

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METODOLOGÍA DE META-ANÁLISIS: DETERMINAR FACTORES PREDICTORES DE FALLA TERAPEÚTICA A LA ANTIBIOTICOTERAPIA ORAL AMBULATORIA, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS, DIAGNOSTICADOS EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Medicina de Emergencias para optar al grado y título de Especialista en Medicina de Emergencias.

Edwin José Rivera Vargas

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019



Revisión Sistemática con metodología de Meta-Análisis: Determinar factores predictores de falla terapéutica con antibioticoterapia, en pacientes con Infección de Piel y Tejidos Blandos.

Dr. Edwin Rivera Vargas

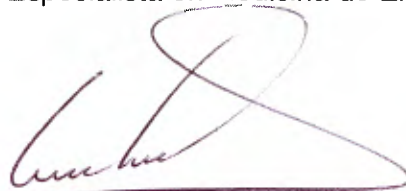
2019

Dedicatoria y Agradecimientos

Dedico esta tesis a mis padres, esposa y mis hijos, que me han acompañado y me han dado todo su apoyo a lo largo de los 3 años de mi residencia.

Agradezco a mi esposa e hijos, por el sacrificio, paciencia y amor que tuvieron hacia mi persona día a día. Y a mis profesores de posgrado en las distintas sedes donde tuve la oportunidad de rotar en los servicios correspondientes, por sus enseñanzas y su apoyo constante durante los 3 años de mi formación, que fueron importantes para poder lograr la meta.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de Emergencias de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina de Emergencias.”



Dr. Wilfredo Gómez Herrera

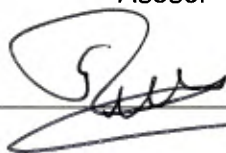
Director

Programa de Posgrado en Medicina de Emergencias



Dr. Jacobo Pardo Jara

Asesor



Dr. Edwin José Rivera Vargas

Candidato

Tabla de Contenido

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.....	III
TABLA DE CONTENIDO.....	V
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
LISTA DE CUADROS.....	3
LISTA DE GRÁFICOS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE TABLAS.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
1.INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 FISIOPATOLOGÍA.....	8
1.2 ETIOLOGÍA.....	9
1.3 DIAGNÓSTICO.....	11
1.4 TRATAMIENTO.....	13
1.5 PREDICTORES DE FALLA TERAPÉUTICA Y NECESIDAD DE MANEJO HOSPITALARIO.....	15
2.DESARROLLO DEL TEMA.....	18
2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
2.2 OBJETIVO.....	18
3. METODOLOGÍA/ DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
3.1 POBLACIÓN OBJETIVO:.....	18
3.2 OBJETIVO A EVALUAR:.....	18
3.3 RESULTADO A MEDIR:.....	18
4. PROCESO DE BÚSQUEDA:.....	19
4.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS:.....	19
4.2 ASESORAMIENTO DE LA CALIDAD METODOLÓGICA:.....	19
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20

6. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA:	20
7.CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS. TABLA 1.	22
8. RESULTADOS:	31
9. META-ANÁLISIS:	36
10. DISCUSIÓN:	36
11. CONCLUSIÓN:	36
BIBLIOGRAFÍA	38

Resumen

Antecedentes: Las infecciones de piel y tejidos blandos corresponden del 1% al 5% de los diagnósticos en pacientes admitidos en las unidades de observación de los servicios de emergencias. Las consultas por esta patología han venido en aumento, por lo que es importante lograr identificar de manera temprana, a los pacientes con alto riesgo de falla terapéutica ambulatoria y que van a requerir de un manejo intrahospitalario.

Objetivo: Determinar que factores predican falla terapéutica a una estrategia de antibioticoterapia oral ambulatoria, en pacientes con diagnóstico de infección de piel y tejidos blandos en el servicio de emergencias.

Métodos: Se realizó una búsqueda en bases de datos PubMed, Cochrane, y SCIELO en las fechas comprendidas del 1 de enero del 2012 al 1 de diciembre del 2018. Se identificaron 5 estudios que se incluyeron para el meta análisis. Se tomaron en cuenta variables clínicas y de laboratorio para lograr determinar si alguna era estadísticamente significativa. La extracción de datos de los estudios seleccionados sigue las recomendaciones de acuerdo a los elementos sugeridos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) para un informe adecuado.

Resultados: Se incluyeron 5 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, para una muestra total de 2811 pacientes. Se determinaron 4 variables que fueron las que se incluyeron en el meta análisis. La localización anatómica de la infección en mano, 146 pacientes en total tuvieron falla terapéutica, correspondiente a un OR 1,168 bajo IC del 95% (0,905-1,508), p 0,23. La presencia de fiebre, en total 139 pacientes tuvieron falla terapéutica asociada, correspondiente a OR 2,80, con un IC del 95% (2,006-3,92) y p 0,001. La asociación entre la colonización por SAMR y falla terapéutica, estuvo presente en 81 pacientes, correspondiente a OR 1,164, con un IC del 95% (0,876-1,546) y p 0,296. Por último, el uso reciente de antibióticos asociado a falla terapéutica lo presentaron 198 pacientes, que correspondió a OR 0,85, con un IC del 95% (0,656-1,111) y una p 0,24.

Conclusiones: en este estudio, no logramos identificar una variable con poder estadístico significativo independiente, para predecir un falla terapéutica a la antibioticoterapia oral ambulatoria.

Abstract

Background: Skin and soft tissue infections correspond from 1% to 5% of the diagnoses in patients admitted in observation units of the Emergency Departments. Medical consultations for this pathology have been on the rise, so it is important to identify early the patients with a high risk of failure to ambulatory therapy, and who will require in-hospital management.

Objective: To determine the factors that predict therapeutic failure to an outpatient oral antibiotic therapy strategy, in patients with a diagnosis of skin and soft tissue infections in the Emergency Departments.

Methods: A search was conducted in different databases including PubMed, Cochrane, and SCIELO in the dates from January 1, 2012 to January 1, 2019. This search was carried out between the months of February and May of the 2019. We identified 5 studies that were included for the meta-analysis. Clinical and laboratory variables were taken into account to determine if any were statistically significant. The extraction of data from the selected studies follows the recommendations according to the suggested elements for systematic reviews and meta-analyzes (PRISMA) for an adequate report.

Results: Five studies that met the inclusion criteria were included for a total sample of 2811 patients. Four variables were determined, which were included in the meta analysis. The anatomical location of the infection in hand, 146 patients in total had therapeutic failure, corresponding to an OR 1,168 under 95% CI (0.905-1.508), p 0.23. The presence of fever, in total 139 patients had associated therapeutic failure, corresponding to OR 2.80, with a 95% CI (2,006-3.92) and p 0.001. The association between MRSA colonization and therapeutic failure was present in 81 patients, corresponding to OR 1,164, with a 95% CI (0.876-1.546) and p 0.296. Finally, the use of recent antibiotics associated with therapeutic failure was presented by 198 patients, which corresponded to OR 0.85, with a 95% CI (0.656-1.111) and a p 0.24.

Conclusions: In this study, we were unable to identify a variable with significant independent statistical power, to predict a therapeutic failure to the ambulatory oral antibiotic therapy.

Lista de Cuadros

CUADRO 1. ASOCIACIÓN ENTRE LA LOCALIZACIÓN EN MANO DEL PROCESO INFECCIOSO DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS Y LA FALLA TERAPÉUTICA, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS.....	31
CUADRO 2. ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE FIEBRE DOCUMENTADA Y LA FALLA TERAPÉUTICA, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS.....	33
CUADRO 3. ASOCIACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR SAMR Y LA FALLA TERAPÉUTICA, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS.....	34
CUADRO 4. ASOCIACIÓN ENTRE EL USO RECIENTE DE ANTIBIÓTICOS Y LA FALLA TERAPÉUTICA, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS.....	35

Lista de Gráficos

GRÁFICO 1. ASOCIACIÓN ENTRE LA LOCALIZACIÓN EN MANO DEL PROCESO INFECCIOSO DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS Y LA FALLA TERAPÉUTICA, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS.....	32
GRÁFICO 2. ASOCIACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE FIEBRE DOCUMENTADA Y LA FALLA TERAPÉUTICA, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS.....	33
GRÁFICO 3. ASOCIACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR SAMR Y LA FALLA TERAPÉUTICA, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS.....	34
GRAFICO 4. ASOCIACIÓN ENTRE EL USO RECIENTE DE ANTIBIÓTICOS Y LA FALLA TERAPÉUTICA, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS.....	35

Lista de Figuras

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DESCRIPTIVO DE LA BÚSQUEDA SISTEMÁTICA Y PROCESO DE SELECCIÓN.....	30
---	----

Lista de Tablas.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS 22

Lista de Abreviaturas

Et al.: y colaboradores.

OR: odds ratio

IC: intervalo de confianza.

VPN: valor predictor negativo.

VPP: valor predictor positivo.

IV: intravenoso.

SAMR: Staphylococcus aureus meticilino-resistente.

CASPe: Critical Appraisal Skills Programme.

1.Introducción

Las infecciones de tejidos blandos son de las patologías infecciosas más diagnosticadas en los Servicios de Emergencias. Del 1 al 5% de pacientes en unidades de observación, corresponden a esta patología, y la frecuencia de admisión varia del 15% al 38% (1). En los Estados Unidos la cifra de hospitalizaciones anuales supera los 600,000, y por abscesos hay series que reportan hasta 9 millones de consultas médicas.

Por lo general, son causadas por la invasión de patógenos, secundarias a mordedura de animal o humanos, heridas por arma blanca o fuego, inyecciones de drogas, lesiones relacionadas al trabajo, iatrogénicas, traumas menores, picaduras de insectos, incisiones de cirugías, o por extensión vía hemática de un foco infeccioso, y pueden corresponder desde infecciones leves, lesiones abscedadas, hasta lesiones necrotizantes que ponen en riesgo la vida de la persona.

1.1 Fisiopatología

El Sistema Tegumentario es una parte integral del Sistema Inmune, sirviendo como primera línea de defensa contra las Infecciones. La epidermis es tanto una barrera pasiva y activa ante una infección. Su estructura intacta está compuesta de células epiteliales unidas y cubiertas por una capa de Queratina. El Estrato Corneo es una barrera que previene el exceso de pérdida de agua. El rápido recambio de Queratinocitos y la descamación continua del estrato corneo, excreta la bacteria y adicionalmente, la piel produce una variedad de moléculas de defensa únicas llamadas péptidos antimicrobianos que marcan las membranas de los microbios. El factor de huésped mas común que conlleva el desarrollo de infecciones de la piel y los Tejidos blandos involucra una grieta en esta barrera. Muchas condiciones pueden surgir de este proceso, con diferencias principalmente en la profundidad y extensión de la lesión (2).

La superficie de la piel es ácida. El manto ácido y la flora normal actúan, ambos, para formar un ambiente restringido para microbios invasores. La acidez de la piel resulta de la degradación de lípidos en ácidos grasos. La flora de la piel parcialmente hidroliza los triglicéridos, liberando ácidos grasos.

La piel humana tiene una flora permanente presente en números sustanciales y una flora transitoria. Los microbios permanentes son las bacterias que están presente regularmente en mayor numero y son protectores al competir con otros organismos que de alguna forma ocuparían el nicho. Si esta flora es erradicada, rápidamente colonizan la piel. La flora temporal o transitoria surge del ambiente o mucosa adyacente y sobrevive un corto período de tiempo.

Un patógeno exitoso tiene que tener la capacidad de realizar: a) entrar el huésped, b) establecerse, c) adquirir nutrientes, d) evitar las defensas innatas y el poder del Sistema Inmune del huésped, e) replicarse, f) diseminarse si es necesario a otro sitio, g) y tener capacidad de transmitirse a un nuevo huésped (2).

El sistema de clasificación de las infecciones de piel y tejidos blandos, se basa en la presencia o ausencia de alguna complicación. Dentro de la categoría No-complicadas están presentes el absceso simple, lesiones impetiginosas, Forúnculos y Celulitis (3). La categoría de Infecciones Complicadas incluye estructuras profundas que usualmente requieren intervenciones quirúrgicas, así como también puede involucrar pacientes con alguna condición médica que complique la respuesta al tratamiento. Infecciones por organismos anaerobios y Gram Negativos se consideran complicadas.

1.2 Etiología

En general, la Infección de la Piel y Tejidos Blandos puede agruparse en 3 categorías (2):

- 1) Invasión directa de la piel o una mucosa con o sin una lesión preexistente.
- 2) Manifestaciones cutáneas de alguna infección sistémica que se esparce vía hemática desde el sitio de infección.
- 3) Signos de daño causado por toxinas como en el Síndrome de Shock Tóxico.

La microbiología de las infecciones de piel y tejidos blandos, depende de factores del huésped, ambientales, del mecanismo de lesión así como la duración y severidad de la lesión. Esto es clave para la elección de la antibioticoterapia empírica inicial (3).

Sus principales agentes son en primer lugar *Staphylococcus aureus* seguido por el *Streptococcus B* hemolítico del grupo A. También se pueden encontrar *Enterococcus*,

especies de Clostridium, Gram negativos como E.coli, Enterobacterias, Pseudomonas y Bacteroides. Krishnadsan et al.(3) indican que las infecciones polimicrobianas con gérmenes Gram positivos y negativos, se ven típicamente en infecciones complicadas.

El nuevo y más importante avance en estas infecciones, es el aumento en la prevalencia de infecciones por Staphylococcus aureus-Meticilino Resistente. La mayoría de las infecciones son no invasivas, involucran estructuras de la piel y tejidos blandos, y se presentan como infecciones purulentas. El espectro de infecciones de la piel causadas por Staphylococcus aureus-Meticilino Resistente es amplio e incluye desde un absceso simple a una Fascitis Necrotizante.

En un estudio multicéntrico prospectivo que involucró sujetos adultos con infecciones de piel y tejidos blandos purulentas, el Staphylococcus aureus-Meticilino resistente fue aislado en el 59% de los casos. De estos, el 61% se aisló de abscesos, 53% de heridas infectadas y 47% de Celulitis asociadas con exudado purulento. Al contrario, en el 14% de abscesos, 21% de heridas infectadas y 34% de celulitis se aisló Staphylococcus aureus-Meticilino sensible. Especies de Estreptococo fueron aisladas en el 7% de abscesos, 9% de heridas infectadas y 13% de celulitis. (4).

En Investigaciones realizadas en pacientes dentro del Departamento de Emergencias con infección de piel y tejidos blandos, los factores asociados con infección por Staphylococcus aureus-Meticilino resistente fueron: historia de tener contacto con una infección similar (OR 3,4; 95% IC), la historia previa de Infecciones por Staphylococcus aureus Meticilino-resistente (OR 3,3; 95%IC), mordedura por araña (OR 2,8; IC 95%), haber recibido antibióticos en el último mes (OR 2,4; IC 95%) y abscesos (OR 1,8; IC 95%) (4).

Un fallo común es asumir que se puede excluir infección por este microorganismo con la ausencia de factores de riesgo. Sin embargo, aun en la ausencia de estos, la prevalencia de la infección se mantiene y hay series que reportan su identificación hasta en el 48% de los casos. No hay factores de riesgo clínicos ni epidemiológicos que puedan excluir esta etiología.

Otro error común, es asumir que se puede diferenciar entre una Infección por SAMR adquirida en la comunidad y Nosocomial. En un estudio basado en un Servicio de

Emergencias por Moran y colegas, casi todos los *Staphylococcus aureus*-Meticilino resistente aislados tenían características moleculares de la comunidad, aunque más del 25% de los sujetos cumplían criterios para Infección Nosocomial (3).

La Fascitis Necrotizante y Mionecrosis son típicamente causadas por el *Estreptococo* del Grupo A, *Clostridium perfringens* o más comúnmente, organismos aeróbicos y anaeróbicos como parte de una infección polimicrobiana. Y en una revisión retrospectiva de pacientes con Fascitis Necrotizante entre el 2000 y 2006, el *Staphylococcus aureus* Meticilino resistente fue el patógeno más común siendo 1/3 de los organismos aislados (5).

Las infecciones de heridas por mordeduras son mixtas involucrando gérmenes aeróbicos y anaeróbicos con algunos patógenos únicos transmitidos por la flora oral del mordedor. En estudios de infecciones por mordedura de perro y gato, las especies de *Pasteurella* fueron el patógeno principalmente aislado. En mordeduras de perro se ve principalmente la *Pasteurella Canis* y en mordeduras de gato la subespecie multócida. Las mordeduras por humanos también involucran gérmenes aeróbicos y anaeróbicos. Los organismos principales aislados han sido especies de *Estreptococo*, el *Staphylococcus aureus* metilino resistente y otras.

1.3 Diagnóstico

El diagnóstico suele ser fácil a primera vista donde se observan las lesiones cutáneas como placas eritematosas, calientes y edematosas. Dentro de su valoración inicial, siempre se tienen que buscar signos de infecciones complicadas y dentro de ellas principalmente las necrotizantes. Se tiene que sospechar de estas últimas en caso de: afectación del estado general, dolor importante, edema subcutáneo que se extienda más allá del eritema, bullas cutáneas, presencia de gas a la palpación o en radiografías, y ausencia de linfangitis. Son signos tardíos la anestesia cutánea local, el déficit motor, cambios de coloración, induración importante, trombosis dérmica, epidermólisis, y necrosis focal.

Las manifestaciones clínicas son variables y dependen de factores como el huésped, el microorganismo y el evento desencadenante. Por lo general las Infecciones por

Staphylococcus aureus- meticilino resistente adquiridas en la comunidad, se manifiestan como abscesos. El fallo en diagnosticar un absceso profundo como Celulitis es común en los Servicios de Emergencias. Usualmente, los médicos atribuyen la falla del tratamiento de una Celulitis, a la resistencia antimicrobiana y cambian de antibioticoterapia, y en estos casos se tiene que sospechar de la presencia de un absceso profundo, y este último lo que requiere es drenaje (3).

Los pacientes con Infecciones Necrotizantes se presentan con dolor severo y evolucionan rápidamente a induración y sensibilidad que se extienden mas allá de la zona eritematosa. Clínicamente son pacientes agudamente enfermos, con signos vitales anormales. Sin embargo, en las etapas iniciales, estas infecciones son difícil de diagnosticar.

Dentro de los signos mas específicos se encuentran: crepitaciones, abultamientos, visualización de gas en la radiografía, ausencia de Linfangitis. Sin embargo, pueden estar ausentes en un porcentaje importante. Actualmente hay reportes de casos y serie de casos de Infecciones Necrotizantes causadas por Staphylococcus aureus meticilino resistente de la comunidad que revelan un curso mas subagudo y benigno que otras etiologías.

Evaluación de Laboratorio e Imágenes Estudios Microbiológicos, como los cultivos de heridas y hemocultivos pueden ser de valor en estas Infecciones. A manera histórica, los cultivos de heridas raramente se realizaban debido a la presunta etiología prevalente y los patrones de susceptibilidad antibiótica asociada. Sin embargo, en la era actual donde hay un incremento en la prevalencia de las Infecciones causadas por el Staphylococcus aureus meticilino resistente y la variabilidad en la susceptibilidad antibiótica, los cultivos se realizan buscando asesorar no solo etiología sino también para guiar la terapia antimicrobiana. La decisión de realizar cualquier examen diagnóstico, incluyendo cultivos de heridas o de sangre, depende en su utilidad clínica y la probabilidad que el resultado vaya a cambiar el manejo. Se deben reservar para pacientes que tienen altas probabilidades de falla en el tratamiento, como en el caso de Infecciones complicadas, así como todo paciente que son admitidos al Hospital. Los hemocultivos también se deben de reservar para algunos pacientes.

Las guías recientes de Infecciones de Piel y Tejidos Blandos, recomiendan disminuir la

cantidad de Hemocultivos; sin embargo, no aclaran qué pacientes se ven beneficiados de estos. Otras fuentes recomiendan reservarlos para pacientes con signos y síntomas de toxicidad sistémica, infecciones severas, pacientes con escalofríos y fiebre, adultos mayores, la presencia de leucocitosis y el paciente inmunocomprometido. Las biopsias de tejido y examinación han sido limitados para pacientes con sospecha de Infecciones Necrotizantes. Los estudios hematológicos y química sérica son realizados comúnmente en pacientes que requieren admisión al hospital. Estos pueden ayudar en asesorar la severidad de la enfermedad, revelar la disfunción orgánica y exponer alguna condición médica. Con base en estos análisis, existe un Score que es el Indicador de Riesgo de Laboratorio para Fascitis Necrotizante (LRINEC). Este score asigna puntos basados variables de Laboratorios que incluyen: PCR, Leucocitos, Sodio, Creatinina Sérica, Glucosa y Hemoglobina. El máximo acumulativo es 13 y un Score mayor o igual a 6 tiene un VPP de 92% (95% IC, 83,4-96.0) y un VPN de 96% (95% IC, 92,6-97,9). La probabilidad de Infección Necrotizante incrementa en mas de 75% con un valor mayor o igual a 8. Este Score fue derivado de un estudio retrospectivo observacional, con sujetos divididos en dos grupos de cohortes de desarrollo y otro de validación. El score es limitado dado su naturaleza retrospectiva y su eficacia en detectar estas Infecciones en etapas tempranas es incierta. (6).

Otros estudios diagnósticos usados en la evaluación de las Infecciones de Piel y Tejidos Blandos incluyen radiografías, Tomografías, Ultrasonografía y Resonancia Magnética. Estos estudios se recomiendan utilizarlos basado en la sospecha del clínico de alguna complicación como Osteomielitis, enfisema subcutáneo o abscesos profundos. Por ejemplo el Ultrasonido tiene mayor sensibilidad y especificidad en detectar abscesos profundos en comparación con la examinación sola, 98% vs 86% en sensibilidad y 88% vs 70% en especificidad (7).

1.4 Tratamiento

La elección de la antibioticoterapia empírica inicial se basa tomando en cuenta la probabilidad de cuál sea el germen más común y en los patrones de susceptibilidad locales. El mecanismo de lesión es clave para la sospecha del germen y dirigir el manejo. La mayoría de pacientes con Infección de Tejidos Blandos, pueden ser tratados de manera ambulatoria. La hospitalización se indica en los casos de Infecciones

Complicadas, Inestabilidad hemodinámica, estado mental alterado, Infecciones Severas, intolerancia oral refractaria a tratamiento, Inmunocomprometidos, falla al tratamiento vía oral, y pobre status social.

El *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad es la causa más común de Infecciones de Piel y Tejidos Blandos en la mayor parte de los Estados Unidos, demostrando patrones de susceptibilidad variables a agentes de uso común. Antibióticos que tienen adecuada actividad contra este germen incluye: Trimetoprim-Sulfametoxazol, Rifampicina, Vancomicina, Linezolid, Daptomicina, Tigeciclina (3).

El tipo de infección más común asociado al *Staphylococcus aureus* meticilino resistente es el absceso, y en estos casos, se ha demostrado eficacia en el 85 a 90% de los pacientes con solo Incisión y drenaje de la Lesión. Se ha visto en estudios observacionales que en pacientes con abscesos mayores a 5cm de diámetro requirieron hospitalización con Incisión y Drenaje solamente. Y basado en esto, se recomienda asociar antibióticos para pacientes con este diámetro de Lesión.

Sin embargo, dado la falta de estudios más concluyentes, las recomendaciones son de expertos, y estas indican agregar un agente antimicrobiano sistémico en pacientes con abscesos múltiples, gangrena, inmunocompromiso, lesión extensa y evidencia de Toxicidad Sistémica. El Trimetoprim-Sulfametoxazol, es una droga de uso común en pacientes ambulatorios, y se recomienda dar dosis altas dos veces al día, con la meta de asegurar niveles adecuados con respecto a la concentración Mínima Inhibitoria (8).

La Rifampicina, un agente altamente activo contra el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad, con frecuencia se usa asociado al Trimetoprim-Sulfametoxazol o Doxiciclina. No se debe utilizar sólo debido a su tendencia rápida a elegir cadenas resistentes. La recomendación es asociarlo con Trimetoprim-Sulfametoxazol para pacientes que presentan abscesos con fiebre, lesiones múltiples e Infecciones Severas (8).

La Clindamicina y su actividad contra el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente es geográficamente variable, con alta prevalencia de Resistencia comparada con el Trimetoprim-Sulfametoxazol. Sin embargo, contra este último agente, es superior contra el *Streptococo pyogenes* y algunos anaerobios y tiene la capacidad de inhibir la producción

de Toxinas. Dado niveles de Resistencia altos, no se recomienda su uso aislado en Infecciones Severas. Las Tetraciclinas como Doxiciclina, son opciones razonables orales para manejo ambulatorio, basado en patrones locales de susceptibilidad.

La Vancomicina es el agente Intravenoso de uso más frecuente para Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Sin embargo, su pobre penetración a tejidos, el incremento en la Concentración Mínima Inhibitoria del Estafilococo, y eficacia clínica inferior, comparado con B-Lactámicos anti-estafilococo en el tratamiento de Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible ha generado controversias en cuanto a su recomendación.

El Linezolid tiene excelente actividad in vitro contra el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y a diferencia de la Vancomicina tiene la habilidad de suprimir la producción de Toxina.

Si se indicara, la terapia antimicrobiana empírica contra las Infecciones de Piel y Tejidos Blandos asociadas a Purulencia debe incluir agentes que hayan demostrado adecuada actividad in vitro contra el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. También es razonable incluir un agente con actividad contra el *Streptococcus pyogenes* ante sospecha de coinfección. El manejo de las Infecciones Necrotizantes involucre reanimación agresiva, estabilización hemodinámica, iniciar antibióticos y valoración quirúrgica. La terapia empírica de amplio espectro debe de iniciarse tan pronto se sospeche esta posibilidad y tiene que incluir organismos Gram positivos, Gram negativos, y anaerobios. Dentro de los regímenes se incluye: la Vancomicina más Piperacilina o Tazobactam más Clindamicina. Esta última ha demostrado inhibir la producción de Toxina con Infecciones por *Streptococcus* y *Clostridium*. La duración óptima de la terapia antimicrobiana es desconocida y depende ultimadamente en la respuesta que se presente. La mayoría son tratadas con cursos de 7-10 días, y se ha recomendado ciclos más cortos de 3-5 días en los abscesos simples drenables.

1.5 Predictores de Falla terapéutica y necesidad de manejo hospitalario.

Estudios de factores de riesgo para mortalidad, complicaciones y falla en el tratamiento en pacientes con Infecciones de piel y Tejidos Blandos existen; sin embargo, pocos han

intentado determinar las variables que pueden predecir la necesidad y el beneficio de hospitalización.

En un estudio retrospectivo publicado en el 2013, realizado en Unidades de Observación en el Departamento de Emergencias determinaron la frecuencia de admisión hospitalaria en pacientes con diagnóstico de Celulitis. Tomaron en cuenta la edad, sexo, historia de Diabetes Mellitus, Inmunosupresión, uso de drogas, localización de la Infección, presencia de abscesos, marcadores de laboratorio de sepsis, signos vitales y manejo ambulatorio. El primer desenlace fue la admisión hospitalaria debido a falla en responder al tratamiento dentro de las primeras 24 horas. Dentro de sus resultados se obtuvo: 406 pacientes fueron revisados, con 377 que cumplían los criterios de inclusión. La frecuencia de admisión desde las Unidades de Observación de Emergencias fue de 29,2%. Y utilizando técnicas de regresión logística, crearon un modelo de predictores independientes para la necesidad de admisión después de 24 horas logrando identificar tres predictores que de manera significativa prolongaron la estadía del paciente: celulitis localizada en mano (OR 2,9; 95% IC 1,8-4,9), valor de lactato mayor a 2.0 mmol/L (OR 3,1; IC 95%, 1,3-7,3) y Temperatura mayor a 100.4 grados fahrenheit (OR 2,5; IC 95%, 1,1- 5,5). Estas últimas tres destacaron en un análisis de 10 variables estudiadas (9).

En otra revisión publicada en las Clínicas de Infecciones de Norte América, lograron determinar variables de laboratorio que predecían riesgo para Infecciones Necrotizantes y por tanto admisión Hospitalaria. Estas incluyeron valor de Hemoglobina, de Creatinina Sérica, de Proteína C Reactiva, Glucosa, Leucocitos. Con base en estos valores, se obtiene un puntaje máximo de 13, siendo un valor mayor o igual a 6 de riesgo para Infecciones Necrotizantes y hasta un 75% de probabilidad de una Infección Necrotizante con score mayor o igual a 8 (10).

También en las diferentes revisiones de este tema, hay factores claros que, de estar presentes, está indicado la hospitalización del paciente, e incluyen: Inestabilidad hemodinámica, estado mental alterado, Infecciones severas, intolerancia a la vía oral no tratable, la presencia de alguna condición médica que agrave la Infección como el Inmunocompromiso, la falla en el manejo ambulatorio y el pobre status social.

Sabbaj et al.(11), encontraron que solo la presencia de fiebre es predictivo de la

necesidad de admisión por más de 24h.

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, indican hospitalización en pacientes con: hipotensión, elevación del nivel de Creatinina, bajo nivel de bicarbonato, elevación de la creatinfosfoquinasa, marcada desviación izquierda, o valor de PCR elevado.

En recomendaciones de un panel de expertos se clasificaron los pacientes en cuatro clases. Clase I el paciente afiebril y sano; Clase II febril y aparente enfermo, pero sin condiciones comórbidas; Clase III con apariencia tóxica o con al menos una comorbilidad inestable o una Infección en extremidad severa; Clase IV con Síndrome de Sepsis o Infección con riesgo severo para la vida como Fascitis Necrotizante. En base a esta clasificación recomiendan: Clase I- manejo ambulatorio y antibiótico oral. Clase IV hospitalización. Clase II y III recomiendan período de observación y dependiendo del desenlace, manejo ambulatorio o antibiótico Intravenoso.

La frecuencia de la falla en la terapia han incrementado desde los estudios iniciales realizados en 1990, donde el rango era del 15,04% a un 15,38%, hasta los más recientes de los años 2010 con rango entre un 29,18% a un 31,62%, y se cree que es debido al incremento de la demanda por estas infecciones en los servicios de emergencias, y también por el aumento de infecciones causadas por gérmenes resistentes, como el SAMR.

2.Desarrollo del Tema

2.1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son factores predictores de falla terapéutica a la estrategia de antibioticoterapia oral en pacientes diagnosticados con Infección de Piel y Tejidos Blandos en los servicios de emergencias?

2.2 Objetivo

Identificar qué variables clínicas y de laboratorios en pacientes con infección de piel y tejidos blandos logran predecir un riesgo alto de falla terapéutico oral y requerir ingreso a unidad de observación o hospitalario para manejo intravenoso.

3. Metodología/ Diseño del estudio

Se realiza una revisión sistemática para determinar la evidencia de este tema y las implicaciones para la práctica de acuerdo con los elementos sugeridos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA) para un informe adecuado.

3.1 Población objetivo:

Mayores de 18 años, tanto masculino y femenino, con diagnóstico de Infección de Tejidos Blandos, tratadas en el departamento de Emergencias, en período de Enero del 2013 a enero del 2019.

3.2 Objetivo a evaluar:

Factores clínicos y de laboratorio que predicen una estancia prolongada o internamiento en pacientes que consultan al Servicio de Emergencias por Infecciones de tejidos blando.

3.3 Resultado a medir:

Falla terapéutica definida como: necesidad de ingreso a una unidad de observación o de admisión para tratamiento antibiótico intrahospitalario. Las variables al final incluidas

fueron: localización anatómica en mano de la infección; presencia documentada de fiebre; uso de antibioticoterapia reciente; infección por el SAMR.

4. Proceso de búsqueda:

Se realizó una búsqueda en PubMed, Cochrane, Ovid MedLine, y Scielo, en el período desde Diciembre del 2018 a Enero del 2019. Se incluyeron los siguientes términos en la barra de búsqueda: Skin and soft tissue infections OR, Predictors of Failure in Outpatient Antibiotic therapy OR Risk Factors for Failure.

4.1 Selección de estudios:

Estudios de tipo randomizados controlados, de cohorte retrospectivos y prospectivos, y observacionales, con población mayor de 18 años, y que cumplieran con el diagnóstico de infección de piel y tejidos blandos en los servicio de emergencias, complicado con falla terapéutica a la antibióticoterapia oral, fueron incluidos.

Se excluyeron estudios de revisión, así como los que no cumplieron con los criterios de inclusión. De la lista inicial, se descartaron en base al título o resumen.

4.2 Asesoramiento de la calidad metodológica:

Se seleccionaron 33 estudios para los cuales se verificó la calidad de los mismos mediante la aplicación de las hojas de chequeo CASPe, mediante la cual basado en una plantilla, se respondían inicialmente unas preguntas de eliminación, y en caso de estar afirmativas se continuaba con la evaluación respectiva para cada estudio (12).

Para los ensayos clínicos, se aplicaban primero tres preguntas de eliminación. Estas preguntas fueron: 1)¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?, y esta pregunta podía definirse en término de: población de estudio, intervención realizada, o resultados considerados. 2)¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?, 3)¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?, y se facilitaba la respuesta con las siguientes variables: seguimiento completo, interrupción precoz del estudio (12). Con respecto a los estudios de cohorte, las preguntas de eliminación fueron dos (12): 1)¿El estudio se centra en un tema claramente definido?, y se definía la pregunta en base a: población estudiada,

factores de riesgo estudiados, resultados considerados. 2) ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?, y con esto se buscaban posibles sesgos de selección que podían comprometer los hallazgos, como por ejemplo: la cohorte era representativa de una población definida, se incluían a todos los que deberían haberse incluido, o si la exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar sesgos. Y en el caso de los estudios de casos y controles, las preguntas de eliminación eran: 1) ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?. 2) ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?(12).

Y de manera general, en cualquier estudio, se tomaban tres aspectos generales: 1) ¿Son válidos los resultados del estudio?; 2) ¿Cuáles son los resultados?; 3) ¿ Pueden aplicarse al medio nuestro?.

5. Análisis Estadístico

Bajo metodología CASPe, y utilizando los criterios de Inclusión, se lograron incluir cinco estudios finales para unificarlos en una medida sumaria y meta-analizarlos. Primero se realizó una comparación de forma individual, para evaluar las diferencias y similitudes, de manera que se lograran encontrar variables características que estuvieran presentes en su mayoría de estudios. Una vez identificadas estas 4 variables, se calcularon los respectivos intervalos de confianza al 95% para cada estudio, y posteriormente se unificaron los datos obtenidos para obtener una medida sumaria de cada una de las cuatro variables, con sus Intervalos de confianza al 95% y se ingresaron los datos para metaanálisis.

6. Resultados de la búsqueda:

Mediante el proceso de selección adjuntado en la figura 1, se lograron determinar 5 estudios para meta analizarlos. De la muestra inicial de 51 estudios, inicialmente se excluyeron 28 de ellos, mediante análisis del título y resumen, ya que no tenían relación con la pregunta de investigación. Posterior a esta primera fase de selección, se analizaron 33 estudios mediante CASPe, y analizando el análisis de cada uno, de los cuales se excluyeron 28 estudios, ya que no cumplían los criterios de inclusión, y no describían variables que fueran predictores de riesgo para falla terapéutica. Al final, se seleccionaron cuatro estudios, los cuales cumplían los criterios de inclusión y comparaban entre sí

variables que predecían riesgo de falla terapéutica en los pacientes con infección de piel y tejido blandos diagnosticados en los servicios de emergencias.

7. Características de los Estudios. Tabla 1.

Estudio	Tipo de Estudio	Criterios	Población de Estudio	Resultados principales
<p>Deviating from IDSA treatment guidelines for non-purulent skin infections increases the risk of treatment failure in Emergency department. J.P. Haran et al.</p>	<p>Estudio de cohortes, retrospectivo</p>	<p>Inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes mayores de 18 años -Egresados del Servicio de emergencias con diagnóstico de infección de tejidos blandos no purulenta. -Con antibiótico iniciado extrahospitalario. 	<p>Pacientes mayores de 18 años que se presentaron para tratamiento de una infección de piel no purulenta entre abril y noviembre del 2018, a un hospital de tercer nivel con consultas anuales de 132000.</p>	<p>Los factores que afectaron significativamente el riesgo de falla terapéutica por una regresión logística multivariable fueron: IC 95%.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Edad mayor a 70 años: RR 1,56 (1,04-2,33) P= 0,029. -Sexo femenino: RR 0,77 (0,54-1,04), p= 0,08.

		<p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes que requirieron incisión y drenaje. -Infección posquirúrgica -Infección de cavidad oral -Hidradenitis Supurativa. 		<ul style="list-style-type: none"> -Uso de antibióticos previo: RR 0,74 (0,50-1,08) p= 0,12. -Localización facial: RR 0,53 (0,25- 1,11) p= 0,09. -Localización en alguna extremidad: RR 1,17 (0,84-3,55) p= 0,14. -Localización en genitales: RR 1,72 (0,84-3,55) p= 0,14.
<p>Identification of risk factors for failure in patients with skin and soft tissue infections. Cieri et al.</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>Inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Edad de 18-89 años. -Prescripción de antibiótico Oral. -Diagnóstico de 	<p>4015 pacientes de un centro único fueron revisados utilizando un sistema electrónico de record médico de los</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Falla en el tratamiento lo presentó <0,0001. El grupo tratado ambulatoriamente: 24%. El grupo tratado

		<p>Infección de piel y tejidos blandos, definidos en código ICD-9 y ICD-10.</p> <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes transferidos de otro centro hospitalario. -Infecciones asociadas. -Insuficiencia Venosa -Paciente inmunocomprometido 	<p>pacientes Veteranos del Oeste de Nueva York, y se incluyeron 541. 248 (46%) fueron ingresados, y 293 (54%) fueron tratados ambulatoriamente. Celulitis correspondido a 71% de los casos, abscesos el 21% y celulitis abscedada en 8%.</p>	<p>intrahospitalariamente: 9%-</p> <p>Los factores de riesgo estadísticamente significativos identificados fueron: (OR, IC95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> -IMC: 1,04 (1,01-1,1) p=0,0042. -Falla Cardíaca: 2,48 (1,3-4,7) p=0,0056. -Manejo Ambulatorio: 3,36 (2,0-5,7) p<0,0001.
<p>Elderly patients are at increased risk for treatment failure in outpatient management of purulent skin infections. John P. Haran et al.</p>	<p>Estudio de cohorte, retrospectivo, multicéntrico.</p>	<p>Inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes egresados del servicio de emergencias con diagnóstico de infección purulenta de piel y tejido blando. -Mayores de 18 años. 	<p>Pacientes mayores de 18 años, que se presentaron a un centro de cuidado académico urbano de tercer nivel, entre abril y setiembre del 2014. Todos fueron</p>	<p>En pacientes mayores a 65 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prevalencia de Infección purulenta de piel fue menor (11,4% vs 39,3%, p<0,001). -Prevalencia en admisión al hospital fue

		<p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes que requirieron incisión y drenaje de la lesión en el mes previo. -Pacientes admitidos al hospital por una infección en su visita inicial. -Infecciones posquirúrgica. -Infecciones purulentas de la cavidad oral. -Adenitis supurativa. -Absceso de Bartolino 	<p>clasificados con sospecha de infección purulenta basados en diagnóstico de egreso de absceso. Posteriormente fueron clasificados como confirmación de tener una infección purulenta si requirieron incisión y drenaje en el servicio de emergencias y se documento material purulento. Hubieron en total 2190 visitas al servicio de emergencias durante los 6 meses del estudio, de las cuales 33,1% fueron diagnosticados con una infección purulenta y</p>	<p>mayor: 42,7% vs 20,5%, $p < 0,001$.</p> <p>Para falla en el tratamiento se identificó:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Edad cada 10 años mayor: OR 1,22, IC 95%, 1.01-1,47. -Localización en mano: OR 2,26, IC 95%, 1,00-5,26.
--	--	--	--	---

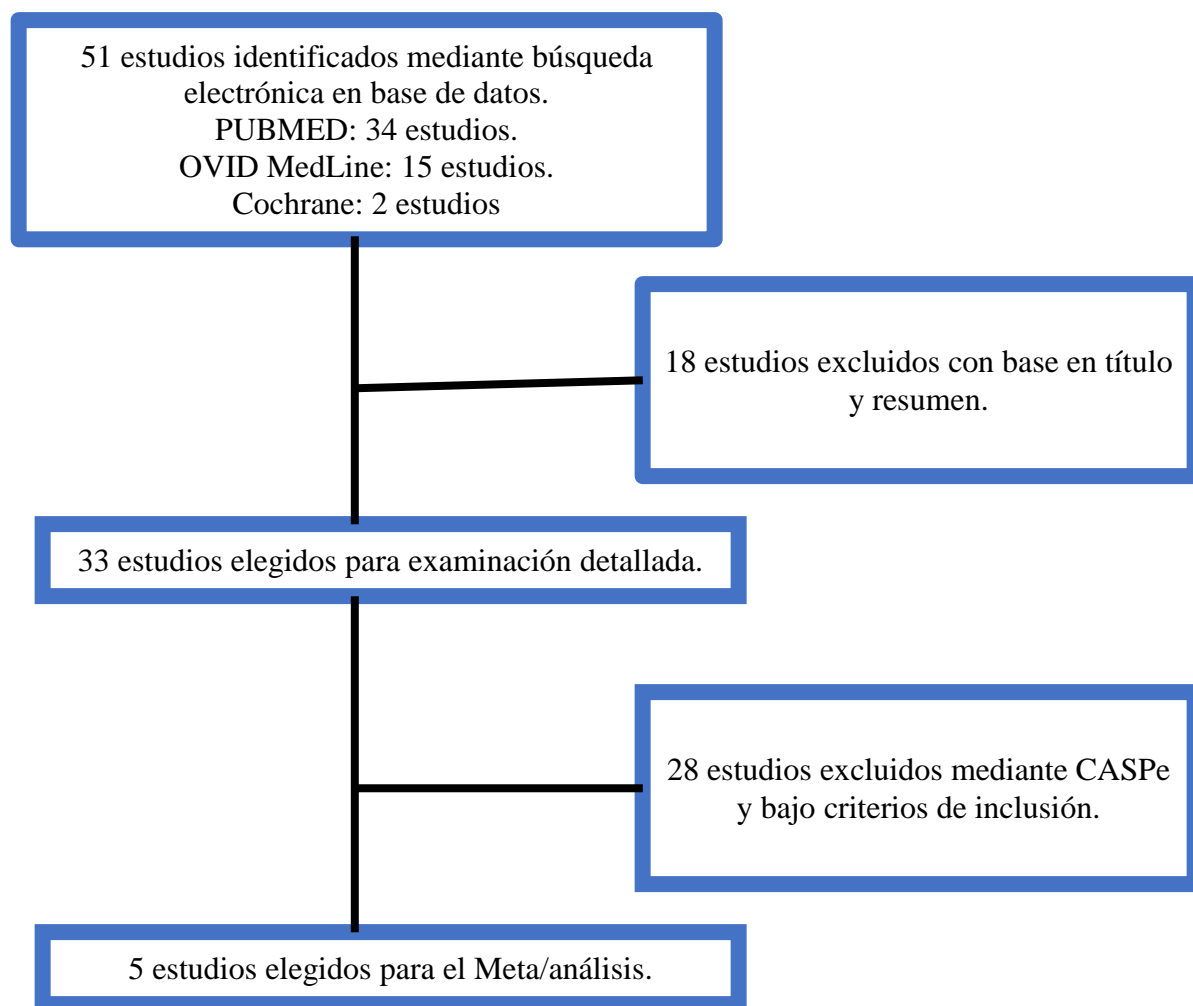
			13,5% fueron ingresados.	
Predictors of Failure of empiric outpatient antibiotic therapy in emergency department patients with uncomplicated cellulitis. Daniel Peterson et al	Estudio de cohorte, retrospectivo	<p>Inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Adultos mayores de 18 años. -Síntomas de infección de tejidos blandos (celulitis, absceso, mordedura, ulcera o rash). <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pacientes ingresados al hospital. -Pacientes con uso concomitante de antibioticoterapia previo al presentarse al servicio de emergencias. -Absceso sin celulitis. -Alteraciones cognitivas presentes, 	<p>497 Pacientes mayores de 18 años, de un centro académico terciario, en periodo de Junio 2010 a Noviembre 2011.</p> <p>Pacientes que se presentaron al servicio de emergencias con celulitis, seguía una de tres posibilidades de disposición:</p> <ul style="list-style-type: none"> -La celulitis fue lo suficiente severa para necesitar admisión al hospital, y se excluyó del estudio. -La celulitis era lo suficiente menor, que se le dio manejo 	<p>Un total de 102 pacientes tuvieron falla en el tratamiento. (20,5%, IC 95%, 17.2%-24,3%).se dividieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tratamiento oral, 185 pacientes: 39 presentaron falla. -Tratamiento IV y oral, 81 pacientes: 22 presentaron falla. -Tratamiento IV, 231 pacientes: 41 presentaron falla. <p>Factores de riesgo asociados a falla en terapia:</p> <p>Cambio en antibiótico: 78,4% (IC 95%, 69,5%-</p>

		<p>-Pacientes que no sabían leer ni escribir en inglés.</p>	<p>ambulatorio al paciente con antibiótico oral.</p> <p>-El paciente se le inicio antibioticoterapia intravenosa y se revaloriza al día siguiente.</p>	<p>85,3%).</p> <p>Necesidad de hospitalización: 21,6% (IC 95%, 14,7% - 30,5%)-</p> <p>Fiebre (T > 38): OR 4,3, IC 95%, 1,6-11,7.</p> <p>-Ulceras crónicas en piernas: OR 2,5, IC 95%, 1,1-5,2.</p> <p>-Edema o linfedema crónico: OR 2,5, IC 95%, 1,3-3,5.</p> <p>-Celulitis en sitio de herida: OR 1,9, IC 95%, 1,2-3,0.</p>
<p>Identifying patients with cellulitis who are likely to require inpatient admission after a stay in an emergency</p>	<p>Estudio de cohorte, retrospectivo</p>	<p>Inclusión:</p> <p>Mayores de 18 años.</p> <p>Diagnóstico de Celulitis o infección de piel.</p> <p>Exclusión:</p>		<p>110 pacientes fueron finalmente admitidos desde una unidad de observación del servicio de emergencias.</p> <p>Dentro de las</p>

<p>department observation unit. Kathryn A Volz et al.</p>		<p>-Pacientes egresados directamente del servicio de Emergencias. -Pacientes admitidos a una unidad de hospitalización sin haber tenido estancia en el servicio de emergencias. -Pacientes con otros diagnósticos.</p>		<p>características predicadores de admisión se encontraron: -Localización: celulitis en la mano (113 pacientes admitidos a la unicidad de observación de emergencias y de estos, 43,4% fueron internados con p menor a 0,001. -Temperatura: mayor a 100,4 grados fahrenheit, fueron ingresados con más frecuencia (45,2% vs 28,3%, p 0,048). -Frecuencia cardíaca: mayor a 100lpm (39,5% vs 26,8%, p 0,035) -Niveles de Lactato: mayor a 2mmol/L (50%</p>
---	--	--	--	---

				<p>vs 27,9%, p 0,37).</p> <p>Posterior al análisis multivariable, se logró identificar:</p> <ul style="list-style-type: none">-Temperatura: OR 2,5, IC 95% (1,1-5,5).-Lactato mayor a 2: OR 3,1, IC 95% (1,3-7,3).-Localización en la mano: OR 2,9, IC 95% (1,8-4,9). <p>Al tener presentes alguno de los anteriores factores de riesgo, la frecuencia de admisión fue de: 42,1% vs 19,7%.</p>
--	--	--	--	--

Figura 1. Flujograma Descriptivo de la Búsqueda Sistemática y proceso de Selección.



8. Resultados:

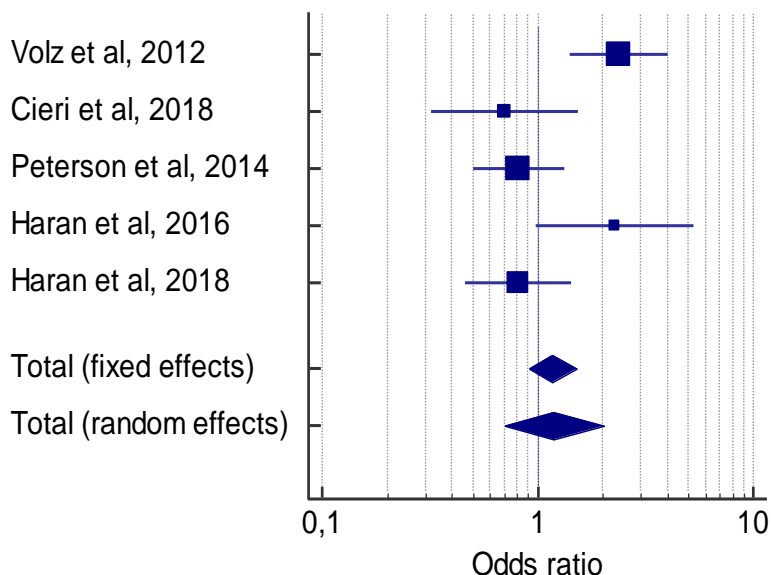
La población total con los 5 estudios fue de 2811 pacientes. De estos para la primer variable que fue la localización anatómica en mano, Volz et al, fue el estudio que más cantidad de pacientes presentó la asociación, en 87 de 110 casos positivos, y esto correspondió a un OR de 2,376 en un IC del 95% (1,410-4,002). Al final de la sumatoria de los 5 estudios, en total de 501 casos positivos de falla terapéutica con localización en mano, solo 146 presentaron la asociación, y en su lado contrario 453 pacientes de 2152 casos negativos, tenían la infección en mano. Esto al final correspondió en el análisis en general para un OR de 1,16 bajo un IC del 95% (0,905-1,508), con una p de 0,23.

Cuadro 1. Asociación entre la localización en mano del proceso Infeccioso de piel y tejidos blandos y la falla terapéutica, en pacientes atendidos en el servicio de emergencias.

Estudio	Falla terapéutica (+)	Falla terapéutica (-)	Odds ratio	95% IC	z	P	Peso (%)
Volz et al, 2012	87/110	164/267	2,376	1,410 to 4,002			26,24
Cieri et al, 2018	8/95	52/449	0,702	0,322 to 1,531			11,74
Peterson et al, 2014	27/102	121/395	0,815	0,500 to 1,330			29,82
Haran et al, 2016	8/58	27/409	2,264	0,975 to 5,255			10,06
Haran et al, 2018	16/136	89/623	0,813	0,461 to 1,435			22,14
Total (fixed effects)	146/501	453/2152	1,168	0,905 to 1,508	1,191	0,234	100

Fuente: elaboración propia

Gráfico 1. Asociación entre la localización en mano del proceso Infeccioso de piel y tejidos blandos y la falla terapéutica, en pacientes atendidos en el servicio de emergencias.



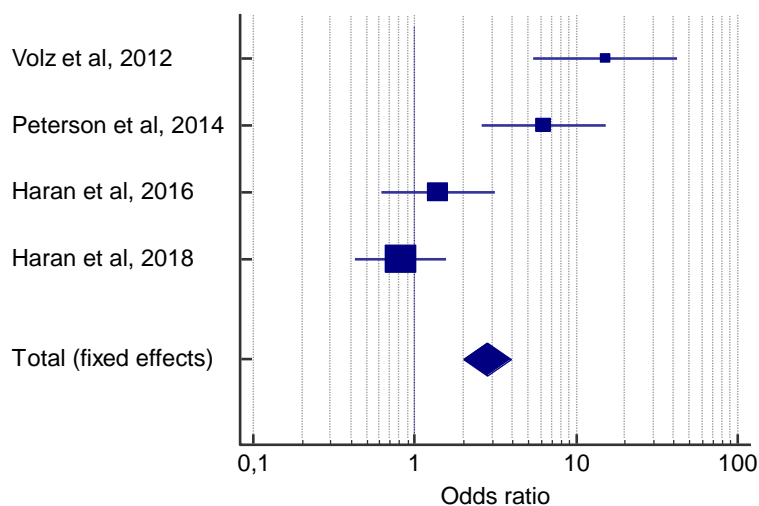
Fuente: elaboración propia

La segunda variable en estudio que fue la presencia de fiebre, de nuevo Volz et al., demostró esta asociación con mayor número de pacientes, estando presente en 106 de 110 casos positivos para la asociación y que correspondió a un OR de 15,121 en un IC del 95% (5,404-42,311). De esta asociación se excluyó el estudio de Cieri et al., ya que no presentó la asociación. Cabe recalcar que dentro de los estudios excluidos, la fiebre documentada fue de las variables que más se repitió comparativamente entre los estudios. Peterson et al., demostró que la fiebre documentada mayor a 38 grados centígrados, tuvo asociación independiente como factor de riesgo para falla en la terapia empírica antibiótica en pacientes con celulitis en los servicios de emergencias, determinado por un análisis de multivariadas. Al hacer la sumatoria de los cuatro estudios tomados en cuenta para esta variable, de los 406 casos positivos, 139 presentaron la asociación, que correspondió para un OR de 2,80, bajo un IC del 95% (2,006-3,92), para una p estadística < 0,001.

Cuadro 2. Asociación entre la presencia de Fiebre documentada y la falla terapéutica, en pacientes con Infección de Piel y Tejidos Blandos atendidos en el servicio de emergencias.

Estudio	Falla terapéutica (+)	Falla al terapéutica (-)	Odds ratio	95% IC	z	P	Peso (%)
Volz et al, 2012	106/110	170/267	15,121	5,404 to 42,311			15,35
Peterson et al, 2014	13/102	9/395	6,265	2,597 to 15,113			20,95
Haran et al, 2016	8/58	42/409	1,398	0,621 to 3,148			24,66
Haran et al, 2018	12/136	66/623	0,817	0,428 to 1,557			39,04
Total (fixed effects)	139/406	287/1694	2,806	2,006 to 3,926	6,025	<0,001	100

Gráfico 2. Asociación entre la presencia de Fiebre documentada y la falla terapéutica, en pacientes con Infección de Piel y Tejidos Blandos atendidos en el servicio de emergencias.



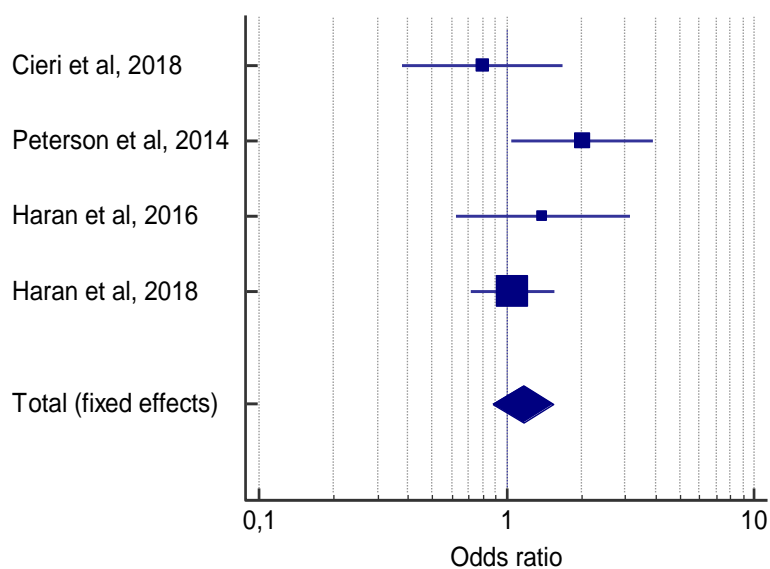
La tercer variable en consideración, que corresponde la infección o colonización por el SAMR, no estuvo presente la asociación en número considerable de pacientes. También, importante aclarar que al estar en asociación con formación de absceso, muchos pacientes se excluían de los estudios si fueron tratados desde el inicio con incisión y drenaje de la lesión, lo cual pudo haber excluido muchos pacientes con presencia del SAMR y falla eventualmente a la terapia posteriormente. La sumatoria general presentó 81 casos de los 391 positivos para la asociación, lo que correspondió a un OR de 1,16 bajo un IC del 95% (0,87-1,54), y una p de 0,296.

Cuadro 3. Asociación entre la Infección por SAMR y la falla terapéutica, en pacientes con infección de piel y tejidos blandos atendidos en el servicio de emergencias.

Estudio	Falla terapéutica (+)	Falla terapéutica (-)	Odds ratio	95% IC	z	P	Peso (%)
Cieri et al, 2018	9/95	52/449	0,799	0,379 to 1,683			14,65
Peterson et al, 2014	15/102	31/395	2,024	1,047 to 3,914			18,7
Haran et al, 2016	31/58	42/409	1,398	0,621 to 3,148			12,34
Haran et al, 2018	49/136	217/623	1,054	0,716 to 1,552			54,31
Total (fixed effects)	81/391	342/1876	1,164	0,876 to 1,546	1,044	0,296	100

Fuente: elaboración propia

Gráfico 3. Asociación entre la Infección por SAMR y la falla terapéutica, en pacientes con infección de piel y tejidos blandos atendidos en el servicio de emergencias.



Fuente: elaboración propia.

La última variable en el análisis fue la asociación con falla terapéutica y el uso de antibiótico reciente. De esta se excluyó el estudio de Volz et al., ya que no fue una variable en consideración. Cieri et al., fue el que demostró la mayoría de los casos con 89 de los 95 positivos para la asociación, lo cual correspondió a un OR de 0,407, bajo un IC del 95% (0,149-1,114); sin embargo fue el estudio que menos peso aportó al análisis por

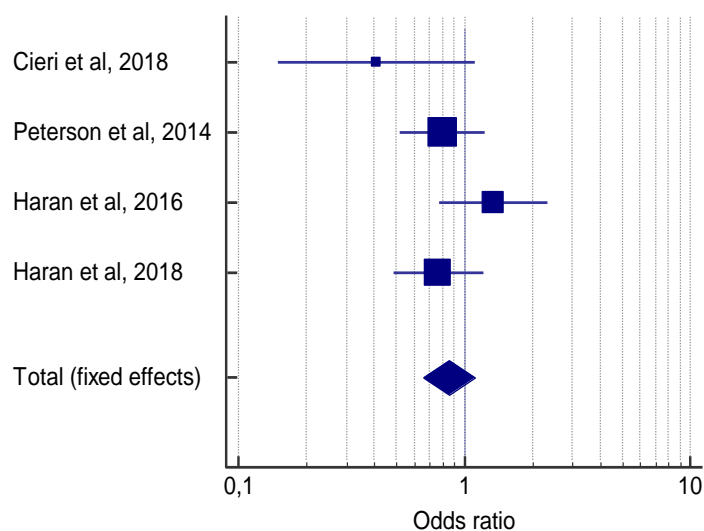
la cantidad de pacientes. A pesar de ser una variable siempre en consideración, en la sumatoria final, solo 198 casos presentaron falla terapéutica de los 391 positivos; sin embargo, fueron más los casos que no fallaron a la terapia a pesar de presentar la variable, 1004 de 1876 en total. En la sumatoria final, esta variable correspondió para un OR de 0,854 bajo un IC del 95% (0,656-1,111), y una p de 0,24.

Cuadro 4. Asociación entre el uso reciente de antibióticos y la falla terapéutica, en pacientes con Infección de Piel y Tejidos Blandos atendidos en el servicio de emergencias.

Estudio	Falla terapéutica (+)	Falla terapéutica (-)	Odds ratio	95% IC	z	P	Peso (%)
Cieri et al, 2018	89/95	437/449	0,407	0,149 to 1,114			6,94
Peterson et al, 2014	49/102	212/395	0,798	0,516 to 1,234			36,96
Haran et al, 2016	33/58	203/409	1,34	0,769 to 2,333			22,82
Haran et al, 2018	27/136	152/623	0,768	0,485 to 1,215			33,28
Total (fixed effects)	198/391	1004/1876	0,854	0,656 to 1,111	-1,176	0,24	100

Fuente: elaboración propia.

Grafico 4. Asociación entre el uso reciente de antibióticos y la falla terapéutica, en pacientes con Infección de Piel y Tejidos Blandos atendidos en el servicio de emergencias.



Fuente: elaboración propia.

9. Meta-Análisis:

Una vez seleccionados los cinco artículos para meta-analizar, la N total fue de 2811 pacientes. Sin embargo, de manera independiente, solo 146 presentaron asociación positiva para localización anatómica en mano, 139 para presencia de fiebre documentada, 81 para infección por SAMR, y 198 para uso de antibioticoterapia reciente. Por variable independiente, Volz et al., fue el que aportó mayor cantidad de casos para las dos primeras variables, y las 2 restantes no hubo un estudio con número significativo de casos positivos para la variable en análisis. Según el análisis realizado, ninguna variable demostró ser un factor de riesgo independiente para falla terapéutica.

10. Discusión:

Distintos estudios han intentado determinar pacientes con alto riesgo de falla terapéutica diagnosticados con infección de piel y tejidos blandos. Esta decisión en el tratamiento inicial, podría ser errónea, y repercute no solo en la salud del paciente, sino que también significa mas costos para la institución. Nuestra meta en este metaanálisis era identificar los factores de riesgo que pudieran predecir esta asociación, de manera que la información fuera útil a la hora de tomar la decisión en cuanto a la disposición que se le va a dar al paciente. Distintas variables clínicas y de laboratorio se lograron encontrar en los estudios analizados, con potencial de ser factores de riesgo para falla a la terapia oral ambulatoria. La localización anatómica de la lesión, la presencia de fiebre, el uso reciente de antibióticos y la infección por el *Staphylococcus aureus*, se tomaron en cuenta para determinar su poder estadístico. Sin embargo, no son las únicas variables existentes. El seguir las guías de la IDSA para manejo inicial, podría disminuir la frecuencia de falla en la terapia inicial, sin embargo, siempre hay una población sobretratada y otro grupo subtratado a la hora de tomar la decisión del manejo de estos pacientes(13). Las comorbilidades como la obesidad, la falla cardíaca crónica, la diabetes mellitus, e inmunosupresión, le confieren alto riesgo al paciente para falla en la terapia (16). Tanto la farmacocinética como la farmacodinamia de estos pacientes, está alterada, lo cual puede explicar una parte de este incremento en el riesgo. En los adultos mayores, a pesar de seguir las guías de manejo de la IDSA del 2014, Haran et al.(17), demostraron que esta

población tuvieron cuatro veces más de probabilidad de fallar a la terapia inicial, comparada con la población menor de 65 años, y posterior a ajuste por edad, cada diez años el riesgo incrementa hasta en un 43%(OR 1,43 IC 95% 1,09-1,88), lo cual sugiere que se debe evaluar y hacer un recambio en las guías para esta población. Así también, la variabilidad en la prescripción del antibiótico, refuerza la idea que a pesar de existir múltiples guías en la literatura, no hay un consenso claro entre los médicos para definir un régimen de antibioticoterapia empírica inicial (10). De los estudios incluidos en el metaanálisis, la tasa de falla terapéutica se presentó dentro de un rango entre el 12% al 24%. En un estudio de cohorte retrospectivo, la presencia de fiebre reportada por el paciente no tuvo diferencia significativa en la frecuencia de admisión, comparado con el que denegó historia de fiebre(30,4% vs 29,0%), sin embargo, la fiebre documentada en el servicio de emergencias, con temperatura mayor a 100,4 grados fahrenheit, si fueron admitidos con mayor frecuencia a la unidad de observación(45,2% vs 28,2% respectivamente) (19). La localización en mano de la lesión, ha demostrado ser un factor que aumenta el riesgo de admisión en distintos estudios. 113 pacientes en total con infección localizada en la mano (30%), versus 24(6,4%) localizado en el torso, versus 49(13%) localizado en cabeza, demostró esta asociación (19). Así también, la infección en mano purulenta tuvo 2,3 veces más de riesgo de fallar en la terapia inicial (18). Está claro, que factores de riesgo predictores de falla terapéutica han sido demostrados en la literatura, y esto ayuda a la mejor toma de decisiones en la estrategia de manejo inicial que se le brinda al paciente. A pesar de esto, basados en este metaanálisis, no podemos afirmar que entre las variables analizadas, hubo alguna con poder estadístico significativo.

11. Conclusión:

Las Infecciones de Piel y Tejidos Blandos son de las patologías que más requieren del uso de las unidades de observación en los servicios de emergencias, así como falla terapéutica a la antibioticoterapia empírica utilizada. Con el meta análisis realizado, no se logró encontrar una variable con poder estadístico significativo, que le de un valor predictor independiente positivo para presentar la asociación entre la variable y falla terapéutica.

Bibliografía

1. Dennis L. Stevens, Alan L. Bisno, Henry F. Chambers, E. Dale Everett, Patchen Dellinger, Ellie J. C. Goldstein, Sherwood L. Gorbach, Jan V. Hirschmann,^{3,4} Edward L. Kaplan, Jose G. Montoya, Y James C. Wade, Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections, *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:1373–406.
2. Fredrick M. Abrahamian, DO, FACEP, David A. Talan, MD, FACEP, FAAEM, FIDSA, Gregory J. Moran, MD, FACEP, FAAEM; Management of Skin and Soft-Tissue Infections in the Emergency Department; *Infectious Disease Clinics of North América* 22 (2008) 89–116.
3. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *New England Journal Medicine* 2006;355(7):666–74.
4. Wong CH et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, micro-biology, and determinants of mortality. *Journal Bone Joint Surgical America* 2003;85-A (8):1454–60.
5. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, et al. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Annals Surgery* 1995;221(5):558–65.
6. Tayal VS, Hasan N, Norton HJ, et al. The effect of soft-tissue ultrasound on the management of cellulitis in the emergency department. *Academic Emergency Medicine* 2006;13(4):384–8.
7. Miller LG, Quan C, Shay A, et al. A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* skin infection. *Clinics Infectious Diseases* 2007;44(4):483–92.
8. Deresinski S et al. Vancomycin and *Staphylococcus aureus* antibiotic enters obsolescence. *Clinics Infectious Disease* 2007;44(12):1543–8.
9. Kathryn A. Volz MD, Louisa Canham MD, Emily Kaplan MD, Leon D. Sanchez MD, MPH, Nathan I. Shapiro MD, MPH, Shamai A. Grossman MD; Identifying Patients with Cellulitis who are likely to require inpatient admission after a stay in an ED observation unit. *American Journal of Emergency Medicine* (2013) 31, 360–364.
10. Frederick A. Lopez, MD, Serge Lartchenko, MD; Skin and Soft Tissue Infections; *Infectious Disease Clinics North América* 20 (2006) 759–772.
11. Sabbaj A, et al. Soft tissue infections and emergency department disposition:

- predicting the need for inpatient admission. *Academy Emergency Med* 2009;16:1290-7.
12. Cabello J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. P.5-8.
 13. Haran et al.: Deviating from IDSA treatment guidelines for non-purulent skin infections increases the risk of treatment failure in emergency department patients: Cambridge University Press: 2018.
 14. Peterson et al.; Predictors of Failure of Empiric Outpatient Antibiotic Therapy in Emergency Department Patients with Uncomplicated Cellulitis; *Academic Emergency Medicine*; 2014.
 15. Abetz et al.: Skin and soft tissue infection management failure in the emergency department observation unit: a systematic review; *Emergency Medicine Journal*; 2016.
 16. Black et al.; Evaluation of Skin and Soft Tissue Infection Outcomes and Admission Decisions in Emergency Department Patients; *Hindawi Emergency medicine Journal*; 2018.
 17. Cieri et al.; Identification of risk factors for failure in patients with skin and soft tissue infections; *American Journal of Emergency Medicine*; 2018.
 18. Haran et al.; Elderly patients are at increased risk for treatment failure in outpatient management of purulent skin infections; *The American Journal of Emergency Medicine*; 2016.
 19. Volz et al.; Identifying patients with cellulitis who are likely to require inpatient admission after stay in an ED observation unit; *The American Journal of Emergency Medicine*; 2013.
 20. Yadav et al.; Predictors of Oral Antibiotic Treatment Failure for Non-Purulent Skin and Soft Tissue Infections in the Emergency Department; *Emergency Medicine Research*; 2018.
 21. Gregory Compton, Bacterial Skin and Soft Tissue Infections in adults; *Clinical Geriatric Medicine* 29 (2013) 443–459
 22. Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, et al. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29(6):1483–8
 23. Eric J. Kuncir, MD, MS, Areti Tillou, MD, Charles R. St. Hill, BS, Patrizio Petrone, MD, Brian Kimbrell, MD, Juan A. Asensio, MD; Necrotizing soft-tissue infections; *Emergency Medicine Clinics North America* 21 (2003) 1075–1087

24. Lee MC, Rios AM, Aten MF, et al. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 2004;23(2):123–7.
25. Squire BT, Fox JC, Anderson C. ABCESS: applied bedside sonography for convenient evaluation of superficial soft tissue infections. *Academic Emergency Medicine* 2005;12(7):601–6.
26. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. *The Sanford Guide to antimicrobial therapy*. 37th edition. Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy, Inc; 2007.
27. Donald C Vinh, John M Embil; Rapidly progressive soft tissue infections; *Infection The Lancet*, Volume 5 August 2005, 501-513.
28. Qaali A. Hussein, MD, Daniel A. Anaya, MD; Necrotizing Soft Tissue Infections, *Critical Care Clinics* 29 (2013) 795–806.
29. Praveen K. Mullangi, MD, Nancy Misri Khardori, MD, PhD; Necrotizing Soft Tissue Infections. *Medicine Clinics North America* 96 (2012) 1193–1202
30. C. Buddy Creech, MD, MPH, Duha N. Al-Zubeidi, MD, Stephanie A. Fritz, MD, MSCI; Prevention of Recurrent Staphylococcal Skin Infections; *Infectious Diseases Clinics North America* 29 (2015) 429–464.
31. Christopher J. Wong, MD, Dennis L. Stevens, PhD, MD; Serious Group A Streptococcal Infections; *Medical Clinics North America* 97 (2013) 721–736.
32. Dennis L. Stevens et al.; Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections; *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:1373–406.