



Revisión del tratamiento antibiótico para infecciones de piel y partes blandas y adecuación del PROA-HC.

Orientadoras:

Prof. Agda. Dra. Noelia Speranza

Prof. Adj. Dra. Stephanie Viroga

Departamento de Farmacología y Terapéutica, HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela" - FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

Estudiantes:

Almirón, Florencia

Alvarado, Camila

Cortez, Eduardo

De León, Romina

Renwick, Natalia

Saralegui, Santiago

Grupo 39

Ciclo de Metodología Científica II-2020

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO	9
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS	10
Resultados por infección:	11
Celulitis leve y erisipela leve	11
Celulitis y erisipela moderada	13
Celulitis severa/exposición a agua dulce o salada	14
Gangrena de Fournier	14
Infección necrotizante	15
Forúnculo / Absceso / Carbúnculo Leve	16
Forúnculo / Absceso / Carbúnculo moderado	16
Forúnculo / Absceso / Carbúnculo severo	17
Resultados por ATB:	21
TMP-SMX	21
Oritavancina	21
Ceftarolina fosamil	22
Daptomicina	22
Tedizolid	23
Linezolid	23
Fosfato de torezolid	23
Tigeciclina	24
Dalbavancina	24
Vancomicina	24
Betalactámicos:	25
Quinolonas	25
Telavancina	25
Clindamicina	26
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	28
ANEXO	35

RESUMEN

Introducción: Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) son un problema prevalente en la población, constituyendo un amplio espectro de afecciones cutáneas, de tejido celular subcutáneo y músculo. Para el tratamiento antibiótico es importante la correlación con los datos actualizados del perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana locales, los microorganismos más frecuentes, así como la óptima posología de los fármacos utilizados. Los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) tienen como objetivo colaborar en la estandarización de estos tratamientos con el fin de optimizar el uso de los mismos.

Objetivo: Comparar las recomendaciones del PROA del Hospital de Clínicas para el tratamiento de las IPPB con la evidencia actual disponible a nivel internacional y analizar el nivel de evidencia de los artículos encontrados.

Metodología: Se realizó una búsqueda en Pubmed utilizando diferentes palabras clave y tipos de estudios y los filtros: humano, adulto mayor a 19 años y período 2010 hasta 2020. Se realizó una búsqueda secundaria en las citas de los artículos hallados y de guías de práctica clínica de organismos de referencia según autores. Se analizaron por tipo de infección según las consideradas en el flujograma PROA, según evidencia aportada y clasificada.

Resultados: Se encontraron 2477 referencias, de las cuales se seleccionaron finalmente 38. De la revisión de citas bibliográficas de ellas se añadieron 42. A éstas se sumaron 83 de las guías de práctica clínica, quedando en total 83 citas para analizar. Al leer los artículos completos se excluyeron 16 por no aportar información relevante, quedando un total final de 67 artículos.

Conclusiones: Comparando con el flujograma PROA la evidencia analizada indica que se utilizan los mismos antibióticos: Las principales diferencias se hallaron en la posología, adición de nuevos antibióticos y discriminación de tratamiento por microorganismos. La mayoría de los niveles de evidencia hallada fue nivel C.

Palabras clave

Infections, Skin, Soft Tissue Infections, Therapeutics, Anti-Bacterial Agents

ABSTRACT

Introduction: Skin and soft tissue infections (SSTI) are a prevalent problem in the population, constituting a wide spectrum of skin, subcutaneous cell tissue and muscle affections. For antibiotic treatment, it is important to keep informed about the latest data on local antibiotic resistance and sensitivities of the most common microorganisms, as well as the optimal dosage

of the drugs used. The PROA (Programa de Optimización de Antimicrobianos) aim to collaborate in the standardization of these treatments in order to optimize their use.

Objectives: To compare the recommendations of the PROA of the Hospital de Clínicas for the treatment of SSTI with the current evidence available internationally. Evaluate level of evidence.

Methodology: A Pubmed search was performed using different keywords, filters, and study types. The inclusion criteria were: Human, adult over 19 years of age, with a period of time from 2010 to 2020. A search was made for clinical practice guidelines of reference centers for the study topic.

Results: 2477 references were found, 38 of which were finally selected. Of these, the bibliographic citations were examined and 42 were added. In addition, the clinical practice guidelines from different centers were added, leaving a final total of 83 citations. After reading the articles, 16 were excluded because they did not provide relevant information to our study or did not meet the inclusion criteria, leaving a final total of 67 articles.

Conclusions: The evidence found in comparison with PROA flow chart indicates treatments where the same antibiotics are used, in general terms, for the different IPPBs described in it, with changes in the dosage, addition of new antibiotics and discrimination of treatment by microorganisms. Most of the levels of evidence found were category C.

Key words

Infections, Skin, Soft Tissue Infections, Therapeutics, Anti-Bacterial Agents

INTRODUCCIÓN

Las IPPB clásicamente se han definido como todas aquellas infecciones que afectan a la piel, anexos cutáneos, tejido celular subcutáneo, fascias y músculos esqueléticos.¹ Hay organismos, y con fines de investigación, que definen las infecciones de piel y estructuras de la piel como las celulitis/erisipelas, infección de heridas y abscesos cutáneos mayores con una área de afección mínima afectada de 75cm², no contemplando las infecciones más leves de la piel, como el impétigo y abscesos cutáneos menores, ni tampoco aquellas infecciones con régimen de tratamiento más complejo como infecciones por mordeduras de animales o humanos, fascitis necrotizante, etc. Esta definición que utiliza la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) denomina “infecciones agudas de piel y estructuras de la piel”, con el cambio

del término “de partes blandas” por “de estructuras de la piel” con el fin de optimizar el desarrollo de antibióticos para estas entidades.

Los microorganismos que más comúnmente causan estas infecciones son *S. pyogenes* y *S. aureus*, incluyendo al *S. aureus* meticilino resistente (SAMR). Causas menos comunes incluyen otras especies de estreptococos, *Enterococos faecalis* o bacterias gram negativas.²

Tipos de infecciones:

Los abscesos cutáneos son colecciones de pus localizados en la dermis y tejidos cutáneos más profundos³. Representan casi la mitad de los pacientes que consultan por algún tipo de IPPB en la puerta de emergencia.⁴ Generalmente son nódulos rojizos dolorosos, que presentan una pústula central y una zona perilesional eritematosa. Los abscesos cutáneos pueden ser polimicrobianos, conteniendo flora de la piel o microorganismos regionales provenientes de mucosas adyacentes, pero *S. aureus* puede ser el causante de un gran porcentaje de los abscesos cutáneos, con, a su vez, una gran cantidad de los mismos secundarios a las cepas meticilino resistentes. La incisión con la evacuación del pus y detritus, con sondaje de la cavidad con el fin de romper las loculaciones, ha probado ser una terapia efectiva para este tipo de infección.⁵ La adición de tratamiento antibiótico sistémico a la incisión y drenaje no ha probado modificar las tasas de éxito terapéutico,⁶ incluso en aquellos producidos por SAMR. De cualquier manera, se deben administrar antibióticos a pacientes inmunocomprometidos o con signos de infección sistémica. A su vez, en pacientes que presentan múltiples abscesos, en los extremos de la vida, falta de respuesta al tratamiento consistente en incisión y drenaje, también se deberá plantear el uso concomitante de antibióticos sistémicos.⁵

Los forúnculos son la infección del folículo piloso, generalmente causado por *S. aureus*, en el cual la supuración se extiende a través de la dermis hacia el tejido subcutáneo, lugar en donde se colecciona formándose un pequeño absceso. Clínicamente los forúnculos son nódulos inflamatorios con pústulas de las cuales emerge pelo. La infección que compromete varios folículos pilosos adyacentes determina un carbúnculo, siendo éste una masa inflamatoria que drena desde más de un orificio folicular. Los carbúnculos se desarrollan sobre todo en el dorso del cuello y especialmente en pacientes diabéticos. Son típicamente de mayor tamaño y profundidad que los forúnculos. La mayoría de los forúnculos y carbúnculos deben ser tratados con incisión y drenaje, siendo los antibióticos sistémicos innecesarios en la mayoría de los casos a menos que se presenten con fiebre u otros síntomas de infección sistémica⁵.

La celulitis es una infección de la dermis profunda y tejido celular subcutáneo que se produce por la entrada de patógenos a través de una disrupción de la barrera cutánea.⁷ Es una de

las infecciones más comunes de la piel y puede afectar a cualquier parte del cuerpo. La sintomatología más común es dolor, edema y eritema, los cuales también pueden acompañarse de fiebre y síntomas sistémicos.⁸ En la gran mayoría de los pacientes no se define el agente etiológico específico debido a la dificultad para la toma de muestras y cultivo. En el caso de los adultos inmunocompetentes los agentes causales más frecuentemente implicados son *S. pyogenes* y *S. aureus*.⁷ Generalmente el tratamiento se llevará a cabo según el grado de severidad de la infección. Para celulitis leve sin signos de infección sistémica la mejor opción es un antibiótico que cubra a los Estreptococos, tal como cefalosporina de primera generación o penicilina. En las celulitis moderadas no purulentas con signos de infección sistémica se deberán administrar antibióticos sistémicos como: penicilina, ceftriaxona, cefazolina o clindamicina. En el caso de celulitis asociadas a traumas penetrantes, evidencia de infección secundaria a SAMR, colonización nasal por SAMR, uso de droga intravenoso (i/v) o SIRS, se recomienda el uso de vancomicina u otro antibiótico efectivo para SAMR. En pacientes con compromiso severo, se debe considerar el uso de tratamiento antibiótico de amplio espectro como vancomicina con piperacilina-tazobactam o imipenem-meropenem. La duración recomendada de terapia antibiótica es de 5 días pero puede extenderse si la infección no evidencia una mejoría clínica.⁵ Otros organismos pueden causar celulitis, pero usualmente solo en circunstancias especiales, como lo son las heridas con exposición a agua dulce o salada. Este tipo de heridas son un factor de riesgo para infección por *Aeromonas* o bacterias del género *Vibrio*, ambos pudiendo causar una celulitis severa. Por ejemplo, el género *Vibrio* puede producir una fascitis necrotizante en pescadores que trabajen en aguas saladas de zonas templadas o tropicales (agua tibia).⁵ Cuando aislamos o sospechamos estos patógenos debemos hacer un tratamiento antibiótico especial con doxiciclina más ceftriaxona, y en el caso de las aeromonas podemos intercambiar la ceftriaxona por ciprofloxacina.⁹

Las heridas purulentas y abscesos por mordeduras tienen más probabilidad de ser polimicrobianas (mezcla de aerobios y anaerobios), mientras que las no purulentas es más común que alberguen *Estafilococos* y *Estreptococos* aunque también pueden ser polimicrobianas. La especie *Pasteurella* es comúnmente aislada en heridas no purulentas con o sin linfangitis y también en abscesos. Las mordeduras por humanos pueden ocurrir por accidente, a propósito o por heridas de puño cerrado. Las características bacteriológicas de estas heridas son complejas, incluyen bacterias aeróbicas, como los *Estreptococos*, *S. aureus*, y *Eikenella corrodens*, así como múltiples organismos anaerobios incluyendo *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, y especies *Porphyromonas*. *Eikenella corrodens* es resistente a las cefalosporinas de primera generación, macrólidos, clindamicina y aminoglucósidos. Por lo tanto, el tratamiento con amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam o ertapenem está

recomendado. Generalmente no se hacen cultivos en las heridas, y la terapia empírica no abarca todos los patógenos.⁵

La erisipela es definida como una infección bacteriana, no purulenta de la dermis causada por *S. pyogenes* beta-hemolítico, donde están involucradas las estructuras linfáticas. Usualmente son del grupo A, pero también del grupo C, G o B. Para penetrar las partes blandas, el Estreptococo requiere una herida en la epidermis como puerta de entrada, generalmente pequeñas. Las heridas colonizadas o incluso infectadas por *S. aureus* constituyen con menor frecuencia una puerta de entrada para la erisipela clásica. Los síntomas característicos son sensibilidad variable, calor, eritema rojo intenso con un área brillante, bordes bien marcados y extensiones en forma de lengüeta. Todos estos se desarrollan usualmente a una distancia de algunos centímetros de la puerta de entrada y son de presentación aguda. Ya en los estadios iniciales se puede describir una respuesta inflamatoria sistémica con fiebre o por lo menos chuchos de frío y menos frecuentemente astenia y adinamia. El tipo de toxinas bacterianas o la respuesta inflamatoria del paciente pueden determinar la aparición de ampollas o hemorragia y la evolución a la bacteriemia y sepsis también es posible. Los sitios de infección más comunes son los miembros inferiores y la cara, pero cualquier parte del cuerpo puede ser afectada. También puede haber inflamación en ganglios linfáticos. El diagnóstico se realiza clínicamente con base en los síntomas antes mencionados, siendo la detección de patógenos mediante cultivo utilizando material de aspirados o biopsias de lesiones suele ser poco efectiva.¹⁰ Con respecto al tratamiento antibiótico, se realiza con penicilina G, B o macrólidos en pacientes alérgicos. *S. pyogenes* es ampliamente sensible a la penicilina.⁹

La fascitis necrotizante es una IPPB. Tiene una incidencia de 0,4 casos cada 100.000 habitantes y se caracteriza por necrosis superficial¹¹ que incluye piel, tejidos subcutáneos y músculos¹² donde comúnmente están afectados los miembros y pared abdominal¹¹. En etapas tempranas los síntomas pueden ser difíciles de diferenciar de IPPB, lo que puede llevar al diagnóstico y tratamiento tardíos y consecuentemente al aumento de la morbimortalidad. La fascitis necrotizante se puede clasificar en 3 categorías de acuerdo a su localización y el germen involucrado. La fascitis necrotizante tipo 1 es una infección polimicrobiana con al menos una especie anaerobia que afecta al tronco y el periné. La fascitis necrotizante tipo 2 es monomicrobiana siendo *S. Pyogenes* el germen causante más frecuente y usualmente afecta a las extremidades. La fascitis necrotizante tipo 3 también es una infección de las extremidades pero está causada por gérmenes de agua salada del género *Vibrio*¹³. Las bases para el tratamiento incluyen realizar una intervención quirúrgica con desbridamiento extenso y precoz y tratamiento antibiótico de amplio espectro, incluyendo penicilina más clindamicina si se sospecha infección por *S. Pyogenes* y siempre vancomicina ante la sospecha de *S. Aureus*⁵.

También es importante destacar que estos pacientes generalmente requieren terapia de soporte, dado que la reacción inflamatoria puede llevar a complicaciones mayores como el shock séptico, insuficiencia respiratoria, coagulación intravascular diseminada y falla orgánica múltiple. En algunos casos la amputación es necesaria para evitar la muerte.¹³ Dentro de las fascitis necrotizantes, como se mencionó anteriormente, la gangrena de Fournier, a pesar de su relativa rareza (1.6 casos cada 100.000 hombres por año), fue y permanece siendo una enfermedad con complicaciones severas y un alto nivel de mortalidad. La infección se localiza en los órganos genitales externos, así como en la región perianal, acompañada de trombosis de las arterias que lo irrigan, lo que lleva a una gangrena de piel y tejido subcutáneo con manifestaciones de intoxicación severa y falla de órgano múltiple. A pesar de su rareza, la prognosis desfavorable relacionada con esta enfermedad depende fuertemente de los tiempos de intervención médica y quirúrgica, ya que el tratamiento tardío está acompañado por una alta letalidad dada por el desarrollo de shock séptico y asociación de complicaciones, pudiendo llegar al 90%.¹⁴

A nivel mundial se constata un problema creciente respecto a la progresiva disminución de la sensibilidad antibiótica de los gérmenes que causan estas infecciones, producido a través de diferentes mecanismos de resistencia. Esto en principio se ha solucionado mediante el desarrollo de nuevos antibióticos, pero este no es un modelo sostenible en el tiempo dadas las escasas posibilidades de desarrollo estimadas para la próxima década. A su vez, resulta complejo realizar un adecuado tratamiento antibiótico empírico para pacientes con infecciones graves, lo que conduce a resultados clínicos no satisfactorios, con elevadas tasas de mortalidad por infecciones causadas por gérmenes multirresistentes.¹⁵

La creciente resistencia constituye un problema de salud pública, lo que ha motivado a las instituciones sanitarias a diseñar estrategias para reducir el impacto de este problema. Con este fin se han desarrollado los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) con los objetivos de mejorar los resultados clínicos, reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos, incluyendo la resistencia, y garantizar una terapia coste-efectiva, muchas veces colaborando en la estandarización de estos tratamientos con el fin de optimizar el uso de los mismos.¹⁵ El Hospital de Clínicas cuenta con un PROA desde el año 2018, siendo un programa estratégico de calidad asistencial, así como de uso racional de los recursos.¹⁶

El flujograma para IPPB se divide en 7 infecciones: Erisipela, celulitis, forúnculo, absceso, carbúnculo, fascitis necrotizante y gangrena de Fournier^{16 17}. Los objetivos específicos son: Ayudar al médico prescriptor en la toma de decisiones sobre la utilización de antimicrobianos, desarrollar recomendaciones locales basadas en la mejor evidencia disponible sobre la utilización de antimicrobianos, optimizar el uso de los antimicrobianos a través de la

aplicación de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos (pK/pD) que guían el uso de estos medicamentos, prolongar la utilidad de los antimicrobianos disponibles al reducir la presión de selección y la consiguiente emergencia de microorganismos multirresistentes, minimizar la probabilidad de aparición de eventos adversos asociados al uso de antimicrobianos y gestionar el riesgo vinculado a su aparición, prevenir las posibles interacciones medicamentosas que puedan alterar la efectividad de los antimicrobianos y asegurar la utilización de tratamientos antimicrobianos costo-efectivos, ajustando los tiempos de tratamiento y los esquemas combinados.¹⁷

OBJETIVO

Comparar las recomendaciones del PROA del Hospital de Clínicas para el tratamiento de las IPPB con la evidencia actual disponible a nivel internacional y analizar el nivel de evidencia de los artículos encontrados.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión narrativa sobre los tratamientos antibióticos para las IPPB incluidos en las recomendaciones del PROA del Hospital de Clínicas.

Se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed utilizando como palabras clave: “Fournier Gangrene AND antibiotics”, “Necrotizing fasciitis AND antibiotics”, “Cellulitis AND antibiotics AND bite”, “Erysipelas AND antibiotics”, “Skin and soft tissue abscess AND antibiotics”, “Furunculosis AND antibiotics”, “Carbuncle AND antibiotics”, “Skin and soft tissue infections AND antibiotics” y “Cellulitis AND antibiotics”, con los filtros: “Human”, “Adult: 19+ years” y “10 years”.

La búsqueda se limitó por tipo de artículo incluyendo ensayos clínicos, guías, guías de práctica clínica, meta-análisis, revisiones y revisiones sistemáticas publicadas entre 2010 y 2020, sobre humanos, adultos mayores de 19 años, en español, inglés o portugués.

Con los resultados obtenidos se realizó una primera selección basada en el título del estudio y una selección secundaria basada en el resumen del estudio teniendo en cuenta la relevancia a los objetivos planteados. Con los resultados de la selección secundaria se eliminaron los estudios duplicados utilizando la herramienta Mendeley.

Además de los estudios obtenidos por la búsqueda en PubMed se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica de los centros: Servicio de Enfermedades Infectocontagiosas

(SEIC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y del Servicio Andaluz de Salud (Aljarafé).

Se incluyeron también citas obtenidas de los trabajos incluidos inicialmente, consideradas pertinentes por la relación del resumen de aquellas con el objetivo del presente trabajo.

Se analizó la información disponible de los estudios de cada tipo de infección y las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales y se comparó con aquellas realizadas por el PROA del Hospital de Clínicas. Para la comparación se consideró el antibiótico y la posología recomendada para cada IPPB incluida.

A su vez se analizó la información hallada desde la perspectiva de los antibióticos, tanto aquellos clásicamente utilizados en nuestro país e incluidos en las recomendaciones del PROA del Hospital de Clínicas, como aquellos surgidos en los últimos años.

Se clasificó el nivel de evidencia de los diferentes tipos de estudios encontrados. (ver anexo).

RESULTADOS

Se encontraron 2477 referencias, de las cuales se seleccionaron 349. Clasificado por tipo de estudios 105 fueron ensayos clínicos, 7 guías, 16 metaanálisis, 4 guías de práctica clínica, 197 revisiones y 20 revisiones sistemáticas. (Tabla 1)

Se utilizó Mendeley para descartar los artículos que pudieran estar repetidos, pasando de 349 artículos a 319.

De la primera selección por título de estudio se obtuvieron 107 citas (tabla 2), de las cuales se seleccionaron 78 citas tras eliminar aquellas que no cumplieran con los criterios de inclusión. Se obtuvieron finalmente: 39 ensayos clínicos, 2 guías, 3 meta-análisis y 34 revisiones.

De la selección final por resumen del estudio se seleccionaron 38 citas, de las cuales 22 eran ensayos clínicos, 2 guías, 1 meta-análisis y 13 revisiones.

De los artículos elegidos de la selección final se examinaron las citas bibliográficas y se añadieron 42 citas al estudio.

Además de los estudios obtenidos se añadieron las guías de práctica clínica de los centros: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafé (GTA Aljarafé), quedando un total de 83 citas. Tras una selección final luego de leer los artículos se excluyeron 16 artículos por no aportar información relevante a nuestro estudio o no cumplir con los criterios de inclusión, quedando un total final de 67 artículos.

Tabla 1: Resultados de la búsqueda en PubMed

Palabras clave	Citas totales sin tipo de estudios*	Clinical Trial	Guideline	Meta-Analysis	Practice Guideline	Review	Systematic Review	Total con tipos de estudios**
Fournier Gangrene and antibiotics	130	1	0	0	0	11	0	12
Necrotizing fasciitis and antibiotics	505	0	0	0	0	51	2	53
Cellulitis AND antibiotics AND bite	36	2	1	0	0	4	1	6
Erysipelas AND antibiotics	100	8	1	1	0	6	0	16
Skin and soft tissue abscess AND antibiotics	128	7	1	1	1	14	1	22
Furunculosis AND antibiotics	34	0	0	0	0	3	0	3
carbuncle AND antibiotics	10	0	0	0	0	0	0	0
skin and soft tissue infections AND antibiotics	713	42	3	8	3	45	9	96
Cellulitis AND antibiotics	821	45	1	6	0	63	7	111
	2477	105	7	16	4	197	20	319

* Total de citas obtenidas de la búsqueda en PubMed

** Suma de las citas filtradas por tipo de estudio

Resultados por infección

Los resultados por cada IPPB se resumen en las tablas 3 y 4, donde además se presenta la comparación con las recomendaciones del PROA del Hospital del Clínicas. A continuación se describen cada una de ellas.

Celulitis leve y erisipela leve

En la guía de la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* del 2011 se recomienda el tratamiento empírico, ambulatorio, con betalactámicos por 5 a 10 días, para pacientes con celulitis no purulenta, dirigido a estreptococo betahemolítico. Se recomienda el mismo tratamiento para pacientes con erisipela leve. En pacientes que no responden al tratamiento se debe sospechar SAMR y se recomienda la cobertura empírica con clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), tetraciclinas (doxiciclina o minociclina) o linezolid. Para lograr una cobertura tanto para Estreptococo betahemolítico como para SAMR se

recomiendan las mismas opciones que para este último, con excepción de la tetraciclina que se recomienda en asociación con un betalactámico como la amoxicilina.¹⁸ En la guía IDSA 2014 se recomienda el mismo tratamiento, por una duración de 5 días, tanto para celulitis como para erisipela. En caso de trauma penetrante se recomienda utilizar fármacos eficaces tanto contra SAMR como contra estreptococo betahemolíticos.⁵

En una revisión alemana del año 2015 para la celulitis leve, sin complicaciones se sugiere utilizar como tratamiento de elección flucloxacilina o cefalosporinas de primera o segunda generación como cefadroxilo o cefalexina. Si se sospecha infección con gram negativos se sugiere el tratamiento con cefuroxime o amoxicilina-clavulánico. Para la erisipela leve, el tratamiento sugerido es la penicilina durante 7 a 10 días y que se continúe por al menos 2 días luego de la resolución de los síntomas clínicos.¹⁰ En la guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) el tratamiento sugerido es el mismo. La misma guía recomienda utilizar betalactámicos, como penicilina, amoxicilina o cefalosporinas de primera generación para la erisipela.¹

La guía coreana del 2017 de igual manera recomienda el tratamiento empírico con betalactámicos, especialmente cefalosporinas de primera generación, (nafcillina, ampicilina-sulbactam, o amoxicilina-clavulánico) por 5 días para el tratamiento de la celulitis leve. Para la erisipela el tratamiento sugerido, al igual que en las guías IDSA son betalactámicos activos contra estreptococo betahemolítico como la penicilina y la amoxicilina por 5 días.³

En la guía terapéutica antimicrobiana de Aljarafe del 2018 (GTA Aljarafe), los antibióticos sugeridos para tratar la celulitis leve son cefadroxilo, cefalexina o cloxacilina. En pacientes alérgicos a la penicilina se puede utilizar clindamicina como alternativa. Los mismos se sugieren también para la erisipela.¹⁹ En “Cutaneous infections in the mature patient” una

Tabla 2: Resultado de la primera selección por título

Palabras clave	Total filtrado por tipo de estudio	Citas filtradas por título de estudio*
Fournier Gangrene and antibiotics	12	5
Necrotizing fasciitis and antibiotics	53	14
Cellulitis AND antibiotics AND bite	6	2
erysipelas AND antibiotics	16	4
skin and soft tissue abscess AND antibiotics	22	11
furunculosis AND antibiotics	3	2
carbuncle AND antibiotics	0	0
skin and soft tissue infections AND antibiotics	96	49
Cellulitis AND antibiotics	111	20
	319	107*

* Citas obtenidas de la primera selección por título del estudio, luego al eliminar los estudios que no cumplen los criterios de inclusión se obtuvieron 78 estudios

revisión publicada en el *Clinics in Dermatology* en el año 2018, para pacientes con celulitis leve se sugiere el tratamiento con flucloxacilina y ampicilina o penicilina por 10 días. En aquellos alérgicos a la penicilina, se sugiere utilizar eritromicina, una cefalosporina de primera generación o tetraciclinas. En el caso de los pacientes con erisipela el tratamiento con penicilina es el recomendado; como alternativas se puede utilizar eritromicina o cefalosporinas.²⁰

En la guía S2k del 2019 se mantienen las mismas recomendaciones que en la guía coreana, exceptuando la duración del tratamiento para erisipela donde se recomienda el tratamiento con penicilina entre 7 y 14 días.⁹

En la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del año 2019 se sugiere utilizar por 5 a 7 días flucloxacilina o como alternativa utilizar claritromicina para el tratamiento de la celulitis o la erisipela leve.²¹

Celulitis y erisipela moderada

Para la celulitis moderada o purulenta tanto en la guía IDSA del 2011 como en la del 2014 se recomienda tratamiento empírico para SAMR por 5 a 10 días. En ambas guías se sugiere utilizar el mismo tratamiento tanto para celulitis como para erisipela. En el caso de celulitis por mordedura se recomienda tratamiento con amoxicilina-clavulánico o ampicilina-sulbactam. En personas inmunocomprometidas, asplénicas, con enfermedad hepática avanzada, con edema en el área de la lesión, con lesiones moderadas-graves especialmente en manos y cara o lesiones que se sospecha atravesaron el periostio o la cápsula articular se recomienda una terapia preventiva temprana por 3 a 5 días.^{18, 5} En la revisión alemana del año 2015 el tratamiento recomendado para la celulitis moderada es la clindamicina. Para la erisipela moderada/severa lo sugerido es utilizar penicilina parenteral con una duración de 7 a 14 días. En pacientes alérgicos a la penicilina se puede utilizar como alternativa claritromicina o clindamicina con igual duración de tratamiento.¹⁰ En la guía coreana para el tratamiento de celulitis moderada o purulenta se recomienda cefalosporinas de primera generación, amoxicilina-clavulánico o clindamicina. Para celulitis por mordeduras comparte las recomendaciones de la guía IDSA.³ En la guía GTA Aljarafé del 2018 se recomienda TMP-SMX y como alternativa, clindamicina para el tratamiento de la celulitis moderada, mientras que para la erisipela se recomienda utilizar cefadroxilo, cefalexina o cloxacilina. En pacientes alérgicos a la penicilina se puede utilizar clindamicina como alternativa¹⁹. La guía alemana mantiene las mismas recomendaciones para la celulitis moderada que para la celulitis leve. Para la erisipela complicada el tratamiento sugerido se basa en la administración de penicilina durante 7 a 10 días.⁹

Celulitis severa/exposición a agua dulce o salada

Sobre la celulitis severa la guía IDSA 2011 recomienda tratamiento empírico que sea activo contra SAMR con una duración entre 7 y 14 días. Como opciones se propone vancomicina, linezolid, daptomicina, telavancina o clindamicina.¹⁸ En la guía IDSA 2014 se agregan también a las opciones recomendadas los carbapenémicos como imipenem o meropenem, o un tratamiento combinado de vancomicina junto con piperacilina-tazobactam.⁵ En la revisión alemana publicada en el año 2015, para la celulitis severa, en pacientes sin complicaciones, donde el microorganismo implicado es *S. Aureus* sin sospecha de SAMR se recomienda cefuroxime parenteral. En los casos donde se sospecha la presencia de gram negativos se recomienda utilizar flucloxacilina. En pacientes con celulitis severa con complicaciones, la terapia recomendada incluye una aminopenicilina más un inhibidor de betalactamasa o moxifloxacina más clindamicina. Antibióticos como linezolid, tazobactam, ceftarolina, tigeciclina, carbapenémicos entre otros, se sugiere reservarlos para pacientes con múltiples comorbilidades, y sólo utilizarlos luego de consulta con infectólogo o microbiólogo. En las celulitis por mordedura el tratamiento empírico sugerido incluye una aminopenicilina más un inhibidor de la betalactamasa, cefalosporinas de primera y segunda generación, moxifloxacino o piperacilina-tazobactam.¹⁰ En la guía de la SEIMC se sugiere asociar al tratamiento una cefalosporina de 3a generación o una quinolona para tratar la celulitis severa.¹ En la guía coreana del 2017 se recomienda para celulitis severa en pacientes inmunodeprimidos el tratamiento de vancomicina en combinación con piperacilina-tazobactam o vancomicina con imipenem o meropenem.³ En cambio la guía alemana 2019 recomienda utilizar cefazolina, flucloxacilina o cefuroxime para los casos de celulitis severos.⁹ En la guía de NICE del año 2019 los antibióticos recomendados son amoxicilina-clavulánico, cefuroxime o clindamicina.²¹ Por otro lado en una revisión realizada en el 2015 sobre Infecciones por vibrio cholerae causantes de celulitis en pacientes con exposición a agua salada, se sugiere utilizar tetraciclinas en combinación con cefalosporinas de tercera generación o fluoroquinolonas.²²

Gangrena de Fournier

En cuanto a la Gangrena de Fournier, en la IDSA 2014 lo que se sugiere es un tratamiento de amplio espectro frente a la posibilidad de una flora polimicrobiana. Se recomienda la combinación de vancomicina o linezolid más piperacilina-tazobactam, o más ceftriaxona y metronidazol.⁵ Consistentemente con esto, en un estudio observacional realizado en el 2016, todos los pacientes recibieron ceftriaxona más metronidazol.²³ En una revisión del año 2010 con

reporte de casos publicado en el “Acta Clinica Croatica” así como en una una revisión del año 2018 con reporte de casos de Rusia se sugiere un tratamiento similar, siendo las drogas de elección las cefalosporinas de segunda y tercera generación en combinación con fluoroquinolonas, aminoglucósidos o metronidazol.^{24, 14} En otra revisión publicada en el año 2015 en Alemania, el tratamiento sugerido es utilizar tazobactam o un carbapenem del grupo 1 o 2, como alternativa se puede administrar moxifloxacino o una combinación de una cefalosporina del grupo 3 con metronidazol. Cualquiera sea el tratamiento elegido se recomienda el uso adicional de clindamicina o linezolid.¹⁰ En la guía de la SEIMC se sugiere utilizar penicilina sola o en combinación con clindamicina. También se puede utilizar carbapenem o piperacilina-tazobactam con o sin aminoglucósidos. Otra alternativa sugerida es utilizar una cefalosporina de tercera generación con metronidazol.¹

Infección necrotizante

El tratamiento de las infecciones necrotizantes fue estudiado en una revisión sistemática del año 2018 donde se evaluó el efecto de la moxifloxacina vs amoxicilina clavulánico. La misma no pudo concluir sobre los efectos de los tratamientos sobre la mortalidad en 30 días o sobre los eventos adversos graves, dado por la baja calidad de la evidencia debido a los sesgos, tamaños de muestra pequeños y número pequeño de ensayos.²⁵ Por otro lado, tres revisiones, una del año 2010 y dos del año 2014, coinciden que el tratamiento antibiótico para la fascitis necrotizante debe ser por carbapenem y/o clindamicina. También mencionan como opción quinolonas como ciprofloxacina y cefalosporinas, además de ureidopenicilinas como piperacilina-tazobactam y aminopenicilinas como amoxicilina-clavulánico.^{11, 26, 27} Otra revisión del año 2012 solo propone la clindamicina como opción antimicrobiana.¹²

Cuatro estudios de casos coinciden respecto a la importancia del desbridamiento quirúrgico precoz junto con el tratamiento antibiótico oportuno. En un estudio del 2010 se sugiere realizar el tratamiento antibiótico con penicilinas.²⁸ Sin embargo, tres estudios de casos de 2012, 2015 y 2018 prefieren hacerlo con cefalosporinas de tercera o cuarta generación o carbapenems junto con clindamicina.^{29, 13, 30} En la guía de práctica clínica de la IDSA 2014, se menciona que el tratamiento antibiótico debe ser vancomicina o linezolid más piperacilina-tazobactam o un carbapenem o ceftriaxona, pudiendo asociar penicilina y clindamicina cuando la etiología es monomicrobiana por *S. pyogenes*.⁵ En la guía de práctica clínica coreana de 2017, el tratamiento es similar, utilizando terapia combinada con cefalosporinas de tercera generación como cefotaxime o ceftriaxona y tetraciclinas en diferencia con la americana.³

En la guía de la SEIMC el tratamiento antimicrobiano utilizado para las infecciones necrotizantes debe ser precoz y de amplio espectro por vía i/v, inicialmente empírico y luego dirigido a los resultados de los cultivos. De ser una celulitis necrotizante monomicrobiana el tratamiento de elección es la penicilina G i/v a dosis altas con o sin clindamicina. En la fascitis necrotizante se utilizan carbapenem o piperacilina-tazobactam con o sin aminoglucósido o una cefalosporina de 3^{era} generación con metronidazol. Otra posibilidad es utilizar una quinolona.¹

Forúnculo / Absceso / Carbunculo Leve

Un metaanálisis realizado en 2019 indicó que el tratamiento antibiótico para los abscesos luego de una incisión y drenaje dio como resultado una mayor tasa de curación clínica. Los antibióticos utilizados fueron TMP-SMX 5–6 mg/kg de TMP v/o dos veces al día durante 10 días pudiendo o no asociarse a clindamicina 300 mg VO 3 veces al día durante 10 días.⁴

En la guía de práctica clínica del 2011 de la IDSA para el tratamiento de infecciones causadas por SAMR, se plantea que para un absceso leve la incisión y drenaje es el tratamiento principal y no se recomienda el tratamiento antibiótico asociado, mencionando que se necesitan datos adicionales para decidir mejor.¹⁸ En la guía de la IDSA del 2014 el tratamiento sigue siendo el mismo.⁵ La guía de práctica clínica coreana de 2017 plantea lo mismo,³ al igual que la guía de práctica clínica S2k de 2019⁹ así como en una revisión del año 2015¹⁰. En la guía de la SEIMC el tratamiento para el forúnculo es la aplicación de calor local.¹

Forúnculo / Absceso / Carbúnculo moderado

Para los abscesos, forúnculos y carbúnculos moderados, la guía de práctica clínica del 2011 de la IDSA, establece que la incisión y el drenaje es el tratamiento principal. Se recomienda la terapia antibiótica con clindamicina, TMP-SMX, una tetraciclina y linezolid. Si se desea cobertura tanto para estreptococos beta hemolíticos como para SAMR, las opciones incluyen lo siguiente: clindamicina sola o TMP-SMX o una tetraciclina en combinación con un betalactámico, o linezolid solo.¹⁸ En la guía IDSA del 2014 se plantea como tratamiento antibiótico TMP/SMX o Doxicilina luego de la incisión y drenaje. Si se sospecha SAMS se recomienda TMP/SMX, si se sospecha SAMR se recomienda dicloxacilina o cefalexina.⁵ En una revisión del año 2015 se recomienda el uso de cefalosporinas y clindamicina. Otra opción es amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam.¹⁰ La guía de práctica clínica coreana de 2017 recomienda cefalosporinas de primera generación, amoxicilina-clavulánico o clindamicina como antibióticos empíricos.³ En la guía de la SEIMC el tratamiento para el forúnculo es la aplicación de calor local, y de acompañarse con celulitis debe asociarse a un antiestafilocócico.¹ En la guía GTA Aljarafe del 2018 el tratamiento para el absceso que recomiendan es

Cefadroxilo oral, 1 g cada 12-24 horas, cefalexina oral, 500 mg cada 8-12 horas o Cloxacilina oral, 500 mg cada 6 horas por 5 a 10 días. El tratamiento para el forúnculo es el mismo pero si se sospecha SAMR se recomienda TMP/SMX v/o,160/800 cada 12 horas por 7 días.¹⁹ En la guía de práctica clínica S2k de 2019, se recomiendan como medicamentos de primera línea: cefazolina 1 g i/v c/8 hs. o flucloxacilina 1 g i/v c/8 hs y medicamentos de segunda línea: cefuroxime (1,5 g IV c/8 hs) o clindamicina i/v 0,6 g c/8 hs. El tratamiento oral durante 5-7 días puede ser suficiente después de un drenaje exitoso: cefadroxilo (1 g v/o dos veces al día, máximo de 4 g/día) o cefalexina (1 g v/o tres veces al día) para abscesos profundos, clindamicina (0,6 g tres veces al día).⁹

Forúnculo / Absceso / Carbúnculo severo

En aquellos casos de abscesos, forúnculos y carbúnculos severos, la guía de práctica clínica del 2011 de la IDSA establece también que la incisión y el drenaje constituye el tratamiento principal, para luego comenzar con el tratamiento antibiótico con vancomicina i/v, linezolid i/v 600 mg dos veces al día, daptomicina 4 mg/kg/dosis i/v una vez al día, telavancina 10 mg/kg/dosis i/v una vez al día o clindamicina 600 mg i/v 3 veces al día. Se recomiendan entre siete y 14 días de terapia, pero debe individualizarse en función de la respuesta clínica del paciente.¹⁸ En la guía de la IDSA del 2014 se recomienda vancomicina, daptomicina, linezolid, telavancina o ceftarolina. Si el agente causal es SAMS, se establecerá un tratamiento con los antibióticos anteriormente mencionados, si el agente causal es SAMR, se utilizará nafcilina o cefazolina o clindamicina.⁵

En una revisión del año 2015 se recomienda el uso de cefalosporinas y clindamicina. Otra opción es amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam.¹⁰ La guía de práctica clínica coreana de 2017 recomienda cefalosporinas de primera generación, amoxicilina-clavulánico o clindamicina como antibióticos empíricos.³ En la guía de práctica clínica S2k de 2019, se recomiendan como medicamentos de primera línea cefazolina 1 g i/v c/8 hs. o flucloxacilina 1 g i/v c/8 hs y medicamentos de segunda línea cefuroxime 1,5 g i/v c/8 hs o clindamicina i/v 0,6 g c/8 hs.⁹

Tabla 3: Comparación de las recomendaciones del PROA del Hospital de Clínicas con otras guías de práctica clínica

Infección	PROA del Hospital de Clínicas 15	Aljarafe 30	ALEMANA 2018 9
Celulitis leve	Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg vo c/12hs o Cefradina 500 mg vo c/6h Si trauma penetrante o FR de infección por SAMR agregar TMP-SMX 10mg/kg/d (de TMP) vo ó Clindamicina 300 mg cada 6-8h. Duracion 5-7 días.	Cefadroxilo oral 1g c/12-24hs 5 días Cefalexina oral, 500mg c/8-12hs 5 días Cloxacilina oral 500mg c/6hs 5 días Alergicos a la penicilina: clindamicina oral 300-600mg c/8hs 5días	Cefazolina 0.5g c/6hs o 1g c/12h. Flucloxacilina 1g c/8-6 hs. Clindamicina 0.6 g c/8 hs. Cefuroxime 0.75-1.5 g c/8 hs. TMP/SMX 160/800 mg vo c/12h o 5-10 mg/kg IV. Claritromicina 0.25-0.5 g cada 12 hs
Celulitis Moderada	Ampicilina-sulbactam 1.5-3g iv c/6h o cefazolina 1-2gr c/8h Si trauma penetrante o factor de riesgo para SAMR agregar TMP-SMX 10 mg/kg día (TMP) Alternativa: Clindamicina 600 mg c/6hs iv/vo Si herida punzante en planta de pie agregar Ciprofloxacina 500 mg vo/iv c/12h. Duracion 10-14 días Mordedura: Ampicilina-sulbactam 1.5gr iv c/6h 48-72h, decalar con amoxicilina-clavulánico 875/125mg vo c/ 8hs. Alternativa: Ciprofloxacina 400mg iv o 500 mg vo c/12h + clindamicina 600 mg iv/vo c/8h o Moxifloxacina 400 mg vo/iv día. Duración 5-14 días	TMP-SMX vo 160/800 c/12hs por 10 días alternativa: Clindamicina vo 300-450 c/8hs 7-10 días	Cefazolina 1-2 g q.i.d Clindamicina 0.9-1.2 g t.i.d (maximum of 4.8 g/day)
Celulitis severa/celulitis moderada a severa con exposicion agua salada o dulce	Ceftriaxona 2 gr iv/día + Doxiciclina 100 mg vo c/12h Alternativa: Levofloxacina 500 mg iv/día o Ciprofloxacina 400 mg/12 hs iv + Doxiciclina 100 mg c/ 12 hs Duracion 5-14 días		Cefuroxime 1.5-3 g c/8h Cefazoline 1-2 g c/8h Flucloxacilina 1 g c/8-6h
Erisipela leve	Amoxicilina-clavulánico 875/125 vo c/12hs o Cefradina 500 mg vo c/6h Si trauma penetrante o FR de infección por SAMR agregar TMP-SMX 10mg/kg/d (de TMP) vo ó Clindamicina 300 mg c/6-8h. Valorar vacunación. Duracion 5-7 días	Penicilina V vo, 250-500mg c/6hs 5 días. Cefadroxilo vo 1g c/12-24hs 5 días. Cefalexina vo 500mg c/8-12s 5 días. Alergicos: Clindamicina vo 300-600mg c/ 8hs 5días	Penicilina G 10 millones UI c/8 hs. Flucloxacillin 1 g c/6 h. Cefuroxime 0.75-1.5 g c/6 hs. Clindamicina 0.6 g c/8 hs 0.9-1.2 g c/8 hs. claritromicina 0.5 g c/12 hs. Moxifloxacina 0.4 g c/24 hs
Erisipela moderada	Ampicilina-sulbactam 1.5-3g iv c/6h o Cefazolina 1-2gr c/8h Si trauma penetrante o factor de riesgo para SAMR agregar TMP-SMX 10mg/kg día (de TMP) Alternativa: Clindamicina 600 mg c/6hs iv/vo Si herida punzante en planta de pie agregar Ciprofloxacina 500 mg vo/iv c/12h. Duracion 10-14 días	Cefadroxilo vo 1g c/12-24hs 5 días Cefalexina vo, 500mg c/8-12hs 5días Cloxacilina vo 500mg c/6hs 5días Alérgicos a la penicilina: clindamicina vo 300-600mg c/8hs 5 días	
Gangrena de Fournier	Piperacilina-Tazobactam 4.5 gr iv c/6 hs + Amikacina 20 mg/kg día una vez al día. Alternativa: Ciprofloxacina 400 mg iv c/8h + Metronidazol 500 mg iv c/8h + Amikacina 15- 20 mg/kg/día o Gentamicina 3-5 mg/kg/día. Duracion 14-21 días.		
Infección severa/necrotizante /colecciones	Piperacilina tazobactam 4,5 g iv c/6h + vancomicina dosis carga 30 mg/kg y luego 15-20 mg/kg c/12 h. Considerar agregado de vclindamicina o linezolid en caso de sospecha de shock tóxico. Alternativa: Ciprofloxacina 400 mg iv/12h + Clindamicina 600 mg c/6h + amikacina 20 mg/kg/d.		
Forúnculo/ Absceso /Carbunculo Leve	TMP/SMX 5 mg/kg (de TMP) vo. Alternativa: Clindamicina 300mg c/8h vo (elección embarazadas y alergia a sulfas). Doxiciclina 100mg c/12 h vo. Perianal: Amoxicilina-clavulánico 875/125mg c/12 h.		
Forúnculo/ Absceso /Carbunculo moderado	TMP/SMX 5 mg/kg (de TMP) vo d. Alternativa: Clindamicina 300 mg c/8h vo (elección embarazadas y alergia a sulfas). Doxiciclina 100mg c/12 h vo. Perianal: Amoxicilina-clavulánico 875/125mg c/12 h	Cefadroxilo oral 1g c/12-24hs 5 días Cefalexina oral, 500mg c/8-12hs 5días Cloxacilina oral 500mg c/6hs 5 días Alergicos : Clindamicina vo 300-600mg c/ 8hs 5 días. TMP-SMX 160/800 c/12hs 5-10 días	Forúnculo: Cefazolin 1g o flucloxacillin 1g o cefuroxime 0.75gr o clindamicina 0.6gr PO/IV. Por 5-7 días. Absceso: Amoxicilina-sulbactam 1, 5-3g o Piperacilina-tazobactam 4,5g o ciprofloxacina 0,25-0,5 gr. Por 7 días.
Forúnculo/ Absceso /Carbunculo severo	Piperacilina tazobactam 4,5 g iv c/6h + Vancomicina dosis carga 30 mg/kg y luego 15-20 mg/kg c/12 h. Considerar agregado de Clindamicina o linezolid en caso de sospecha de shock tóxico. Alternativa: Ciprofloxacina 400mg iv/12h + Clindamicina 600mg c/6h + amikacina 20 mg/kg/d.	TMP-SMX 160/800 c/12HS 7 días	Primera línea: cefazolina 1 g IV c/8 hs. o flucloxacilina 1 g IV c/8 hs Segunda línea: cefuroxime (1,5 g IV c/8 hs) o clindamicina IV 0,6 g c/8 hs.

Tabla 3: Comparación de las recomendaciones del PROA del Hospital de Clínicas con otras guías de práctica clínica (Continuación)

Infeción	COREANA 2017 3	IDSA 5	SEIMC 1	NICE 32
Celulitis leve	SAMS: Nafcilina 1-2 g cada 4 h IV. Cefazolina 1-2 g cada 8 h IV. Cefalexina 500 mg cada 6 h VO. Cefradina 500 mg cada 6 h VO. Cefadroxilo 500 a 1000 mg cada 12 a 24 h. Clindamicina 600 a 900 mg cada 8 h IV o 300 a 450 mg 4 veces al día VO. Doxiciclina 100 mg dos veces al día por vía oral. Trimetoprima / sulfametoxazol 1 a 2 comprimidos de doble concentración bid PO (per os?) SAMR: Vancomicina 15 mg / kg cada 12 h IV. Linezolid 600 mg cada 12 h IV o 600 mg dos veces al día VO. Clindamicina 600 mg cada 8 h IV o 300 a 450 mg 4 veces al día PO. Doxiciclina 100 mg dos veces al día por vía oral. TMP/SMX 1-2 comprimidos doble concentración c/12 vo.	Nafcilina u oxacilina 1-2 g cada 4 h IV o Cefazolina 1 g cada 8 h IV o Clindamicina 600 mg cada 8 h IV o 300-450 mg cada 6 horas vo	Cloxacilina o cefalosporinas de primera generación.	Flucloxacilina 500 mg a 1 g c/6h vo por 5-7 días o 1-2g c/6h iv o Claritromicina 500mg c/12h vo por 5-7 días o 500 mg c/2h iv
Celulitis Moderada	SAMS: Nafcilina 1-2 g cada 4 h IV. Cefazolina 1-2 g cada 8 h IV. Cefalexina 500 mg cada 6 h VO. Cefradina 500 mg cada 6 h VO. Cefadroxilo 500 a 1000 mg cada 12 a 24 h. Clindamicina 600 a 900 mg cada 8 h IV o 300 a 450 mg 4 veces al día VO. Doxiciclina 100 mg dos veces al día por vía oral. Trimetoprima / sulfametoxazol 1 a 2 comprimidos de doble concentración bid PO SAMR: Vancomicina 15 mg / kg cada 12 h IV. Linezolid 600 mg cada 12 h IV o 600 mg dos veces al día VO. Clindamicina 600 mg c/8 h IV o 300 a 450 mg 4 veces al día PO. Doxiciclina 100 mg dos veces al día por vía oral. TMP/SMX 1-2 comprimidos doble concentración c/12h vo. Por mordedura: Amoxicilina-clavulanato 875/125 mg dos veces al día VO. Ampicilina-sulbactam 1,5 a 3,0 g cada 6 a 8 h IV. Piperacilina-tazobactam 3.375-4.5 g cada 6-8 h IV. Ceftriaxona 2 g cada 24 h IV o cefotaxima 1 a 2 g cada 6 a 8 h IV + metronidazol 500 mg cada 8 h IV o 250-500 mg tres veces al día PO o clindamicina 600 mg cada 6 a 8 h IV o 300 mg 3 veces al día VO.	Nafcilina u oxacilina 1-2 g cada 4 h IV o Cefazolina 1 g cada 8 h IV o Clindamicina 600 mg cada 8 h IV o 300-450 mg cada 6 horas vo Por mordedura: Amoxicilina clavulanico 875/125 mg cada 12 hs o Ampicilina Sulbactam 1.5 a 3 g cada 6 - 8 hs		
Celulitis severa/ celulitis moderada a severa con exposicion agua salada o dulce	SAMS: Nafcilina 1-2 g cada 4 h IV. Cefazolina 1-2 g cada 8 h IV. Cefalexina 500 mg cada 6 h VO. Cefradina 500 mg cada 6 h VO. Cefadroxilo 500 a 1000 mg cada 12 a 24 h. Clindamicina 600 a 900 mg cada 8 h IV o 300 a 450 mg 4 veces al día VO. Doxiciclina 100 mg dos veces al día por vía oral. TMP/SMX 1-2 comprimidos de doble concentración bid PO SAMR: Vancomicina 15 mg / kg cada 12 h IV. Linezolid 600 mg cada 12 h IV o 600 mg dos veces al día VO. Clindamicina 600 mg cada 8 h IV o 300 a 450 mg 4 veces al día PO. Doxiciclina 100 mg dos veces al día por vía oral. TMP/SMX 1-2 comprimidos de doble concentración bid PO	Empirico: Vancomicina + piperacilina-tazobactam S. pyogenes: Penicilina + clindamicina Clostridium: Penicilina + clindamicina Vibrio vulnificus: Doxiciclina + ceftazidime Aeromonas: Doxiciclina + ciprofloxacina Polimicrobiano: Vancomicina + Piperacilina-Tazobactam	Asociar una cefalosporina de 3era generacion o una quinolona al tratamiento antiestafilococico	Amoxicilina-clavulanico 500/125mg c/8h por 7 dias o cefuroxime 750mg 1.5g c/ 6-8h iv o clindamicina 150-300mg c/6h vo por 7 dias.
Erisipela leve	Penicilina 2 a 4 millones de unidades cada 4 a 6 h IV. Amoxicilina 500 mg cada 12 h PO o 250 mg cada 8 h PO. Nafcilina 1 a 2 g cada 4 a 6 h IV. Ampicilina / sulbactam 1,5 a 3 g cada 6 h IV. Cefazolina 1-2 g cada 8 h IV. Cefalexina 500 mg cada 6 h VO. Cefradina 500 mg cada 6 h VO. Cefadroxilo 500 a 1000 mg cada 12 a 24 h. Clindamicina 600 a 900 mg cada 8 h IV o 300 a 450 mg 4 veces al día VO	Nafcilina u oxacilina 1-2 g cada 4 h IV o Cefazolina 1 g cada 8 h IV o Clindamicina 600 mg cada 8 h IV o 300-450 mg cada 6 horas vo Dicloxacilina 500 mg en 4 dosis	Betalactamicos (penicilina, amoxicilina o cefalosporinas de primera generación).	Flucloxacilina 500mg a 1g c/6h vo por 5-7 días o 1-2g c/6h iv o Claritromicina 500mg c/12h vo por 5-7 días o 500mg c/12h iv
Erisipela moderada	Penicilina 2 a 4 millones de unidades cada 4 a 6 h IV. Amoxicilina 500 mg cada 12 h PO o 250 mg cada 8 h PO. Nafcilina 1 a 2 g cada 4 a 6 h IV. Ampicilina / sulbactam 1,5 a 3 g cada 6 h IV. Cefazolina 1-2 g cada 8 h IV. Cefalexina 500 mg cada 6 h VO. Cefradina 500 mg cada 6 h VO. Cefadroxilo 500 a 1000 mg cada 12 a 24 h. Clindamicina 600 a 900 mg cada 8 h IV o 300 a 450 mg 4 veces al día VO	Nafcilina u oxacilina 1-2 g cada 4 h IV Cefazolin 1 g cada 8 h IV Clindamicina 600 mg cada 8 h IV o 300-450 mg c/6h VO		
Gangrena de Fournier		Piperacilina tazobactam 3.37g c/6-8h iv mas Vancomicina 30 mg/kg/dia en dos dosis o Imipenem-cilastatin 1g c/6-8h iv o Meropenem 1 g cada 8 hs iv o Ertapenem 1g/dia iv o Cefotaxime 2g c/6h iv mas Metronidazol 500mg c/6h iv o clindamicina 600-900 mg cada 8 hs iv	Penicilina G IV a dosis altas +/- clindamicina o antibioticos de amplio espectro (carbapenem o piperacilina-tazobactam +/- aminoglicosidos o cefalosporina de 3º generacion + metronidazol)	
Infeccion severa/ necrotizante /coleciones	Teicoplanina 6 a 12 mg / kg cada 24 h IV o vancomicina 15 mg / kg cada 12 h IV o linezolid 600 mg cada 12 h IV más piperacilina / tazobactam 3.375-4.5 g cada 8 h IV o ertapenem 1 g cada 24 h IV o meropenem 1 g cada 8 h IV o imipenem 500 mg cada 6 h IV o cefepime 2 g cada 8 h IV más metronidazol 500 mg cada 8 h IV	Piperacilina tazobactam 3.37 g cada 6-8 hs iv mas Vancomicina 30 mg/kg/dia en dos dosis o Imipenem- cilastatin 1g cada 6 a 8 hs iv o Meropenem 1 g cada 8 hs iv o Ertapenem 1g/dia iv o Cefotaxime 2 g cada 6 hs iv mas Metronidazol 500 mg cada 6 hs iv o clindamicina 600 - 900 mg cada 8 hs iv	Penicilina G IV a dosis altas +/- clindamicina o antibioticos de amplio espectro (carbapenem o piperacilina-tazobactam +/- aminoglicosidos o cefalosporina de 3º generacion + metronidazol)	
Forúnculo/ Absceso /Carbunculo moderado	Cefalosporinas de primera generación. Amoxicilina/clavulanico. Clindamicina	Empirico: TMP/SMX 1-2 comprimidos doble dosis c/12h vo o Doxiciclina 100mg c/12h vo MRSA: TMP/SMX 1-2 comprimidos de doble dosis c/12h vo MSSA: Dicloxacilina 500mg c/6h vo o Cefalexina 500mg c/6h vo		
Forúnculo/ Absceso /Carbunculo severo	Cefalosporinas de primera generación. Amoxicilina/clavulanico. Clindamicina	Empirico: Vancomicina 30mg/kg/dia en 2 dosis iv o Daptomicina 4mg/kg c/24h iv o Linezolid 600mg c/12h iv o 600mg c/12 hs vo o televancina o ceftarolina 600mg c/12h iv MRSA: igual que en tratamiento empirico MSSA: Nafcilin or oxacillin 1-2 g cada 4 h IV o cefazolina 1 g cada 8 h IV o Clindamycin 600 mg every 8 h IV o 300-450 mg cada 6 horas vo	Antiataflococico	

Tabla 4: Comparación del PROA con la evidencia encontrada en los artículos

Infección	Tratamiento recomendado por el PROA	Evidencia encontrada*	Nivel de evidencia
Celulitis leve	Amoxicilina-clavulánico 875/125 vo c/ 12hs o Cefradina 500 mg vo c/6h Si trauma penetrante o FR de infección por SAMR agregar TMP-SMX 10mg/kg/d (de TMP) vo o Clindamicina 300 mg cada 6-8h. Duracion 5-7 días		
Celulitis moderada	Ampicilina-sulbactam 1.5-3 g iv cada 6 h o Cefazolina 1-2gr c/ 8h Si trauma penetrante o factor de riesgo para SAMR agregar TMP SMX 10 mg/kg día (de TMP) Alternativa: Clindamicina 600 mg c/6hs iv/vo Si herida punzante en planta de pie agregar Ciprofloxacina 500 mg vo/iv c/12h. Duracion 10-14 días		
Celulitis por mordedura humano, gato, perro.	Ampicilina-sulbactam 1.5 gr iv c/6h 48-72 h, decalar con Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg vo c/8hs. Alternativa: Ciprofloxacina 400 mg iv o 500 mg vo c/12h + Clindamicina 600 mg iv/vo c/8h o Moxifloxacina 400 mg vo/iv día. Duracion 5-14 días		
Celulitis severa/celulitis moderada a severa con exposicion agua salada o dulce	Ceftriaxona 2 gr iv/día + Doxiciclina 100 mg vo c/12 hs Alternativa: Levofloxacina 500 mg iv/día o Ciprofloxacina 400 mg/12 hs iv + Doxiciclina 100 mg c/12 hs Duracion 5-14 días	Coincide con el tratamiento recomendado por el PROA	C
Erisipela leve	Amoxicilina-clavulánico 875/125 vo c/ 12hs o Cefradina 500 mg vo c/6h Si trauma penetrante o FR de infección por SAMR agregar TMP-SMX 10mg/kg/d (de TMP) vo o Clindamicina 300 mg cada 6-8h. Valorar vacunación. Duracion 5-7 días		
Erisipela moderada	Ampicilina-sulbactam 1.5-3 g iv cada 6 h o Cefazolina 1-2gr c/ 8h Si trauma penetrante o factor de riesgo para SAMR agregar TMP SMX 10 mg/kg día (de TMP) Alternativa: Clindamicina 600 mg c/6hs iv/vo Si herida punzante en planta de pie agregar Ciprofloxacina 500 mg vo/iv c/12h. Duracion 10-14 días		
Gangrena de Fournier	Piperacilina-Tazobactam 4.5 gr iv c/6 hs + Amikacina 20 mg/kg día una vez al día. Alternativa: Ciprofloxacina 400 mg iv c/8h + Metronidazol 500 mg iv c/8h + Amikacina 15- 20 mg/kg/día o Gentamicina 3-5 mg/kg/día. Duracion 14-21 días.	Las drogas de elección para la terapia antibacteriana son las cefalosporinas de segunda y tercera generación con antibióticos del grupo de los nitroimidazoles, fluoroquinolonas, aminoglucósidos. En formas severas se recomienda carbapenems.	C
Fascitis nectorizante	Piperacilina tazobactam 4,5 g iv c/6h + Vancomicina dosis carga 30 mg/kg y luego 15-20 mg/kg c/12 h. Considerar agregado de Clindamicina o Linezolid en caso de sospecha de shock tóxico. Alternativa: Ciprofloxacina 400 mg iv/12h + Clindamicina 600 mg c/6h + Amikacina 20 mg/kg/d.	Coincide con el tratamiento PROA, tanto con el primer tratamiento como en su alternativa. Si agrega el uso de Carbapenems que no es mencionado en el mismo.	C
Forunculo/absceso/ carbunculo leve	TMP/SMX 5 mg/kg (de TMP) vo d. Alternativa: Clindamicina 300 mg c/8h vo (elección embarazadas y alergia a sulfas). Doxiciclina 100 mg c/12 h vo. Perianal: Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg c/12 h.	Coincide con el tratamiento PROA, TMP-SMX 320–1,600 mg PO dos veces al día durante 7 días TMP-SMX 5–6 mg de TMP / kg PO dos veces al día durante 10 días TMP-SMX 320–1,600 mg PO dos veces al día durante 7 días. Clindamicina 300 mg VO 3 veces al día durante 10 días asociado a TMP-SMX 160-800 mg VO dos veces al día durante 10 días	A
Forunculo/absceso/ carbunculo moderado	TMP/SMX 10 mg/kg iv/vo (de TMP) Alternativa: Clindamicina 600 mg iv/vo c/6hs (embarazada) o Doxiciclina 100 mg vo/12hs. Perianal: Ampicilina-sulbactam 1,5 gr iv/6h +/- aminoglucósido por 48-72h. Si buena evolución completar vo.	Coincide con el tratamiento PROA en el tipo de antibiótico, no así con las dosis, TMP-SMX 320–1,600 mg PO dos veces al día durante 7 días TMP-SMX 5–6 mg de TMP / kg PO dos veces al día durante 10 días TMP-SMX 320–1,600 mg PO dos veces al día durante 7 días. Clindamicina 300 mg VO 3 veces al día durante 10 días asociado a TMP-SMX 160-800 mg VO dos veces al día durante 10 días	A
		Coincide con indicaciones del PROA: Clindamicina 0,6 gr c/8h o amoxicilina-clavulánico 875 mg / 125 mg dos veces al día o 500 mg / 125 mg c/8h o moxifloxacina 400 mg al día.	C
Forunculo/absceso/ carbunculo grave	Piperacilina tazobactam 4,5 g iv c/6h + Vancomicina dosis carga 30 mg/kg y luego 15-20 mg/kg c/12 h. Considerar agregado de Clindamicina o Linezolid en caso de sospecha de shock tóxico. Alternativa: Ciprofloxacina 400 mg iv/12h + Clindamicina 600 mg c/6h + Amikacina 20 mg/kg/d.	Coincide parcialmente con indicaciones del PROA: Clindamicina 0,6 gr 3 veces al día o amoxicilina - clavulánico 875 mg / 125 mg dos veces al día o 500 mg / 125 mg 3 veces al día o moxifloxacina 400 mg al día.	C

* De la evidencia encontrada se excluyen las guías de práctica clínica. Estas ya fueron analizadas.

Resultados por antibióticos

Como se indicó en la metodología, se presentan los resultados de los estudios hallados que analizaron el tratamiento de las IPPB según tipo de antibiótico.

TMP-SMX

En el 2010 se realizaron 3 estudios comparativos de los cuales se concluye que la incisión y drenaje de abscesos puede dispensar el uso de TMP-SMX⁶. En cuanto a infecciones causadas por SAMR comunitario, TMP-SMX mostró una tasa de fracaso similar en comparación a la clindamicina³¹, pero menor comparado con cefalexina.³²

Por otro lado, en 2011 se compararon dos dosis distintas para el tratamiento de estas infecciones con TMP-SMX (160/800 mg dos veces al día vs 320/1600 mg dos veces al día por 7 a 15 días) para las cuales no hubo diferencias a destacar en los resultados, concluyendo que es innecesaria una dosis alta.³³

Para el tratamiento de celulitis no complicada, otros resultados concluyentes se vieron en dos estudios del 2013 en donde se comparan los beneficios de realizar un tratamiento de TMP-SMX solo o asociado a cefalexina, no observándose beneficios en esta combinación de doble cobertura, en la cual solo se duplica la exposición a antibióticos y además se puede generar resistencia a estos.^{34,35} En 2015 se volvió a estudiar la efectividad del TMP-SMX frente a SAMR y no se hallaron diferencias significativas cuando fue comparado con clindamicina.³⁶ Una revisión sistemática realizada en 2017 concluyó que la evidencia actual apoya el uso de TMP-SMX para las IPPB dado su alta eficacia, incluyendo aquellos casos en los que se plantea el *Streptococo del grupo A* como agente causal³⁷ y un ensayo clínico aleatorizado realizado el mismo año evidenció que la adición de cefalexina al tratamiento realizado con TMP-SMX no aporta beneficios clínicos.³⁸

En contraposición a un ensayo clínico aleatorizado de 2010 donde se demostró que la adición de TMP-SMX al tratamiento de abscesos luego de incisión y drenaje no lograba mejores resultados,⁶ en 2017 otro ensayo clínico controlado, demostró que la adición de TMP-SMX sí generó tasas de curación significativamente más altas (de 12 a 13 puntos porcentuales).³⁹

Oritavancina

La oritavancina es un lipoglicopéptido semi-sintético activo contra bacterias gram positivas que ha demostrado ser una alternativa eficaz a la vancomicina para tratamiento de infecciones graves de piel y partes blandas de acuerdo a una publicación de 2014 sobre el ensayo clínico

aleatorizado doble ciego SOLO I, donde además se pudo comprobar que la oritavancina utilizada en una única dosis de 1200 mg tiene una eficacia equivalente al tratamiento con vancomicina por 7 a 10 días.⁴⁰ Esta misma evidencia fue corroborada en 2016 mediante el análisis de los resultados de ambos estudios SOLO I y II.⁴¹ Oritavancina también es mencionada en una revisión narrativa en 2016 como un agente efectivo ante SAMR.⁴² En 2017 se realizó un estudio retrospectivo observacional en un centro para pacientes ambulatorios en Florida, EEUU, y se concluyó que la oritavancina tiene una eficacia similar a la terapia antibiótica estándar.⁴³ Por último en cuanto a la seguridad del uso de la oritavancina, en 2018 fue publicado un análisis del perfil de seguridad de los estudios SOLO I y II, y se confirmó que no hay diferencias significativas entre los grupos comparados (oritavancina vs vancomicina) en relación a la aparición de efectos adversos y su severidad, la incidencia de muerte y la discontinuación del tratamiento por la aparición de un efecto adverso, por lo tanto este antibiótico es una opción segura y eficaz para el tratamiento de infecciones complicadas causadas por SAMR.⁴⁴

Ceftarolina fosamil

La ceftarolina fosamil es una cefalosporina de amplio espectro⁴⁵ que fue evaluada con respecto a su eficacia y seguridad en múltiples estudios aleatorizados multicéntricos (CANVAS) de los cuales se concluyó que la ceftarolina puede considerarse como una opción válida para el tratamiento empírico de las IPPB^{46,47,45}, incluyendo aquellas complicadas, con una posología en monoterapia y con una baja tasa de efectos adversos.⁴⁸ Un estudio realizado en 2016 confirmó que este antibiótico en dosis de 600 mg cada 8 hs es efectivo y bien tolerado⁴⁹ con una baja incidencia de efectos adversos severos.⁴²

Siendo, a su vez, efectivo contra SAMR, y habiendo presentado consistentemente un nivel de actividad satisfactorio frente a presentaciones variadas de IPPB complicadas por este y otros gérmenes, resulta ser una buena opción.^{50,51}

Daptomicina

Otro antibiótico que ha demostrado actividad contra SAMR es la daptomicina,⁵¹ llegando a ser propuesto por un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico realizado en 2012 como una opción de primera línea para el tratamiento de IPPB complicadas.⁵² En estudios comparativos con vancomicina realizados en 2013 y 2015, la daptomicina mostró tasas de curación y de efectos adversos similares,⁵³ siendo propuesto además como una opción coste efectiva.⁵⁴ En estudios realizados en años subsecuentes, se ha demostrado también tanto su efectividad como su seguridad.^{55,56,42}

Una revisión del año 2014 sobre fascitis necrotizante también recomendó este fármaco para dicha infección cuando fuera a causa solamente de SAMR.²⁷

En una revisión realizada en 2015, se encontraron tasas de éxito clínico y microbiológico similares entre los grupos y subgrupos con los cuales fue comparado la daptomicina.⁵⁷ El evento adverso más relacionado al uso de daptomicina es el aumento en las concentraciones de creatinina, pero en un estudio realizado en 2015 no se asoció elevaciones significativas de la misma cuando se utilizaba la dosis recomendada (4 mg/kg cada 24 hs por 7 a 14 días).⁵⁸ También se ha reportado miopatía asociada a dosis más elevadas (necesarias cuando el paciente presenta signos de shock o sepsis) pero que revierten al retirar la droga.⁴²

Tedizolid

Varios estudios comparativos de tedizolid respecto a linezolid, demostraron la no inferioridad de tedizolid, siendo éste eficaz y seguro a dosis de 200 mg una vez al día durante 6 días.^{59, 60, 61} En otros dos estudios no comparativos, tedizolid mostró además una baja tasa de eventos adversos, asociado a la ventaja de ser un antibiótico de acción prolongada, lo cual permite un alta precoz así como un desescalamiento temprano en el tratamiento.⁴² Otro estudio más reciente realizado en pacientes japoneses demostró la eficacia clínica y microbiológica así como su seguridad cuando tedizolid fue administrado durante 7 a 14 días.⁶²

Linezolid

Linezolid es otro antibiótico que ha demostrado presentar actividad ante SAMR,⁵¹ habiendo demostrado ser eficaz en diversas formas de IPPB y en pacientes con diversas condiciones de base.⁶³ En la revisión realizada por Misiakos, E *et. al.* en 2014 sobre fascitis necrotizante, el linezolid se propone como una opción de tratamiento cuando el agente causante es SAMR.²⁷ En otro estudio comparativo con vancomicina realizado en el año 2015, los datos sugieren que el linezolid presentaría una pequeña ventaja respecto del mismo.⁵⁷ Sin embargo, en un estudio realizado por M. Falcone *et. al* en 2016, se desaconseja el uso de linezolid por periodos prolongados, debido a que se asocia con eventos adversos tales como mielosupresión y neuropatías periféricas y centrales.⁴²

Fosfato de torezolid

En 2010 se publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que tenía como objetivo probar la efectividad del fosfato de torezolid contra SAMR en pacientes con IPPB complicadas, entre estas celulitis severa y abscesos mayores. Se demostró la seguridad del fármaco a un régimen de 400, 300 y 200 mg durante 5 a 7 días, siendo el régimen de 200 mg

diarios una dosis mínima eficaz y segura. La tasa de curación fue similar para todos los regímenes e infecciones. En cuanto a la incidencia de efectos adversos, en general el fármaco fue bien tolerado, los efectos adversos se limitan a leves y moderados y ningún paciente requirió abandonar el tratamiento debido a la aparición de un efecto adverso. En dicho estudio se propone a fosfato de torezolid como una opción óptima para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y partes blandas, y un nuevo frente de ataque frente a la creciente incidencia de SAMR.⁶⁴

Tigeciclina

La tigeciclina es una gliciliciclina de amplio espectro que cuenta con actividad contra SAMR, cocos G+ y bacilos G-, sin actividad contra *P. aureginosa* ni enterobacterias.⁴² En un estudio retrospectivo realizado en 2013 sobre pacientes con IPPB complicadas, la tigeciclina mostró tasas de respuesta clínica favorables.⁶⁵ En estudios subsecuentes la eficacia y seguridad de la tigeciclina fue comparada con otros antibióticos, de los cuales se dedujo que si bien la tigeciclina fue comparable en cuanto a sus tasas de éxito, la misma se relaciona a mayores tasas de eventos adversos leves a moderados.^{57,42}

Dalbavancina

En 2014 se publicaron los resultados de los ensayos clínicos doble ciego DISCOVER 1 y DISCOVER 2, ambos estudios internacionales, multicentro, que tenían como objetivo comparar la eficacia y seguridad del tratamiento en un régimen semanal de 1g de dalbavancina con la terapia doble diaria de vancomicina i/v seguida de linezolid vía oral para el tratamiento de IPPB complicadas. A partir de estos dos estudios se concluye que el tratamiento semanal con dalbavancina no es inferior al tratamiento diario con vancomicina-linezolid, las tasas de curación no fueron significativamente diferentes, y se reportó una leve disminución en la incidencia de efectos adversos en los pacientes tratados con dalbavancina, siendo la mayoría de estos leves en ambos grupos.⁶⁶

En 2016 en la publicación de Falcone.M, es mencionada la dalbavancina como una opción viable, y con mayor potencia que la vancomicina frente a infecciones causadas por SAMR.⁴²

Vancomicina

En un estudio retrospectivo realizado en 2015 se concluyó que la dosis de vancomicina puede ser ajustada a cada paciente de acuerdo al peso, optimizando de esta manera el tratamiento.⁶⁷

En los últimos años se han desarrollado múltiples antibióticos nuevos debido a que, pese a que la vancomicina es considerada la primera línea antibiótica frente a diversas IPPB, la misma tiene algunos puntos débiles tales como la limitada penetración tisular.⁴² La vancomicina sigue siendo, sin embargo, un comparador esencial a la hora de evaluar estos nuevos antibióticos.^{66, 40, 54, 44}

Betalactámicos

Los betalactámicos son un amplio grupo de antibióticos de primera línea en casi todas IPPB ya sea solos o en combinación con otros antibióticos, constituyendo parte del tratamiento empírico incluso en infecciones severas como la Gangrena de Fournier^{24, 14} y la fascitis necrotizante.^{11, 27,}²⁵ Estos antibióticos son recomendados para el tratamiento de infecciones tanto purulentas como no purulentas por múltiples guías de práctica clínica utilizadas en diferentes partes del mundo, lo que demuestra su amplia eficiencia.^{3, 9} Su eficiencia fue respaldada además por un estudio comparativo del uso de cefalexina vs cefalexina más TMP-SMX, en la cual se concluyó que la combinación de estos últimos no resulta en un aumento de la tasa de curación respecto al uso de cefalexina solo.³⁸ Además en el año 2016 se realizó un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se comparaba la eficiencia y seguridad de los betalactámicos vs. macrólidos o lincosamidas, concluyendo en que no había diferencias significativas entre los grupos respecto a ninguna de las variables evaluadas.⁶⁸

Quinolonas

Las quinolonas son un grupo antibiótico recomendado como opción terapéutica en algunas IPPB como la Gangrena de Fournier¹⁴ y las infecciones purulentas dado que son antibióticos permeables a la membrana.⁹

Dentro de las quinolonas desarrolladas en los últimos años se encuentra la JNJ q2, una fluoroquinolona de amplio espectro, con actividad frente a SAMR, que fue comparada respecto a linezolid en un estudio realizado en 2011, resultando en una tasa de curación similar.⁶⁹ Otra fluoroquinolona novedosa es la delafloxacina, la cual en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico realizado en el año 2015 demostró ser efectiva tanto contra SAMS como SAMR, contando además con una menor tasa de eventos adversos cuando fue comparada con la tigeciclina.⁷⁰

Telavancina

Según una revisión de metaanálisis publicada en 2015, la telavancina mostró una eficacia equivalente a la vancomicina para el tratamiento de IPPB complicadas. En los pacientes donde

se identificó SAMR, la telavancina estuvo asociada a una tasa de curación mayor significativa en cuanto al éxito clínico y a la erradicación microbiológica. En cuanto a la seguridad de su administración, se demostró un aumento en los efectos adversos y los efectos adversos severos en los pacientes tratados con telavancina, en general asociados a nefrotoxicidad.⁵⁷

Clindamicina

La clindamicina es un antibiótico muy frecuentemente utilizado como primera línea de tratamiento ante la sospecha de SAMR.³¹ De acuerdo a un estudio de cohortes retrospectivo publicado en 2010 la incisión y drenaje en el tratamiento de IPPB por SAMR seguida de antibioticoterapia resultó ser un régimen más efectivo que en pacientes donde solo se realizaron los procedimientos quirúrgicos. Los fármacos incluidos en el estudio fueron clindamicina y TMP-SMX, no habiendo diferencias significativas entre ambos en cuanto a la tasa de curación clínica, microbiológica y en la necesidad de realizar intervenciones adicionales.³¹ Fueron obtenidos resultados similares en un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2017.³⁹ Clindamicina es comúnmente utilizada en infecciones graves como tratamiento inicial, según un reporte de caso en 2010, utilizada junto a meropenem como tratamiento inicial frente a un caso de fascitis necrotizante.¹¹ En la guía de práctica clínica del 2011 para el tratamiento de infecciones causadas por SAMR de la IDSA, es mencionada como fármaco de primera línea para el tratamiento empírico de pacientes ambulatorios cubriendo SAMR.¹⁸ En la guía de práctica clínica de 2014 de la IDSA, ésta aparece como una opción a utilizar frente a infecciones purulentas moderadas y severas luego de incisión y drenaje, y para infecciones no purulentas leves y moderadas. En el caso específico de fascitis necrotizante debido a *estreptococo del grupo A* documentada, el tratamiento con clindamicina es beneficioso.⁵ Se recomienda su uso para el tratamiento de fascitis necrotizante y se destaca su posible superioridad sobre los betalactámicos ante infecciones causadas por estreptococo del grupo A según una revisión narrativa publicada en 2014.²⁷ De acuerdo a un estudio retrospectivo del 2015, la clindamicina parece estar asociada a mejores resultados en el tratamiento de la fascitis necrotizante si es combinada con antibióticos de amplio espectro más un aminoglucósido.¹³ También en 2015 según un ensayo clínico aleatorizado, la eficacia y seguridad de la clindamicina es equivalente al TMP-SMX en el tratamiento de abscesos y celulitis.³⁶ Esto fue reafirmado en 2017 en una revisión sistemática y se propone que es una opción a considerar en caso de contraindicaciones para betalactámicos.³⁷ Aparece como recomendación para tratamiento de celulitis y erisipela en la guía de práctica clínica de la sociedad coreana.³ La adición de ésta al tratamiento con flucloxacilina para celulitis aumenta el riesgo de diarrea según un ensayo clínico publicado en

2017.⁸ En 2018 es mencionada como fármaco de segunda línea para el tratamiento de forúnculos y carbúnculos.³

Los niveles de evidencias encontrados en la búsqueda y selección de artículos en su mayoría fueron nivel de evidencia C. (Ver anexo). Nos hubiera gustado encontrar estudios con mejores niveles de evidencia, para poder concluir mejor sobre las recomendaciones y contribuir con un análisis de mejor calidad para comparar con el flujograma PROA.

DISCUSIÓN

Esta revisión si bien no es sistemática incluye una amplia cantidad de artículos de todas las infecciones incluidas en el flujograma de IPPB del PROA Del Hospital de Clínicas.

Uno de los principales hallazgos fue que tanto para celulitis, erisipela, absceso, forúnculo, carbúnculo, fascitis necrotizante y gangrena de Fournier, la evidencia encontrada en el periodo 2010-2020 mostró que se utilizaban los mismos tratamientos en comparación al flujograma PROA de 2018, pero con posologías diferentes en algunos casos: Por ejemplo, en el caso de TMP-SMX y en el tratamiento del forúnculo/absceso/carbúnculo grave la cual no respalda el uso de piperacilina-tazobactam, amikacina o vancomicina. Así mismo se integra el uso de otros antibióticos, destacando la recomendación de carbapenem en fascitis necrotizantes.

Respecto a los nuevos antibióticos mencionados en los artículos, han mostrado una eficacia significativa, siendo no inferiores a los ya conocidos, así como un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo resta conocer su disponibilidad comercial en el país así como su costo, para evaluar si representan una opción costo efectiva. Las principales ventajas radican en su mayor conveniencia. Es necesario analizar estos datos en función de la epidemiología local. Llama la atención la cantidad de nuevos antibióticos, a pesar de que todos han demostrado ser eficaces para el tratamiento de las IPPB, tigeciclina y telavancina, mostraron mayores tasas de eventos adversos en comparación a los antibióticos convencionales.

La mayoría de los estudios utilizados para esta revisión narrativa presentan nivel de evidencia C, teniendo una minoría de nivel de evidencia A (un solo metaanálisis). Para realizar recomendaciones de práctica clínica lo más adecuado es contar con evidencia de buena calidad, por lo que sería conveniente contar con más estudios tipo ensayos clínicos controlados para analizar comparativamente las opciones disponibles y así ayudarán en la toma de decisiones. La investigación en antibióticos es escasa o se limita a nuevos antibióticos, lo que dificulta ubicar a los antibióticos más clásicos.

Considerando la amplia cantidad de estudios hallados en el periodo analizado, se considera de suma importancia un aspecto que es también prioridad del PROA del Hospital de Clínicas, y es la actualización periódica de las recomendaciones¹⁶. Asimismo se deberían

realizar búsqueda bibliográfica y análisis ante posibles cambios de la epidemiología microbiana local (nuevas resistencias antibióticas, cambios en las prevalencias de los microorganismos, etc)

Como limitante de esta revisión, para el análisis no se pudo realizar un correlato de los hallazgos con los datos microbiológicos locales, debido a la falta de datos epidemiológicos actualizados a nivel institucional ni datos país.

Del análisis de la evidencia disponible, surge la necesidad de que en los flujogramas de IPPB del PROA del Hospital de Clínicas se considere la adición del tratamiento de las infecciones recurrentes, siendo éste un ítem siempre presente en las guías internacionales.

CONCLUSIONES

Este trabajo pretende contribuir al análisis periódico del flujograma PROA del Hospital de Clínicas. La evidencia hallada indica que los tratamientos referenciados en las citas incluidas son similares a los incluidos en el flujograma de 2018, por lo que existe una buena adecuación del mismo a la evidencia disponible. Las principales diferencias radican en posología, adición de otros antibióticos o con la discriminación del tratamiento por tipo de microorganismo.

Se hallaron varios nuevos antibióticos útiles para el tratamiento de las IPPB, comparables con los ya existentes, de los cuales es necesario analizar su rendimiento según la epidemiología local y su coste-efectividad. Se destaca la baja calidad de la evidencia y la necesidad de contar con más ensayos clínicos controlados, no solo de los nuevos antibióticos, sino de comparaciones entre antibióticos ya conocidos, que contribuyan a la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia de mejor calidad.

Bibliografía

1. Guerrero A. Protocolos clínicos SEIMC. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. SismanUtmEduEc [Internet]. Available from: [http://www.sisman.utm.edu.ec/Libros/FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD/CARRERA DE MEDICINA/04/Salud e Infeccion/Anon - Infecciones Osteoarticulares Y De Partес Blandas.PDF](http://www.sisman.utm.edu.ec/Libros/FACULTAD_DE_CIENCIAS_DE_LA_SALUD/CARRERA_DE_MEDICINA/04/Salud_e_Infeccion/Anon_-_Infecciones_Osteoarticulares_Y_De_Partес_Blandas.PDF)
2. FDA. FDA SSSI guidance. US Food Drug Adm Guid Ind Acute Bact Ski Ski Struct Infect Dev drugs Treat. 2013;(October):Washington DC.
3. Kwak YG, Choi SH, Kim T, Park SY, Seo SH, Kim MB, et al. Clinical guidelines for the antibiotic treatment for community-acquired skin and soft tissue infection. Infect Chemother. 2017;49(4):301–25.

4. Gottlieb M, DeMott JM, Hallock M, Peksa GD. Systemic Antibiotics for the Treatment of Skin and Soft Tissue Abscesses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Emerg Med*. 2019;73(1):8–16.
5. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. 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).
6. Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, Olderog C, Livengood T, Williams J, et al. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2010;56(3):283–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.03.002>
7. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis a review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(3):325–37.
8. Brindle R, Williams OM, Davies P, Harris T, Jarman H, Hay AD, et al. Adjunctive clindamycin for cellulitis: A clinical trial comparing flucloxacillin with or without clindamycin for the treatment of limb cellulitis. *BMJ Open*. 2017;7(3).
9. Sunderkötter C, Becker K, Eckmann C, Graninger W, Kujath P, Schöfer H. S2k guidelines for skin and soft tissue infections Excerpts from the S2k guidelines for “calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018“. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2019;17(3):345–69.
10. Sunderkötter C, Becker K. Häufige bakterielle Infektionen der Haut- und Weichgewebe: Klinik, Diagnostik und Therapie. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2015;13(6):501–26.
11. Lim VSY, Amrith S. Necrotising fasciitis of the eyelid with toxic shock due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Singapore Med J*. 2010;51(3):51–3.
12. Reisman JS, Weinberg A, Ponte C, Kradin R. Monomicrobial *Pseudomonas* necrotizing fasciitis: A case of infection by two strains and a review of 37 cases in the literature. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(3):216–21.
13. Nordqvist G, Walldén A, Brorson H, Tham J. Ten years of treating necrotizing fasciitis. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2015;47(5):319–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/00365548.2014.993420>
14. Chernyadyev SA, Ufimtseva MA, Vishnevskaya IF, Bochkarev YM, Ushakov AA, Beresneva TA, et al. Fournier’s Gangrene: Literature Review and Clinical Cases. *Urol Int*. 2018;101(1):91–7.
15. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles:

- documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1).
16. <http://www.proa.hc.edu.uy>. 2018. *Programa De Optimización De Antimicrobianos (PROA)*. [online] Available at: <<https://www.proa.hc.edu.uy/>> [Accessed 4 June 2020].
 17. Capdevilla Morell JA y col. Infección de Piel y partes blandas. *Protoc Enfermedades Infecc*. 2009;61–75.
 18. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: Executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285–92.
 19. Antibi T, Elecci TC, Modificadora GRA, Valentine P, Medidas GR, Farmacol NO. 10(Gr C):4–6.
 20. Castro MCR de, Ramos-e-Silva M. Cutaneous infections in the mature patient. *Clin Dermatol* [Internet]. 2018;36(2):188–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.10.010>
 21. NICE Guidelines. Cellulitis and erysipelas: antimicrobial prescribing. Ng141. 2019;(September):1–24.
 22. Maraki S, Christidou A, Anastasaki M, Scoulica E. Non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* bacteremic skin and soft tissue infections. *Infect Dis (Auckl)*. 2016;48(3):171–6.
 23. Doluoğlu ÖG, Karagöz MA, Kılınç MF, Karakan T, Yüçetürk CN, Sarıcı H, et al. Overview of different scoring systems in fournier’s gangrene and assessment of prognostic factors. *Turk Urol Derg*. 2016;42(3):190–6.
 24. Katušić J, Štimac G, Benko G, Grubišić I, Šoipi Š, Dimanovski J. Management of Fournier’s gangrene: Case report and literature review. *Acta Clin Croat*. 2010;49(4):457.
 25. Hua C, Bosc R, Sbidian E, De Prost N, Hughes C, Jabre P, et al. Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(5).
 26. Wang JM, Lim HK. Necrotizing fasciitis: Eight-year experience and literature review. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2014;18(2):137–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.08.003>
 27. Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current Concepts in the Management of Necrotizing Fasciitis. *Front Surg*. 2014;1(September):1–10.
 28. Lota AS, Altaf F, Shetty R, Courtney S, Mckenna P, Iyer S. A case of necrotising fasciitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2010;92(2):284–5.

29. Cheng NC, Yu YC, Tai HC, Hsueh PR, Chang SC, Lai SY, et al. Recent trend of necrotizing fasciitis in taiwan: Focus on monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):930–9.
30. Kapp DL, Rogers M, Hermans MHE. Necrotizing Fasciitis: An Overview and 2 Illustrative Cases. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018;17(4):295–300.
31. Frei CR, Miller ML, Lewis JS, Lawson KA, Hunter JM, Oramasionwu CU, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for community-associated MRSA (CA-MRSA) skin infections. *J Am Board Fam Med*. 2010;23(6):714–9.
32. Khawcharoenporn T, Tice A. Empiric outpatient therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole, cephalexin, or clindamycin for cellulitis. *Am J Med* [Internet]. 2010;123(10):942–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.05.020>
33. Cadena J, Nair S, Henao-Martinez AF, Jorgensen JH, Patterson JE, Sreeramoju P V. Dose of trimethoprim-sulfamethoxazole to treat skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(12):5430–2.
34. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, Lederman M, Parmar S, Filbin MR, et al. Clinical trial: Comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1754–62.
35. Merritt C, Haran JP, Mintzer J, Stricker J, Merchant RC. All purulence is local - epidemiology and management of skin and soft tissue infections in three urban emergency departments. *BMC Emerg Med*. 2013;13(1).
36. Miller LG, Daum RS, Buddy Creech C, Young D, Downing MD, Eells SJ, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1093–103.
37. Bowen AC, Carapetis JR, Currie BJ, Fowler V, Chambers HF, Tong SYC. Sulfamethoxazole-Trimethoprim (Cotrimoxazole) for Skin and Soft Tissue Infections Including Impetigo, Cellulitis, and Abscess. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):1–7.
38. Moran GJ, Krishnadasan A, Mower WR, Abrahamian FM, Vecchio F Lo, Steele MT, et al. Effect of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole vs cephalexin alone on clinical cure of uncomplicated cellulitis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(20):2088–96.

39. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, Fritz S, Creech CB, Young D, et al. A placebo-controlled trial of antibiotics for smaller skin abscesses. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2545–55.
40. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, et al. Single-Dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2180–90.
41. Corey GR, Arhin FF, Wikler MA, Sahm DF, Kreiswirth BN, Mediavilla JR, et al. Pooled analysis of single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections caused by Gram-positive pathogens, including a large patient subset with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2016;48(5):528–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.07.019>
42. Falcone M, Concia E, Giusti M, Mazzone A, Santini C, Stefani S, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections in internal medicine wards: old and new drugs. *Intern Emerg Med.* 2016;11(5):637–48.
43. Anastasio PJ, Wolthoff P, Galli A, Fan W. Single-Dose Oritavancin Compared to Standard of Care IV Antibiotics for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection in the Outpatient Setting: A Retrospective Real-World Study. *Infect Dis Ther.* 2017;6(1):115–28.
44. Corey GR, Loutit J, Moeck G, Wikler M, Dudley MN. crossm Single Intravenous Dose of Oritavancin for Treatment of Acute Skin and Skin Structure Infections Caused by Gram-Positive Bacteria : Summary of Safety Analysis from the Phase 3 SOLO Studies. 2018;62(4):1–13.
45. Frampton JE. Ceftaroline fosamil: A review of its use in the treatment of complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. *Drugs.* 2013;73(10):1067–94.
46. Ralph Corey G, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 1: The first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(SUPPL. 4):41–51.
47. Friedland HD, O’Neal T, Biek D, Eckburg PB, Rank DR, Llorens L, et al. CANVAS 1 and 2: Analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2231–6.
48. Corrado ML. Integrated safety summary of CANVAS 1 and 2 trials: Phase III, randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(SUPPL. 4):67–71.

49. Dryden M, Zhang Y, Wilson D, Iaconis JP, Gonzalez J. A Phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline fosamil 600 mg every 8 h versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3575–84.
50. Jones RN, Mendes RE, Sader HS. Ceftaroline activity against pathogens associated with complicated skin and skin structure infections: Results from an international surveillance study. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(SUPPL. 4).
51. Moran GJ, Abrahamian FM, Lovecchio F, Talan DA. Acute bacterial skin infections: Developments since the 2005 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *J Emerg Med* [Internet]. 2013;44(6):e397–412. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.11.050>
52. Quist SR, Fierlbeck G, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Comparative randomised clinical trial against glycopeptides supports the use of daptomycin as first-line treatment of complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2012;39(1):90–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.08.007>
53. Aikawa N, Kusachi S, Mikamo H, Takesue Y, Watanabe S, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of intravenous daptomycin in Japanese patients with skin and soft tissue infections. *J Infect Chemother.* 2013;19(3):447–55.
54. Shaw GJ, Meunier JM, Korfhagen J, Wayne B, Hart K, Lindsell CJ, et al. Randomized controlled noninferiority trial comparing daptomycin to vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infections in an observation unit. *J Emerg Med* [Internet]. 2015;49(6):928–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.07.026>
55. Konychev A, Heep M, Moritz RKC, Kreuter A, Shulutko A, Fierlbeck G, et al. Safety and efficacy of daptomycin as first-line treatment for complicated skin and soft tissue infections in elderly patients: An open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Drugs and Aging.* 2013;30(10):829–36.
56. Andrew Seaton R, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, Couch KA, Pathan R, Hamed K. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: Results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15(1):1–11.
57. Tsoulas C, Nathwani D. Review of meta-analyses of vancomycin compared with new treatments for Gram-positive skin and soft-tissue infections: Are we any clearer? *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015;46(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.03.011>

58. Takesue Y, Mikamo H, Kusachi S, Watanabe S, Takahashi K, Yoshinari T, et al. Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic indices and clinical outcomes in Japanese patients with skin and soft tissue infections treated with daptomycin: Analysis of a phase III study. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015;83(1):77–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.05.013>
59. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: The ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;309(6):559–69.
60. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(8):696–705. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70737-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70737-6)
61. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, De Anda C, Fang E, Das AF, et al. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(2):864–71.
62. Mikamo H, Takesue Y, Iwamoto Y, Tanigawa T, Kato M, Tanimura Y, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of tedizolid versus linezolid in patients with skin and soft tissue infections in Japan – Results of a randomised, multicentre phase 3 study. *J Infect Chemother* [Internet]. 2018;24(6):434–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.01.010>
63. Puzniak LA, Capitano B, Biswas P, Lodise TP. Impact of patient characteristics and infection type on clinical outcomes of patients who received linezolid or vancomycin for complicated skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A pooled data analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014;78(3):295–301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.001>
64. Prokocimer P, Bien P, Surber J, Mehra P, De Anda C, Bulitta JB, et al. Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability, population pharmacokinetics, and efficacy of oral torezolid phosphate in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):583–92.
65. Montravers P, Bassetti M, Dupont H, Eckmann C, Heizmann WR, Guirao X, et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(SUPPL.2):15–24.

66. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2169–79.
67. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: Robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2704–9.
68. Ferreira A, Bolland MJ, Thomas MG. Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. *Infection.* 2016;44(5):607–15.
69. Covington P, Davenport JM, Andrae D, O’Riordan W, Liverman L, McIntyre G, et al. Randomized, double-blind, phase II, multicenter study evaluating the safety/tolerability and efficacy of JNJ-Q2, a novel fluoroquinolone, compared with linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5790–7.
70. Covington P, Davenport JM, Andrae D, O’Riordan W, Liverman L, McIntyre G, et al. Randomized, double-blind, phase II, multicenter study evaluating the safety/tolerability and efficacy of JNJ-Q2, a novel fluoroquinolone, compared with linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5790–7.

ANEXO

Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros