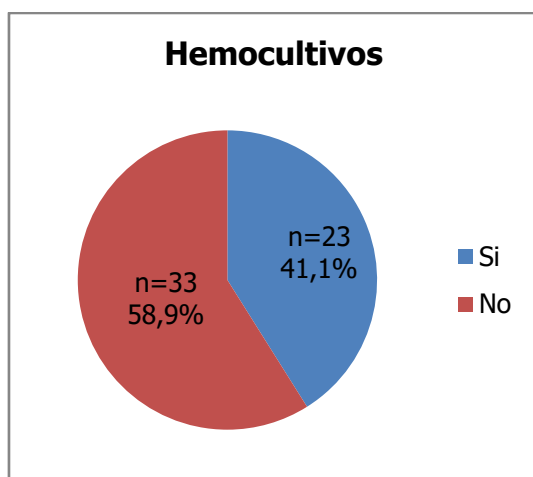
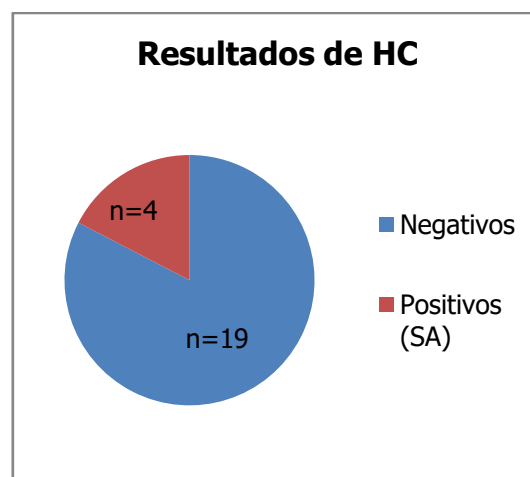


Gráfico N° 12: Resultados de hemocultivos



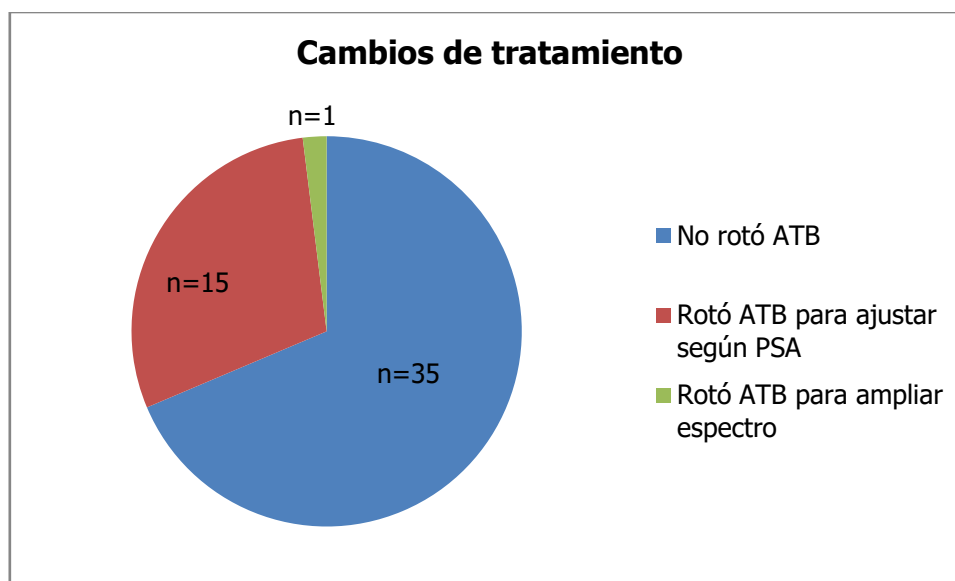
Cambios de tratamiento

16 pacientes rotaron tratamiento antibiótico (28,6%).

No se consideraron, al momento del análisis de esta variable, a los pacientes que se retiraron del efector sin alta hospitalaria debido a que en ninguno de los casos se efectuó rotación de esquema antibiótico.

Las causas de cambio de esquema antibiótico se consignan en el Gráfico N° 13.

Gráfico N° 13: Cambios de tratamiento



Los antibióticos elegidos al momento de rotar el esquema antibiótico de ingreso se muestran en la tabla N° 8.

Tabla N° 8: Tratamiento antibiótico dirigido

| | N | % |
|-------------------------------------|----|-------|
| Trimetoprima/sulfametoxazol | 10 | 62,5% |
| Cefalosporina de primera generación | 4 | 25% |
| Minociclina | 2 | 12,5% |

Existieron 14 pacientes (25%) que recibieron tratamiento antibiótico empírico sin actividad contra el rescate microbiológico posteriormente obtenido.

Dos pacientes presentaron cambio de esquema antibiótico pese a presentar un rescate sensible por antibiograma: en el primer caso (SAMS), se rotó clindamicina por cefalexina; y en el segundo (SAMR), se rotó vancomicina por trimetoprima/sulfametoxazol.

Evolución

44 pacientes no presentaron complicaciones durante la internación.

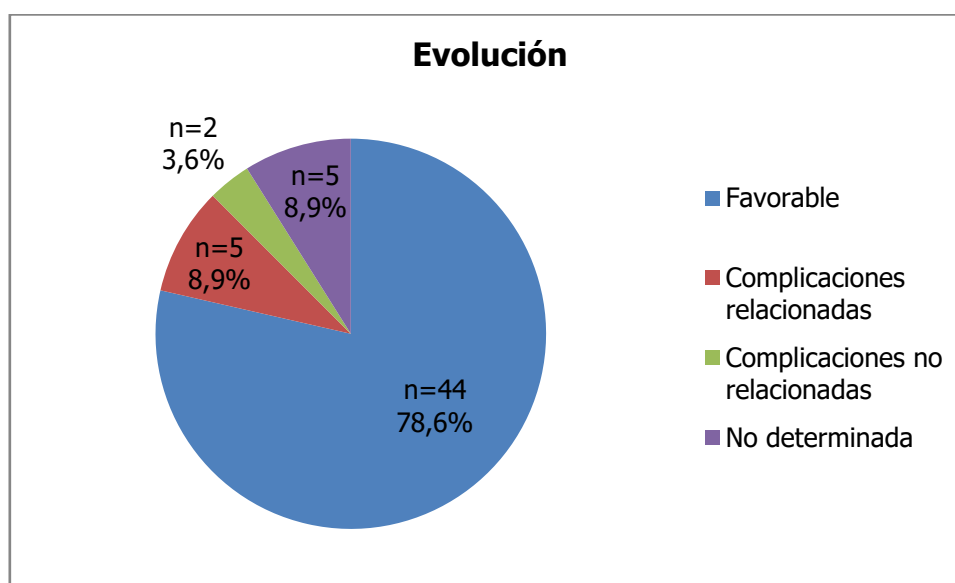
5 pacientes presentaron complicaciones relacionadas con el motivo de internación (4 pacientes presentaron colección intratratamiento y un paciente presentó sepsis intratratamiento)

2 pacientes presentaron otras complicaciones no relacionadas con el motivo de internación (en ambos casos, hemorragia digestiva alta)

En 5 pacientes no se pudo determinar la evolución debido a que se retiraron voluntariamente de la institución sin el alta hospitalaria.

Los datos anteriormente expresados se evidencian en el Gráfico N° 14.

Gráfico N° 14: Evolución



Destino

45 pacientes recibieron alta hospitalaria (44 pacientes con evolución favorable y un paciente que presentó colección intratratamiento)

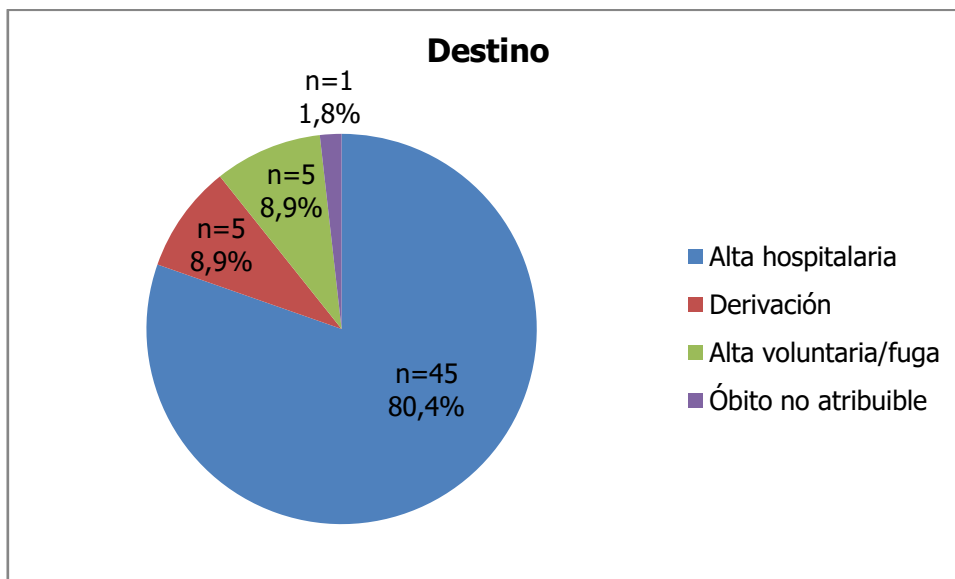
5 pacientes requirieron derivación a efector de mayor complejidad con capacidad quirúrgica y/o de Cuidados Críticos (3 pacientes con colección intratratamiento, un paciente con sepsis intratratamiento, un paciente con hemorragia digestiva alta)

5 pacientes se retiraron voluntariamente de la institución sin el alta hospitalaria

1 paciente falleció por causa no atribuible al motivo de internación (hemorragia digestiva alta)

Los datos anteriormente expresados se evidencian en el Gráfico N° 15.

Gráfico N° 15: Destino

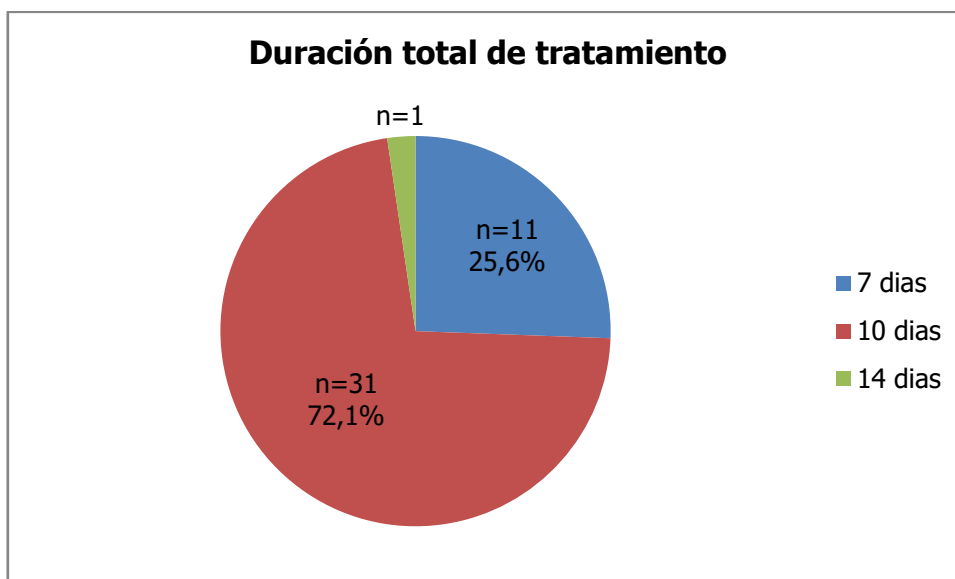


Del total de pacientes que recibieron el alta hospitalaria (N=45):

- 43 pacientes continuaron la antibioticoterapia por vía oral (tratamiento secuencial) luego del alta hospitalaria (95,6%)
- 2 pacientes completaron la totalidad del tratamiento por vía parenteral (ambos realizaron 7 días de tratamiento)

La duración total del tratamiento propuesta a los pacientes que continuaron con terapéutica ambulatoria se muestra en el Gráfico N° 16.

Gráfico N° 16: Duración total del tratamiento propuesta



Media y desvío estándar en días de tratamiento parenteral

- Total de los pacientes (N=56): 4,02 ± 2,33 días
- SAMR (N=40): 3,78 ± 2,14 días
- SAMS (N=16): 4,63 ± 2,72 días
- Tratamiento empírico activo (N=42): 3,45 ± 1,91 días
- Tratamiento empírico no activo (N=14): 5,71 ± 2,7 días

Media y desvío estándar en días de internación

- Total de los pacientes (N=56): 4,71 ± 3,8 días
- SAMR (N=40): 4,18 ± 2,42 días
- SAMS (N=16): 6,06 ± 4,94 días
- Tratamiento empírico activo (N=42): 3,79 ± 2,26 días
- Tratamiento empírico no activo (N=14): 7,50 ± 4,65 días

Análisis inferencial

- Relación entre sexo y resistencia a metilicina

Tabla Nº 9: Relación entre sexo y resistencia a metilicina

| Resultado de metilicina | Sexo (% (n)) | |
|-------------------------|--------------|-------------|
| | Femenino | Masculino |
| Sensible (SAMS) | 25% (2) | 29,2% (14) |
| Resistente (SAMR) | 75% (6) | 70,8% (34) |
| Total | 100,0% (8) | 100,0% (48) |

El 75% (6) de las mujeres y el 70,8% (34) de los hombres tuvieron rescates de SAMR en cultivo local. Se infiere que no existe una asociación estadísticamente significativa entre el sexo con resultados de metilicina sensibles o resistentes ($p=0,58$).

- Relación entre la presencia de comorbilidades y resistencia a metilicina

Tabla Nº 10: Relación entre la presencia de comorbilidades y resistencia a metilicina

| Comorbilidades | n | Metilicina (% (n)) | | p |
|--------------------------------------|---|--------------------|------------|------|
| | | Sensible | Resistente | |
| Inmunodeficiencias primarias | 1 | 0,0% (0) | 100% (1) | 0,71 |
| HIV no SIDA | 1 | 0,0% (0) | 100% (1) | 0,71 |
| HIV fase SIDA sin profilaxis con TMS | 1 | 0,0% (0) | 100% (1) | 0,71 |

| | | | | |
|---|----|-----------|------------|-------|
| Diabetes mellitus | 15 | 60,0% (9) | 40,0% (6) | 0,003 |
| Enfermedades autoinmunes | 1 | 100% (1) | 0,0% (0) | 0,29 |
| Tratamiento con corticoides | 1 | 100% (1) | 0,0% (0) | 0,29 |
| Cirrosis hepática | 2 | 100% (2) | 0,0% (0) | 0,08 |
| Obesidad | 16 | 56,2% (9) | 43,8% (7) | 0,006 |
| Enfermedad renal crónica | 3 | 66,6% (2) | 33,3% (1) | 0,19 |
| Uso de drogas inhaladas | 6 | 50,0% (3) | 50,0% (3) | 0,22 |
| Situación de calle | 1 | 0,0% (0) | 100% (1) | 0,71 |
| Dermatosis infecciosa en los últimos 3 meses | 2 | 0,0% (0) | 100% (2) | 0,51 |
| Antibioticoterapia sistémica en los últimos 3 meses | 3 | 33,3% (1) | 66,6% (2) | 0,64 |
| Tabaquismo | 33 | 27,2% (9) | 72,8% (24) | 0,51 |

Las comorbilidades HIV fase SIDA con profilaxis con TMS, neoplasias, tratamiento con inmunomoduladores y uso de drogas vía endovenosa no fueron estudiadas en sus asociaciones porque ninguno de los pacientes las presentaba.

Se observa que la presencia de diabetes ($p= 0,003$) y obesidad ($p=0,006$), arrojaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la resistencia a metilina.

- Relación entre el valor del Score de Charlson y resistencia a metilina

Tabla N° 11: Relación entre el score de Charlson y resistencia a metilina

| | Metilina | | p |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| | Sensible | Resistente | |
| Score de Chalson (media \pm desvío) | 2,06 \pm 1,98 | 0,88 \pm 1,55 | 0,021 |

En base a la evidencia muestral, se infiere que las medias de score son significativamente diferentes entre los pacientes con resultados de metilina sensibles y resistentes ($p=0,021$).

- Relación entre presentación clínica y resistencia a metilina

Tabla N° 12: Relación entre resultados de metilina y fiebre

| Metilina | Fiebre (% (n)) | |
|-------------------|----------------|------------|
| | Sí | No |
| Sensible (SAMS) | 18,7% (3) | 32,5% (13) |
| Resistente (SAMR) | 81,3% (13) | 67,5% (27) |
| Total | 100% (16) | 100% (40) |

Tabla Nº 13: Relación entre resultados de metilina y SIRS

| Meticilina | SIRS (% (n)) | |
|-------------------|--------------|------------|
| | Sí | No |
| Sensible (SAMS) | 21,4% (3) | 30,9% (13) |
| Resistente (SAMR) | 78,6% (11) | 69,1% (29) |
| Total | 100% (14) | 100% (42) |

Se observa que tanto las variables Fiebre ($p=0,25$) como SRIS ($p=0,37$) no se relacionan estadísticamente con resultados de metilina sensibles o resistentes.

- Relación entre hallazgos ecográficos y resistencia a metilina

Tabla Nº 14: Relación entre los hallazgos ecográfico de colección y resistencia a metilina

| Meticilina | Presencia de colección (% (n)) | |
|-------------------|--------------------------------|-----------|
| | Sí | No |
| Sensible (SAMS) | 5,9% (1) | 40% (6) |
| Resistente (SAMR) | 94,1% (16) | 60% (9) |
| Total | 100% (17) | 100% (15) |

Existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de colección por ecografía y la resistencia a metilina ($p=0,027$).

- Relación entre comorbilidades y evolución del paciente

Tabla Nº 15: Relación entre las comorbilidades y la evolución del paciente

| Comorbilidades | Evolución (% (n)) | | p |
|---|-------------------|--------------|------|
| | Favorable | Desfavorable | |
| Inmunodeficiencias primarias | 100% (1) | 0% (0) | 0,88 |
| HIV no SIDA | 100% (1) | 0% (0) | 0,88 |
| HIV fase SIDA sin profilaxis con TMS | 0% (0) | 100% (1) | 0,12 |
| Diabetes mellitus | 93,3% (14) | 6,7% (1) | 0,42 |
| Enfermedades autoinmunes | 0% (0) | 100% (1) | 0,12 |
| Tratamiento con corticoides | 0% (0) | 100% (1) | 0,12 |
| Cirrosis hepática | 0% (0) | 100% (1) | 0,12 |
| Obesidad | 86,6% (13) | 13,3% (2) | 0,58 |
| Enfermedad renal crónica | 100% (2) | 0% (0) | 0,78 |
| Uso de drogas inhaladas | 100% (1) | 0% (0) | 0,88 |
| Situación de calle | 100% (1) | 0% (0) | 0,88 |
| Dermatosis infecciosa en los últimos 3 meses | 100% (2) | 0% (0) | 0,78 |
| Antibioticoterapia sistémica en los últimos 3 meses | 100% (3) | 0% (0) | 0,68 |
| Tabaquismo | 89,2% (25) | 10,8% (3) | 0,56 |

Las comorbilidades HIV fase sida con profilaxis con TMS, neoplasias, tratamiento con inmunomoduladores y uso de drogas vía endovenosa no fueron estudiadas en sus asociaciones porque ninguno de los pacientes las presentaba.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre cada una de las comorbilidades y la evolución de los pacientes.

- Relación entre el valor del Score de Charlson y la evolución del paciente

Tabla Nº 16: Relación entre valor del Score de Charlson y evolución del paciente

| | Evolución | | p |
|---------------------------------------|-------------|--------------|------|
| | Favorable | Desfavorable | |
| Score de Charlson (media ± desvío) | 1,04 ± 1,39 | 1,83 ± 2,78 | 0,74 |

En base a la evidencia muestral se concluye que la media de resultados del Score son similares en ambos grupos de evolución sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,74$).

- Relación entre producción de Leucocidina de Panton-Valentine y evolución del paciente

Tabla Nº 17: Relación entre PVL y evolución del paciente

| PVL | Evolución (% (n)) | |
|----------|-------------------|--------------|
| | Favorable | Desfavorable |
| Negativo | 31,1% (14) | 66,7% (4) |
| Positivo | 68,9% (31) | 33,3% (2) |
| Total | 100,0% (45) | 100,0% (6) |

En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una relación estadísticamente significativa entre los resultados del PVL y la evolución del paciente ($p=0,11$).

- Relación entre tratamiento correcto al ingreso y evolución

Tabla Nº18: Relación entre tratamiento al ingreso y la evolución

| Tratamiento correcto al ingreso | Evolución (% (n)) | |
|---------------------------------|-------------------|--------------|
| | Favorable | Desfavorable |
| Si | 77,2% (34) | 60,0% (3) |
| No | 22,8% (11) | 40,0% (2) |
| Total | 100,0% (44) | 100,0% (5) |

De los pacientes con evolución favorable se observa que el 77,2% (32) tuvieron tratamiento correcto al ingreso, mientras que en evolución desfavorable ese porcentaje fue inferior, del 60,0% (3). En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una relación

estadísticamente significativa entre tratamiento correcto al ingreso y la evolución del paciente ($p=0,45$).

- Relación entre drenaje de colección al ingreso y evolución del paciente

Tabla Nº 19: Relación entre drenaje de colección y evolución del paciente

| Drenaje de colección | Evolución (% (n)) | |
|----------------------|-------------------|--------------|
| | Favorable | Desfavorable |
| Sí | 66,7% (8) | 100,0% (3) |
| No | 33,3% (4) | 0,0% (0) |
| Total | 100,0% (12) | 100,0% (3) |

Se observa que no existe una asociación estadísticamente significativa el drenaje de colección y la evolución de los pacientes ($p=0,36$).

- Relación entre resistencia a meticilina y días de internación

Tabla Nº 20: Relación entre resultados de meticilina y días de internación

| | Meticilina | | p |
|--|-----------------|-----------------|------|
| | Sensible | Resistente | |
| Días de internación (media \pm desvío) | 6,06 \pm 4,94 | 4,18 \pm 2,42 | 0,22 |

Se infiere que los resultados de meticilina no influyen estadísticamente en los días de internación ($p=0,22$), ya que ambos tiempos en días de internación se distribuyen de manera similar.

- Relación entre la producción de Leucocidina de Panton-Valentine y días de internación

Tabla Nº 21: Relación entre la variable PVL y los días de internación

| | PVL | | p |
|--|---------------|-----------------|-------|
| | Negativo | Positivo | |
| Días de internación (media \pm desvío) | 5,9 \pm 4,5 | 4,05 \pm 2,43 | 0,051 |

En base a la evidencia muestral, se concluye que los resultados del PVL no influyen estadísticamente (aunque en el límite) en los días de internación ($p=0,051$).

- Relación entre tratamiento correcto al ingreso y días de internación

Tabla Nº 22: Relación entre tratamiento correcto al ingreso y cantidad de días de internación

| Cantidad de días de internación (media \pm desvío) | Tratamiento correcto al ingreso | | p |
|--|---------------------------------|-----------------|-------|
| | Si | No | |
| | 3,78 \pm 2,26 | 7,50 \pm 4,65 | 0,012 |

Se observa que los pacientes con tratamiento correcto al ingreso presentan una media de 3,78 \pm 2,26 días de internación, mientras que los pacientes con tratamiento incorrecto al ingreso presentan una media de 7,50 \pm 4,65 días de internación. En base a la evidencia muestral se concluye que las medias de días de internación son diferentes en ambos grupos ($p=0,012$) siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

- Relación entre drenaje de colección y días de internación

Tabla Nº 23: Relación entre drenaje de colección y días de internación

| | Drenaje de colección | | p |
|---|----------------------|-----------------|------|
| | Si | No | |
| Días de internación (media \pm desvío) | 4,85 \pm 2,4 | 3,75 \pm 1,71 | 0,47 |

Se infiere que el drenaje de una colección hallada ecográficamente no influye estadísticamente en los días de internación ($p=0,47$).

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo de investigación fue caracterizar a la población que cursó internación por celulitis con rescate de *Staphylococcus aureus* en cultivo de partes blandas.

Dentro de la población estudiada, predominó el sexo masculino con una media de edad de $35 \pm 14,2$ años. La mayor prevalencia de infecciones de piel y partes blandas en el sexo masculino y en la adultez joven está descripta en múltiples series (24-27). La media de edad de esta serie es menor la media de edades del total de pacientes internados en el Hospital Carrasco, que durante el período analizado fue de 45,7 años (28).

Los casos se distribuyen de forma desigual a lo largo del año, con predominio en la época estival, tal como describen Marcelin, Paganini y Haydock en sus publicaciones (29-31).

Las comorbilidades más frecuentes en la población analizada fueron tabaquismo, obesidad y diabetes mellitus. El consumo de tabaco y la presencia de diabetes mellitus en esta serie fueron marcadamente superiores a los índices pesquisados en la 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo publicada en el año 2019 (58,9% versus 22,2% y 26,8% versus 12,7%, respectivamente) (32).

Un porcentaje importante de los pacientes (44,5%) presentó atención médica previa a la internación, donde se inició tratamiento antibiótico empírico en la mayoría de los casos. Los antibióticos más frecuentemente utilizados de forma ambulatoria fueron la clindamicina en monoterapia, seguido por la asociación de una aminopenicilina + inhibidor de betalactamasas; y por trimetoprima-sulfametoxazol. Si bien la selección de antimicrobianos se ajustó a las recomendaciones de la Guía para el manejo racional de infecciones de piel y partes blandas de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) (33), publicaciones posteriores posicionaron a la combinación trimetoprima-sulfametoxazol + amoxicilina como esquema antibiótico de primera línea, tanto en celulitis purulenta como no purulenta, desplazando a la clindamicina a segunda línea por las crecientes tasas de resistencia reportadas (34, 35). Se debe notar que ningún paciente de los analizados en esta serie recibió el esquema recomendado de primera línea para tratamiento ambulatorio.

La localización más frecuente del proceso infeccioso fue a nivel de miembros inferiores (44,6%), lo cual coincide con los reportes bibliográficos (36). Todos los pacientes presentaron inflamación local, y un cuarto de los mismos presentaron síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al ingreso, sin relación estadísticamente significativa con el antibiograma de los aislados.

Los resultados de la analítica de laboratorio consistieron en leucocitosis y elevación de la velocidad de eritrosedimentación, hallazgos inespecíficos pero compatibles con la existencia de un proceso infeccioso agudo (37).

El esquema antibiótico empírico más frecuentemente utilizado en el ingreso a internación fue la clindamicina en monoterapia, seguida por la asociación de clindamicina y

ciprofloxacina; y por trimetoprima-sulfametoxazol. La utilización de clindamicina y TMS por vía parenteral para el tratamiento de pacientes internados por celulitis se encuentra dentro de las recomendaciones de la Guía para el manejo racional de infecciones de piel y partes blandas de la Sociedad Argentina de Infectología, si bien es necesario enfatizar en la indicación de vancomicina como primera línea de tratamiento en aquellos pacientes que requieran hospitalización por su gravedad (38). El agregado de fluoroquinolonas encuentra su utilidad como tratamiento en aquellos pacientes con sospecha de infección por gérmenes atípicos, lo cual se desprende de la anamnesis y el examen físico (mordeduras, úlceras crónicas, inmersión en agua dulce o salada). Se debe considerar que la existencia de este tipo de lesiones preexistentes constituyó un criterio de exclusión del presente trabajo. Las fluoroquinolonas no forman parte de las recomendaciones para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas por *S. aureus* (39), a excepción de la delafloxacina, que por su reciente introducción al mercado argentino no se encuentra contemplada en ningún consenso (40-44).

Se evidenció resistencia a meticilina en 40 pacientes (71,4%), sin diferencias entre sexos. La prevalencia exacta de SAMR en infecciones de piel y partes blandas en adultos en nuestro medio es desconocida (45) si bien existen reportes que rondan el 60% (46, 47).

La presencia de diabetes mellitus y obesidad demostraron relación estadísticamente significativa con aislados sensibles a meticilina. Estos hallazgos son similares a los reportados en cuanto a la mayor frecuencia de infección por aislados resistentes en pacientes sin comorbilidades. En este estudio, coincidente con lo antedicho, la baja carga global de comorbilidades evidenciada como Score de Charlson menor a 1 (en esta serie, el 71,4% de los pacientes incluidos) se asoció a resistencia a meticilina ($p=0,021$) (48-52).

Se halló relación estadísticamente significativa entre el hallazgo ecográfico de colección y el rescate de SA con resistencia a meticilina. Esta relación se encuentra ampliamente reportada en la literatura (53-55). Si es bien es conocida la necesidad de drenaje de toda colección purulenta en piel y partes blandas como parte de la terapéutica inicial (56, 57), en esta serie tal acción no influyó en la evolución de los pacientes ni en la cantidad de días de internación. El estudio de Tayal et al demostró que la ecografía cambió el abordaje de más de la mitad de los pacientes analizados, al detectar abscesos profundos no sospechados clínicamente (58); hallazgo coincidente con un meta-análisis publicado posteriormente (59).

Las tasas de resistencia a clindamicina se sitúan entre el 30% (en cepas resistentes a meticilina) y 37,5% (en cepas sensibles a meticilina), predominando el fenotipo de resistencia inducible. El grupo MLSB aúna a aquellos antimicrobianos que ejercen su efecto inhibiendo la síntesis proteica mediante una metilasa que se une al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano (60). La resistencia de *S. aureus* a este complejo está mediada por el gen *erm* (erythromycin ribosome methylation) y presenta dos fenotipos: constitutivo e inducible. La

variable constitutiva presenta elevado nivel de resistencia a todos los antimicrobianos del grupo, mientras que la variante inducible presenta únicamente resistencia a los macrólidos de 14 átomos (eritromicina) y 15 átomos (azitromicina) y sensibilidad *in vitro* a macrólidos de 16 átomos (espiramicina, josamicina, micamicina), lincosamidas (clindamicina) y estreptograminas B (61). Existen diferentes inductores de la expresión del gen *erm*, siendo la clindamicina un inductor débil. Por lo indicado anteriormente, las cepas con resistencia de fenotipo MLSBi muestran sensibilidad a clindamicina *in vitro*, pero al ser utilizada *in vivo* induce la expresión del gen *erm* generando la aparición de resistencia intratratamiento, con el subsecuente fracaso terapéutico (62). Este último dato cobra especial relevancia considerando que este fármaco ocupó el primer lugar entre los tratamientos elegidos tanto de forma ambulatoria como en internación para la serie analizada, probablemente debido a su actividad también contra *S. pyogenes*.

Los glucopéptidos, lipopéptidos, oxazolidinonas, tetraciclinas, rifamicinas y trimetoprima-sulfametoxazol mantienen actividad contra los aislados de esta serie.

La detección del gen PVL, codificante de leucocidina de Pantón-Valentine, se detectó en la mayoría de las cepas de SAMR. La existencia de cepas de SAMS portadoras de gen *pvl* consta en la literatura local (63-65), sin embargo fue excepcional en esta serie.

La tasa de positividad de los hemocultivos fue de 4 de 23 (17,4%). La literatura reporta rangos dispares de positividad, desde 2-5% (66-70), alcanzando el 18,5% si se tienen en cuenta pacientes con múltiples comorbilidades (71). Debido a que en esta serie solo se incluyeron pacientes con rescate microbiológico en partes blandas, se debe considerar que el valor final puede diferir si se incluyera el total de pacientes con celulitis.

En 14 pacientes, el tratamiento antibiótico empírico fue inactivo contra el rescate posteriormente obtenido, ocurriendo necesariamente un retraso en el inicio del tratamiento efectivo. Si bien es sabido que el uso de antibióticos inicialmente útiles se correlacionó con mejor respuesta (72), en esta serie el tratamiento incorrecto no se asoció a evolución desfavorable, pero sí con la prolongación de la internación; con los consecuentes riesgos derivados de la hospitalización misma.

Se realizó cambio del esquema antibiótico en 28,6% de los pacientes, siendo la principal causa la necesidad de ajustar la antibioticoterapia según rescate microbiológico.

La existencia de comorbilidades, así como el valor del Score de Charlson, la producción de leucocidina de Pantón Valentine y el drenaje de una colección existente al ingreso no influyeron de forma estadísticamente significativa en la evolución de los pacientes.

Se otorgó el alta hospitalaria en el 80,4% de los pacientes, continuando casi la totalidad de los pacientes con un esquema terapéutico secuencial.

La duración de esquema propuesta más frecuente fue de 10 días (72,1%). Se debe considerar que el tiempo de duración del tratamiento antimicrobiano no ha sido evaluado en estudios aleatorizados pero el plazo antedicho se encuentra dentro de las recomendaciones de la Guía para el manejo racional de infecciones de piel y partes blandas de la Sociedad Argentina de Infectología, que sugiere una duración de entre siete y catorce días (73). Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas sugieren una duración de tratamiento estándar de 5 días, con posibilidad de extensión dependiendo de la evolución clínica (74).

La media de tiempo de tratamiento parenteral fue de 4 días, con diferencia de 0,82 días entre SAMR y SAMS, a favor de este último. El tiempo óptimo de tratamiento parenteral no ha sido evaluado en estudios randomizados, pero se ha reportado que la mayoría de las infecciones de piel y partes blandas no complicadas son susceptibles de tratamiento vía oral luego de 72 hs de tratamiento endovenoso si existe estabilidad clínica (75) y que la prolongación del tratamiento endovenoso no se ha relacionado con mejores resultados (76). Por lo tanto, se preconiza el cambio a vía oral de forma lo más precoz posible si existe estabilidad clínica y opciones de tratamiento con similar espectro y buena biodisponibilidad (77, 78).

La media de tiempo de estancia hospitalaria fue de 4,7 días; menor al reportado por Goettsch en su estudio (79). La presencia de resistencia a metilicina, la producción de leucocidina de Pantón-Valentine no influyeron estadísticamente en la duración de la internación.

LIMITACIONES

Se debe considerar como la principal limitación de este trabajo a su diseño retrospectivo, el cual se encuentra expuesto a sesgos de observador y utiliza como fuente indirecta de información a las historias clínicas confeccionadas por médicos residentes del Servicio. Además, el tamaño muestral fue limitado y la investigación, unicéntrica.

Debido a efectuarse el estudio en un hospital de segundo nivel de complejidad, existe un sesgo de selección debido a que los pacientes con formas clínicas graves que requieren conductas quirúrgicas o soporte hemodinámico son derivados desde la Guardia Externa hacia un efector con dicha capacidad de cuidado, sin ingresar a la Sala de Clínica Médica. Por el mismo motivo, tampoco puede evaluarse la evolución de los pacientes internados que requirieron derivación a un efector de tercer nivel de complejidad.

Por último, la decisión de rotar la antibioticoterapia de vía parenteral a oral fue tomada por los diferentes médicos tratantes, guiados por la clínica del paciente y ante la mejoría de su cuadro, no estando exenta de heterogeneidad de criterios.

CONCLUSIÓN

Los pacientes analizados en el presente trabajo fueron en su mayoría de sexo masculino, de mediana edad y con baja carga global de comorbilidad.

La resistencia a meticilina en las cepas de *S. aureus* aisladas en muestras de piel y partes blandas fue de 71,4%.

La presencia de obesidad y diabetes mellitus se asociaron de forma estadísticamente significativa con aislamientos de *S. aureus* sensibles a meticilina.

La existencia de colección por ecografía se asoció a aislados resistentes a meticilina.

La clindamicina fue el fármaco más frecuentemente utilizado como tratamiento antimicrobiano empírico al ingreso a internación, siendo también el antibiótico no betalactámico con mayores tasas de resistencia, tanto en SAMR como en SAMS.

El tratamiento empírico sin actividad contra el rescate microbiológico posteriormente obtenido no se relacionó con evolución desfavorable pero sí con la prolongación de la internación.

De lo antedicho, se concluye que es fundamental contar con guías de práctica clínica sobre el manejo de infecciones de piel y partes blandas con epidemiología local actualizada; máxime considerando que a pesar de ser uno de los motivos de consulta más frecuentes, las últimas actualizaciones nacionales datan de hace más de una década.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603-661.
2. Laupland KB et al. Population based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003. 187:1452-9.
3. Jacobsson G et al. The epidemiology of and risk factors for *invasive Staphylococcus aureus* infections in western Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39:6-13.
4. Que YA, Moreillon, P. *Staphylococcus aureus* En Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica.* 7º edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 2565.
5. Kirby WM. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant *Staphylococci*. *Science.* 1944; 99(2579):452–453.
6. Jevons, MP. Celbenin resistant *Staphylococci*. *Br Med J.* 1961; 1(5219): 124–125.
7. Jevons MP, Parker MT. The evolution of new hospital strains of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Pathol.* 1964; 17:243–250.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (M100).* 31º ed. USA; 2021.
9. Castellano González MJ, Cavazza Porro ME, Perozo Mena AJ. Tipo de cassette cromosómico estafilocócico en cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. *Kasmera.* 2014; 42(2):116-30.
10. De Jonge BL, Sidow T, Chang YS et al. Altered mucopeptide composition in *Staphylococcus aureus* strains with an inactivated femA locus. *J Bacteriol.* 1993; 175:2779-82.
11. Dietrich DW, Auld DB, Mermel LA. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern New England children. *Pediatrics.* 2004; 113:e347-52.
12. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis.* 2003;36:131-9.
13. Que YA, Moreillon, P. *Staphylococcus aureus* En Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica.* 7º edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 2560.
14. Vandenesch, F et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(8), 978–984.
15. Arias CA et al. A prospective cohort multicenter study of molecular epidemiology and phylogenomics of *Staphylococcus aureus* bacteremia in nine Latin American countries. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(10): 816-17

16. Egea, A.L., et al., New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina. *Int J Med Microbiol.* 2014; 304(8):1086-1099.
17. Lopez Furst MJ y col. Prospective Multicenter Study of Community-Associated Skin and Skin Structure Infections due to Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* in Buenos Aires, Argentina. *Sociedad Argentina de Infectologia (SADI). PLoS One.* 2013; 8(11):e78303
18. Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007; 357(4):380-90.
19. Phillips S, MacDougall C, Holdford DA. Analysis of empiric antimicrobial strategies for cellulitis in the era of methicillin- resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Pharmacother* 2007; 41(1):13-20.
20. Consenso SADI-SAM-SAD-CACCVE. Guía para el manejo racional de las infecciones de piel y partes blandas – Parte II. *Rev Panam Infectol* 2009;11(3): 52-53
21. 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; 59(2): e10-52.
22. Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(6):777-784.
23. Charlson M, Pompei P, Ales K, Mackenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Chron Dis.* 1987; 40 (5): 373-383.
24. Severini JM, Dolce N V., Boscafiori A, Bellantig Tardío M, Miljevic JN. Infección de piel y partes blandas por staphylococcus aureus meticilino resistente de la comunidad (Samr-Ac) en un hospital de mediana complejidad de la ciudad de rosario. *Rev Med Rosario.* 2011;77(3):124–9.
25. Williamson DA, Zhang J, Ritchie SR, Roberts SA, Fraser JD, Baker MG. *Staphylococcus aureus* infections in New Zealand, 2000-2011. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1156-1161.
26. Bermejo V, Spadaccini L, Elbert GR, Duarte AIE, Erbin M, Cahn P. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en infecciones de piel y partes blandas en pacientes ambulatorios. *Med.* 2012;72(4):283–6.
27. Franco C, Galante M, Lalanda K, Carolina M, Santoro L, Luna P, et al. Estudio prospectivo, descriptivo y multicéntrico acerca de la infección de piel y partes blandas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido en la comunidad. *Dermatol. Argent.* 2010; 16(2): 110-116.

28. Reporte Interno del Departamento de Estadística. Hospital Intendente Carrasco. Año 2017, 2018 y 2019.
29. Marcelin JR, Challener DW, Tan EM, Lahr BD, Baddour LM. Incidence and Effects of Seasonality on Nonpurulent Lower Extremity Cellulitis After the Emergence of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(8):1227–33.
30. Paganini H, Della Latta M, Muller B. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(5):397–403.
31. Haydock SF, Bornshin s, Wall EC et al. Admissions to a U.K. teaching hospital with nonnecrotizing lower limb cellulitis show a marked seasonal variation. *Br J Dermatol* 2007;157:1047-8.
32. Instituto Nacional de Estadística y Censos – INDEC. 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. 1º edición. Publicación virtual disponible en indec.gob.ar. 2019; 43, 130, 146.
33. Consenso SADI-SAM-SAD-CACCVE. Guía para el manejo racional de las infecciones de piel y partes blandas. *Rev Panam Infectol* 2009;11(3):49-65.
34. Sociedad Argentina de Infectología. Grupo de estudio de infecciones por *Staphylococcus aureus* de la comunidad. Alerta cambio en las recomendaciones para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas por *Staphylococcus aureus*. Julio 2011.
35. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Programa de Capacitación en Terapéutica Racional en Atención Primaria de la Salud. Unidad 1 – Motivos de consulta frecuentes en APS. Año 2017.
36. Consenso SADI-SAM-SAD-CACCVE. Guía para el manejo racional de las infecciones de piel y partes blandas. *Rev Panam Infectol* 2009;11(3):49-65.
37. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología médica. 7º ed. Sección 3: Conceptos básicos sobre respuesta inmunitaria. Barcelona: Elsevier; 2014.
38. Consenso SADI-SAM-SAD-CACCVE. Guía para el manejo racional de las infecciones de piel y partes blandas. *Rev Panam Infectol* 2009;11(3):49-65.
39. Gorwitz RJ JD, Powers JH, Jernigan JA y participantes del Comité de Expertos de CDC para el Manejo de SAMR en la comunidad: estrategias para el manejo clínico de infecciones por SAMR. Resumen de Comité de Expertos de CDC. 2006.
40. Disposición 0693/2020. 10 de febrero de 2020. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
41. Scott L. J. Delafloxacin: A Review in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Drugs.* 2020. 80(12), 1247–1258.
42. Saravolatz LD, Stein GE. Delafloxacin: A New Anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Fluoroquinolone. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(6):1058-1062.

43. Lee YR, Burton CE, Bevel KR. Delafloxacin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *J Pharm Technol.* 2019; 35(3):110-118.
44. Vlachaki I, Vacchelli M, Zinzi D, Falla E, Jiang Y, Mantopoulos T, Nathwani D. Comparative efficacy of delafloxacin for complicated and acute bacterial skin and skin structure infections: results from a network meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1):1036.
45. Consenso SADI-SAM-SAD-CACCVE. Guía para el manejo racional de las infecciones de piel y partes blandas. *Rev Panam Infectol* 2009;11(3):49-65.
46. Paganini H, Della Latta M, Muller B. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(5):397–403.
47. Ensinck, G et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: experiencia de 10 años en un hospital pediátrico de Rosario, Argentina. *Arch. Argent. Pediatr.* 2018; 116 (2):119-125.
48. Que YA, Moreillon, P. *Staphylococcus aureus* En Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica.* 7º edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 2560.
49. Mollaghan AM, Lucey B, Coffey A, Cotter L. Emergence of MRSA clone ST22 in healthy young adults in the community in the absence of risk factors. *Epidemiol Infect.* 2010;138(5):673-676
50. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(5):275-286
51. Bassetti M, Nicco E, Mikulska M. Why is community-associated MRSA spreading across the world and how will it change clinical practice?. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34 Suppl 1:S15-S19
52. Management of community-associated MRSA. *Drug Ther Bull.* 2010;48(2):14-19.
53. Moran, G et al. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *N Engl J Med* 2006; 355:666-674
54. Lee CY, Tsai HC, Kunin CM, Lee SS, Chen YS. Clinical and microbiological characteristics of purulent and non-purulent cellulitis in hospitalized Taiwanese adults in the era of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Infect Dis.* 2015;15:311.
55. Crawford SE, David MZ, Glikman D, King KJ, Boyle-Vavra S, Daum RS. Clinical importance of purulence in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(6):647-54
56. Macfie J, Harvey J. The treatment of acute superficial abscesses. A prospective clinical trial. *Br J Surg* 1977;64:264-6.

57. Esposito S. et al. Chapter 12 - Skin and Soft Tissue Infections en Temesgen, Z. A Rational Approach to Clinical Infectious Diseases. Elsevier, 2021. p159-171.
58. Tayal VS, Hasan N, Norton HJ, Tomaszewski CA. The effect of soft-tissue ultrasound on the management of cellulitis in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2006;13(4):384-8.
59. Barbic D, Chenkin J, Cho DD, Jelic T, Scheuermeyer FX. In patients presenting to the emergency department with skin and soft tissue infections what is the diagnostic accuracy of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of abscess compared to the current standard of care? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017 10;7(1):e013688
60. Merino L, Cantos A, Torres M, Aznar J. Detección de resistencia inducible a clindamicina en aislados cutáneos de *Staphylococcus* spp. por métodos fenotípicos y genotípicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(2): 77-81
61. Tamariz Ortiz J et al. Resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en *Staphylococcus aureus* aislados de tres hospitales de Lima, Perú. *Acta Médica Peruana;* 2006: 26 (1), 12-16.
62. Schreckenberger P, Ilendo E, Ristow K. Incidence of constitutive and inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococci* in a community and a tertiary care hospital. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42(6): 2777-2779.
63. Sola C et al. High frequency of Pantón-Valentine leukocidin genes in invasive methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains and the relationship with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Córdoba, Argentina. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(4):281-286.
64. Tomatis C, Baroni MR, Mendoza MA, et al. Non reported spa types in our country in *Staphylococcus aureus* from adult patients of a school hospital, Santa Fe - Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2018;50(3):244-248.
65. Brizuela M, Pérez G, Ruvinsky S, et al. Severe infection by methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* producing Pantón-Valentine leukocidin: reports of two cases. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(4):10.
66. Stevens D, Bisno A et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1373-1406.
67. Swartz MN, Pasternack MS. Cellulitis and subcutaneous tissue infections En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone;2005:1172-94.
68. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, Schlesinger Y et al. Costeffectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Inf Dis* 1999;29:1483-8.

69. Ho PW, Pien FD, Hamburg D. Value of cultures in patients with acute cellulitis. *South Med J* 1979;72:1402-1403.
70. Mills AM, Chen EH: Are blood cultures necessary in adults with cellulitis? *Ann Emerg Med* 2005;548-9
71. Peralta G, Padrón E, Roiz MP et al. Risk factors for bacteremia in patients with limb cellulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:619-26.
72. Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW et al. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2007;44:777-84.
73. Consenso SADI-SAM-SAD-CACCVE. Guía para el manejo racional de las infecciones de piel y partes blandas. *Rev Panam Infectol* 2009;11(3):49-65.
74. 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;59(2):e10–52
75. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52 (1): 3-17.
76. Aly AA, Roberts NM, Seipol KS, MacLellan DG. Case survey of management of cellulitis in a tertiary teaching hospital. *Med J Aust.* 1996;165(10):553-556.
77. Bassetti M, Eckmann C, Peghin M, Carnelutti A, Righi E. When to switch to an oral treatment and/or to discharge a patient with skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(2):163-169.
78. Furtado GH, Rocha J, Hayden R, et al. Early switch/early discharge opportunities for hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2019;23(2):86-94.
79. Goettsch WG, Bouwes Bavinck JM, Herings RMC. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in the Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:834-839.

ANEXO I

Ficha de recolección de datos

1) Datos filiatorios

Sexo: _____ Edad: _____ Fecha de ingreso: _____ / _____ / _____

2) Factores de riesgo

| | | | |
|--|--|---|--|
| Inmunodeficiencias primarias* | | Cirrosis hepática | |
| HIV no SIDA | | Obesidad | |
| HIV fase SIDA con TMS profiláctico | | Enfermedad renal crónica | |
| HIV fase SIDA sin TMS profiláctico | | Uso de drogas por vía endovenosa | |
| Neoplasias | | Uso de drogas por vía inhalatoria | |
| Diabetes mellitus | | Situación de calle | |
| Enfermedades autoinmunes | | Dermatosis infecciosa en los últimos 3 meses | |
| Tratamiento con CTC a dosis inmunosupresoras | | Uso de antibiótico sistémico en los últimos 3 meses** | |
| Otros inmunosupresores | | Tabaquismo | |

* = Especificar de qué inmunodeficiencia primaria se trata: _____

** = Especificar qué antibiótico se utilizó: _____

Índice de Charlson: _____

3) Consulta previa

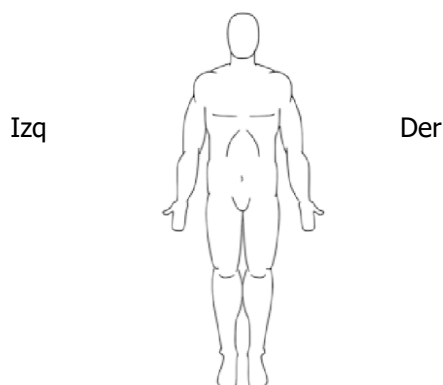
| | |
|------------|--|
| Sí | Días de transcurridos de síntomas hasta la consulta: _____ |
| | ¿Dónde? |
| | Centro de salud de referencia _____ |
| | Guardia HIC _____ |
| | Guardia otro efector → ¿Cuál? _____ |
| | Consultorios externos _____ |
| Otro _____ | |
| No | |

¿Se inició tratamiento antibiótico empírico?

| | |
|----|-----------------------------|
| Sí | Aclarar antibiótico → _____ |
| No | |

4) Presentación clínica

(Marcar localización de celulitis)



| | |
|---|--|
| Días transcurridos desde el inicio de síntomas hasta consulta actual: _____ | |
| Otras aclaraciones de relevancia: | |
| _____ | |
| _____ | |
| _____ | |
| Fiebre | |
| SIRS | |

5) Laboratorio al ingreso

| | | | | | | | |
|----------|-------------|------------|-----------|----------|------------|-----|-----|
| Hematocr | Hemoglobina | Leucocitos | Plaquetas | Glicemia | Creatinina | VES | CPK |
| | | | | | | | |

6) Ecografía

| | | | |
|------|-----------|----------------|---------------------------|
| No | | | |
| Si → | Colección | Tamaño: | Se realiza drenaje? SI NO |
| | Edema | | |
| | Otros | Aclarar: _____ | |

7) Tratamiento empírico inicial ATB: _____**8) Sensibilidad del aislamiento (especificar S o R)**

| | | | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-----------------------------|--------|-------|-------|------|-------|------|-----|
| Metic | Genta | Cipro | Eritro | Clinda | Teico | Vanco | Mino | Tetra | Rifa | TMS |
| | | | | | | | | | | |
| | | | Fenotipo C / MLSi / MLSb | | | | | | | |

9) Biología molecular: detección de gen PVL por PCR

| | | | |
|------------|--|---------------|--|
| Detectable | | No detectable | |
|------------|--|---------------|--|

10) Hemocultivos

| | | |
|----|-------------|-------|
| Sí | Rescates? → | _____ |
| No | | |

11) Rotación de antibiótico

| | | |
|------|------------------------|----------------|
| No | | |
| Si → | Por intolerancia o EA | |
| | Para ampliar espectro | |
| | Para ajustar a rescate | Aclarar: _____ |

12) ¿Se presentaron complicaciones?

| | | |
|------|--------------------|----------------|
| No | | |
| Si → | Colección intratto | |
| | Sepsis | |
| | Shock séptico | |
| | IRA | |
| | Otros | Aclarar: _____ |

13) Destino del paciente

| | |
|------------------------|--|
| Alta hospitalaria | |
| Derivación | |
| Alta voluntaria o fuga | |

| | |
|--|--|
| Óbito atribuible al motivo de internación | |
| Óbito no atribuible al motivo de internación | |

Días totales de hospitalización: _____

Días de tratamiento parenteral: _____

¿Se rotó a ATB VO? SI - NO → Duración total del esquema antibiótico propuesto: _____