

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Infecciones de piel y partes blandas en pacientes hospitalizados: factores epidemiológicos, microbiológicos, clínicos y pronósticos

Manuel Raya-Cruz^{a,*}, Ignacio Ferullo^a, María Arrizabalaga-Asenjo^a, Antonio Nadal-Nadal^b, María Paz Díaz-Antolín^c, Margarita Garau-Colom^c y Antonio Payeras-Cifre^a

^a Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^c Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de diciembre de 2012

Aceptado el 4 de marzo de 2013

On-line el 16 de mayo de 2013

Palabras clave:

Infecciones de piel y partes blandas

Pacientes hospitalizados

Prevalencia

Staphylococcus aureus resistente a la metilicina

Tratamiento

Pronóstico

R E S U M E N

Introducción: Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) son un motivo de consulta bastante frecuente en los servicios hospitalarios, y los casos que se complican requieren hospitalización. Sin embargo, hay escasos estudios en nuestro ámbito en los que se describan estas infecciones.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de los episodios con diagnóstico de foliculitis, celulitis, erisipela, abscesos, hidrosadenitis, forúnculo, impétigo, fascitis, mionecrosis y gangrena de Fournier extraídos de la base de datos de codificación diagnóstica del Servicio de Archivos y Documentación Clínica del Hospital Son Llàtzer desde enero de 2002 a noviembre de 2011.

Resultados: Se estudiaron 996 episodios en 841 pacientes hospitalizados con algún diagnóstico de IPPB. La entidad diagnosticada con mayor frecuencia fue la celulitis/erisipela (66,7%); el origen de la IPPB era comunitario (77%) y la mayoría de pacientes presentaban comorbilidades, sobre todo diabetes (33%) e insuficiencia cardíaca (17,7%). El microorganismo aislado más frecuentemente fue *S. aureus* (35,1%), presentaban resistencia a la metilicina (SARM) 19 casos (12,9%), siendo la mayoría de los casos resistentes a SARM (84,2%) de origen nosocomial o asociado a cuidados. El tratamiento empírico se realizó con más frecuencia en monoterapia con aminopenicilinas con inhibidores de betalactamasas (35,5%). Los nuevos fármacos para grampositivos (linezolid, daptomicina y tigeciclina) se utilizaron más frecuentemente en pacientes con comorbilidades que presentaron más complicaciones ($p < 0,001$) y mayor riesgo de mortalidad ($p = 0,001$). Durante el ingreso fallecieron el 10,9% de los pacientes, pero solamente en el 2,7% la mortalidad se relacionó con la IPPB.

Conclusiones: Las IPPB que se atienden con más frecuencia en pacientes hospitalizados son sobre todo celulitis/erisipela, la mayoría de ellas adquiridas en la comunidad. La infección por SARM se relaciona principalmente con la asistencia sanitaria. El uso de los nuevos antibióticos frente a grampositivos fue bastante limitado.

© 2012 Elsevier España, S.L. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Skin and soft-tissue infections in hospitalized patients: Epidemiology, microbiological, clinical and prognostic factors

A B S T R A C T

Introduction: Skin and soft-tissue infections (SSTIs) are a frequent cause of consultation in emergency services, and complicated cases require hospitalization. However there are few data in our setting about the clinical characteristics of these infections.

Material and methods: A retrospective review of hospital admitted patients with a diagnosis of folliculitis, cellulitis, erysipelas, abscesses, hidradenitis, furuncle, impetigo, fasciitis and Fournier's gangrene. Cases were extracted from the data base of diagnostic codes of the Archive and Clinical Documentation Department of Son Llàtzer Hospital from January 2002 to November 2011.

Results: We studied 996 episodes in 841 hospitalized patients with any diagnosis of SSTIs. Cellulitis/erysipelas (66.7%) was the most frequently diagnosed condition, with 77% of all SSTIs being community acquired, and the majority of patients had comorbidities, mainly diabetes (33%) and heart failure

Keywords:

Skin and soft tissue infections

Hospitalized patients

Prevalence

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Treatment

Prognosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuelraya@hotmail.com (M. Raya-Cruz).

(17.7%). The most frequent isolated microorganism was *S. aureus* (35.1%), in 19 (12.9%) cases with methicillin-resistance (MRSA), 84.2% of them were nosocomial or health care acquired. Monotherapy with aminopenicillin with clavulanic acid was the empiric treatment most frequently used (35.5%). New antibiotics for Gram-positive cocci (linezolid, daptomycin, and tigecycline) were used in patients with comorbidities that presented more complications ($P < .001$) and more risk of mortality ($P = .001$). During admission 10.9% of patients died, but only in 2.7% of them mortality was related to the SSTIs.

Conclusions: SSTIs attended most frequently in hospitalized patients are mainly cellulitis/erysipela, the majority community acquired. MRSA infections are mainly health care related. Use of new antibiotic for Gram-positive cocci was limited.

© 2012 Elsevier España, S.L. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) abarcan un amplio espectro de cuadros clínicos con pronóstico variable, afectando desde las capas superficiales de la piel hasta la fascia y el músculo, y constituyendo un frecuente motivo de consulta en el ámbito tanto ambulatorio como hospitalario¹. Los casos de infecciones complicadas requieren hospitalización en la mayoría de ocasiones²⁻⁴.

Las IPPB complicadas se asocian a una importante morbilidad, escasa mortalidad y alto coste sanitario¹. Afectan principalmente a pacientes con enfermedades de base predisponentes, especialmente aquellos que precisan cuidados ambulatorios continuos, hospitalizaciones a domicilio o ingresos hospitalarios frecuentes o prolongados².

El aislamiento microbiológico más frecuente en las IPPB es *Staphylococcus aureus*, sobre todo en las infecciones superficiales³. Cabe destacar un incremento progresivo de la incidencia de infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) en los últimos años, no solo en las IPPB relacionadas con la asistencia sanitaria sino también en las de origen comunitario⁵. En España la incidencia de SARM se sitúa en torno al 22,03%⁶.

El tratamiento de las IPPB requiere un abordaje multidisciplinar que incluya tratamiento antibiótico y, en los casos en los que sea necesario, cirugía, ya que reduce la mortalidad de manera considerable, desde un 38% a un 4,2%⁷. En los últimos años el aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina ligado a la evidencia en algunos estudios de una mayor mortalidad en las infecciones causadas por cepas de SARM con CMI a vancomicina >1 mg/l, así como la aparición de cepas con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA) o el fenómeno de tolerancia han limitado el uso de glucopéptidos para el tratamiento de las infecciones por SARM⁸⁻¹². Ello ha propiciado la aprobación de determinados antibióticos activos frente a grampositivos, como el linezolid, la tigeciclina y la daptomicina, para el tratamiento de las IPPB.

Son pocos los estudios publicados, y en menor medida en nuestro medio, con series extensas de casos que valoren de forma conjunta la epidemiología, la microbiología, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de estas infecciones, tanto de las adquiridas en la comunidad como de las nosocomiales^{1-4,13,14}.

El objetivo de este trabajo fue valorar en nuestro entorno las características epidemiológicas, microbiológicas, clínicas y el pronóstico de los pacientes con IPPB que precisaron ingreso hospitalario, determinar la frecuencia y las características de las infecciones por *S. aureus*, y finalmente analizar los criterios para la utilización de los nuevos fármacos frente a grampositivos (linezolid, tigeciclina y daptomicina), así como la evolución de los pacientes que recibieron dichos antibióticos.

Material y métodos

Ámbito

El estudio se realizó en el Hospital Son Llàtzer, hospital comunitario con 450 camas que da cobertura a un área de 250.000 habitantes de la isla de Mallorca.

Diseño, criterios de inclusión y exclusión

Se realizó un estudio de serie de casos con información retrospectiva, de enero de 2002 a noviembre de 2011, de todos los pacientes mayores de 15 años con diagnóstico primario o secundario de IPPB que precisaron hospitalización de al menos 24 h. Los episodios de IPPB se obtuvieron de la base de datos de codificación diagnóstica del Servicio de Archivos y Documentación Clínica del hospital.

Se consideró IPPB cuando en la historia clínica se reflejaba la presencia en la exploración física de signos o síntomas de inflamación local junto con alteraciones analíticas de inflamación sistémica (leucocitosis con neutrofilia, elevación de la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, fibrinógeno o procalcitonina, etc.), pruebas de imagen (radiología simple, ecografía, tomografía computarizada o resonancia nuclear magnética), cultivos positivos del foco o hemocultivos en los casos en que se realizó alguna de estas exploraciones complementarias.

Se excluyeron del estudio las infecciones de herida quirúrgica, la afectación cutánea o de tejido celular subcutáneo secundaria a infección de prótesis articulares, las úlceras por decúbito superficiales sin signos de celulitis o afectación de tejidos profundos, y los quistes pilonidales.

Variables recogidas

- Datos demográficos: edad, sexo y país de origen.
- Fecha y servicio de ingreso.
- Origen de la infección (comunitario, nosocomial o asociada a cuidados sanitarios). Se consideró una infección como nosocomial cuando se diagnosticó a partir de las 72 h de un ingreso por cualquier otro motivo, sin evidencia de IPPB en el momento de la admisión. Se definió como asociada a cuidados sanitarios siempre que se cumpliera alguna de las siguientes circunstancias: ingreso hospitalario en los 3 meses previos, cuidados de enfermería en domicilio, atención en centros de hemodiálisis u hospital de día, ingreso en residencia de ancianos o haber recibido antibioterapia en los últimos 30 días. Los episodios de IPPB que no cumplieran cualquiera de estos criterios se definieron como adquiridos en la comunidad¹⁵.
- Características clínicas: tipo de infección y localización de la misma. Se incluyeron las siguientes entidades: celulitis, foliculitis, impétigo, erisipela, forúnculo, hidrosadenitis, abscesos subcutáneos, fascitis, mionecrosis y gangrena de Fournier. Se recogieron además antecedentes de hábitos tóxicos y comorbilidades asociadas, según clasificación de Charlson¹⁶.
- Información microbiológica: se obtuvieron muestras del foco cutáneo mediante torunda, biopsia o aspirado por jeringa, que fueron inoculados en agar sangre, agar chocolate, agar MacConkey, agar sangre colistina-ácido nalidíxico, agar Schaedler +5% de sangre de cordero y en caldo tioglicolato, así como hemocultivos en los casos en que se consideró necesario. Cuando la infección fue causada por más de un patógeno se clasificó como flora mixta. Se recogieron los datos de sensibilidad de los aislamientos

microbiológicos mediante el sistema de microdilución automático VITEK 2 (BioMérieux).

- Datos sobre el tratamiento: se valoró el tratamiento antibiótico administrado según el criterio individual del clínico responsable al ingreso, antes de conocer los resultados microbiológicos, así como también si se produjeron cambios de tratamiento y los motivos del mismo (en función del resultado de microbiología, mala evolución clínica, alergia, toxicidad u otra causa). Se recogió información sobre la utilización de linezolid, tigeciclina y daptomicina, registrando el motivo por el cual se incluyó alguno de estos antibióticos. Además se obtuvo información sobre la necesidad de tratamiento quirúrgico.
- Complicaciones: criterios de sepsis grave, shock séptico, necesidad de intubación orotraqueal (IOT), presencia de metástasis a distancia, endocarditis y amputación del miembro afectado.
- Además, la mortalidad global y la mortalidad relacionada con la infección durante la hospitalización, que se consideró como relacionada con la IPPB a criterio de los investigadores, siempre que se pudiera establecer una relación directa entre la IPPB y el fallecimiento, y no hubiera otra causa que lo justificara.

Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo de toda la población mediante el cálculo de frecuencias de cada una de las variables cualitativas, así como la media, la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico para las variables cuantitativas. A continuación se realizó un análisis univariable utilizando para las variables cualitativas la prueba de Chi-cuadrado (aplicando el test de Fisher en los casos que fuera preciso), así como el correspondiente riesgo mediante el cálculo de las odds ratio con su intervalo de confianza al 95%. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la *t* de Student. El nivel de significación estadístico se estableció en 0,05 (en todos los contrastes de hipótesis, la hipótesis nula de la no diferencia se rechazó con un error tipo I o error alfa de menos de 0,05).

Para el almacenamiento y el análisis de las variables se creó una base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows.

Aspectos legales y éticos

El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del mismo hospital y se garantizó la confidencialidad de los datos recogidos.

Resultados

Características epidemiológicas y clínicas

Se estudiaron 996 episodios en 841 pacientes. Del total de episodios, 583 (58,5%) se produjeron en varones y 413 (41,5%) en mujeres, siendo la mediana de edad de 62 (rango intercuartílico: 15–97) años. Un total de 903 (90,7%) casos se observaron en pacientes autóctonos, seguido de individuos de origen alemán en 23 (2,3%) ocasiones, y siendo los 70 (7%) pacientes restantes de otros orígenes diversos. La unidad de hospitalización en la que se concentraron principalmente los ingresos fue en medicina interna, con 542 (54,4%) episodios, seguida del área de cirugía general, con 223 (22,4%); traumatología, con 65 (6,5%), y la unidad de cuidados intensivos (UCI), con 10 (1%). El resto de hospitalizados se repartió entre los demás servicios del área médica (neumología, unidad de corta estancia, oncología y hematología), con 129 (12,9%) episodios, y el resto en áreas quirúrgicas (ORL y urología), con 27 (2,7%) (tabla 1).

Tabla 1
Características epidemiológicas y comorbilidades

Variable	Frecuencia (%) n = 996
Sexo	
Varón	583 (58,5)
Mujer	413 (41,5)
Origen	
Autóctono	903 (90,7)
Extranjero	93 (9,3)
Unidad de ingreso	
Medicina Interna	542 (54,4)
Cirugía General	223 (22,4)
Traumatología	65 (6,5)
UCI	10 (1)
Resto área médica	129 (12,9)
Otras áreas quirúrgicas	27 (2,7)
Origen de la infección	
Comunitario	767 (77)
Asociado a cuidados	146 (14,7)
Nosocomial	83 (8,3)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	328 (33)
Insuficiencia cardíaca crónica	176 (17,7)
Hepatopatía crónica	162 (16,2)
Neoplasias sólidas	103 (10,3)
UDVP	101 (10,1)
Enfermedad renal crónica	76 (7,7)
Enfermedad arterial periférica	73 (7,4)
Neoplasia hematológica	37 (3,7)
VIH con criterios sida	33 (3,3)
Conectivopatía	16 (1,6)

Las comorbilidades descritas en la tabla representan el porcentaje de patologías sobre el total de episodios, ya que había pacientes que presentaban más de una comorbilidad

La distribución de los episodios por año fue uniforme, con un ligero repunte en 2009 (fig. 1).

El origen de las infecciones se consideró comunitario en 767 (77%) casos, asociado a cuidados en 146 (14,7%) y nosocomial en 83 (8,3%) casos (tabla 1).

Las entidades más diagnosticadas fueron celulitis/erisipela, que constituyeron un total de 664 (66,7%) episodios, seguidas de abscesos subcutáneos, con 231 (23,2%). El resto de entidades se resumen en la tabla 2.

Las comorbilidades más frecuentes que presentaron los pacientes con IPPB fueron: diabetes mellitus con o sin complicaciones en 328 (33%) ocasiones —en 63 (6,3%) episodios la IPPB se relacionó con un pie diabético—, seguida de insuficiencia cardíaca crónica en 176 (17,7%) casos, presencia de neoplasias sólidas en 103 (10,3%) pacientes, infección por VIH con o sin criterios de sida en 81 (8,1%) casos —de los cuales 57 (70,4%) eran usuarios de droga por vía parenteral (UDVP) activos—, enfermedad renal crónica en 76 (7,6%) e isquemia crónica de miembros inferiores en 73 (7,4%) casos. Se

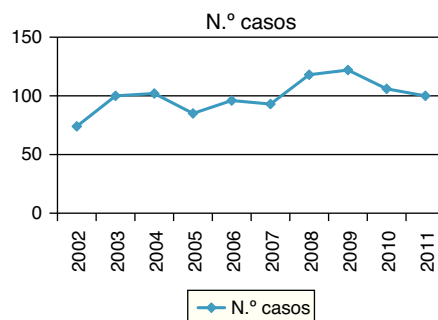


Figura 1. Frecuencia anual de ingresos por IPPB.

Tabla 2
Diagnóstico clínico

Diagnóstico	Frecuencia (%) n = 996
Celulitis/erisipela	664 (66,7)
Abscesos subcutáneos	231 (23,2)
Hidrosadenitis	38 (3,8)
Fascitis y mionecrosis	25 (2,5)
Gangrena de Fournier	13 (1,3)
Foliculitis	10 (1)
Forúnculo	8 (0,8)
Impétigo	7 (0,7)

recogió el antecedente de consumo de alcohol en 155 (15,6%) casos (tabla 1).

En 478 (48%) episodios se recogió el antecedente de haber recibido antibioterapia previa por cualquier motivo en los últimos 6 meses, principalmente aminopenicilinas con inhibidores de beta-lactamasas en 199 (41,6%) ocasiones.

Las infecciones se localizaron mayoritariamente en las extremidades inferiores en 606 (60,8%) casos y en las superiores en 162 (16,3%), seguidas de genitales y glúteos en 113 (11,3%), abdomen en 47 (4,7%), cabeza/cuello en 47 (4,7%) casos cada uno, y tórax en 21 (2,1%) casos.

Identificación microbiológica

Se obtuvieron muestras del foco cutáneo para estudio microbiológico en 415 (41,7%) episodios, con aislamiento de al menos un germen en 356 (85,8%) casos. Se extrajeron hemocultivos en 476 (47,8%) ocasiones, siendo positivos 106 (22,3%).

En 419 (42,1%) IPPB se obtuvo al menos un aislamiento microbiológico, en 310 (74%) ocasiones se obtuvo mediante cultivo del foco cutáneo, en 59 (14,1%) casos de hemocultivos, a través de otras muestras como del cultivo de líquido articular en 2 casos (0,5%) y de líquido peritoneal en un caso (0,2%), tratándose en este último caso de un paciente con una fascitis inguinal y glútea que presentó como complicación secundaria una descompensación edemo-ascítica. En 15 (3,6%) pacientes se aislaron gérmenes diferentes en los cultivos realizados y en 32 (7,6%) casos se aisló el mismo germen en hemocultivos y cultivo del foco. En 577 (57,9%) no se pudo aislar el germen causante.

El germen aislado más frecuente fue *S. aureus* en 147 (35,1%) ocasiones, de los cuales 19 (12,9%) eran SARM. Los datos de los aislamientos microbiológicos se resumen en la tabla 3.

Complicaciones y pronóstico

En 152 casos (15,3%) se evidenció algún tipo de complicación: sepsis grave en 95 (9,6%), 9 (0,9%) pacientes presentaron metástasis sépticas a distancia y 4 (0,4%) desarrollaron una endocarditis.

Se detectaron 39 (3,9%) casos de shock séptico, en los que se identificó como microorganismo más frecuente *S. aureus* en 8 (20,5%) casos, de los cuales 2 (25%) eran SARM, seguido de *E. coli* u otras enterobacterias 7 (17,9%), flora mixta 6 (15,4%), *S. pyogenes* 5 (12,8%), *SCN 2* (5,1%), en un caso *Pseudomonas aeruginosa* (2,6%), en un caso *Clostridium perfringens* (2,6%) y en 9 (23,1%) ocasiones no se recogieron cultivos o, si se realizaron, fueron negativos.

Durante el ingreso fallecieron 109 (10,9%) pacientes, y en 27 (2,7%) se consideró que había relación directa con la infección.

Las complicaciones y factores de riesgo relacionados con la mortalidad por IPPB se resumen en las tablas 4 y 5.

Los pacientes que adquirieron la IPPB en el ámbito comunitario tenían menor probabilidad de muerte relacionada, si se comparan con los que presentaron infección de origen nosocomial (14 [51,8%] vs 5 [18,5%], $p=0,014$) o infecciones asociadas a cuidados (14 [51,8%] vs 8 [29,6%], $p=0,008$).

Tabla 3
Aislamiento microbiológico

Aislamiento microbiológico	Cultivo foco (%) n = 415	Hemocultivo (%) n = 476
<i>S. aureus</i>	135 (32,5)	25 (5,3)
<i>E. coli</i> u otras enterobacterias	58 (14)	10 (2,1)
Flora mixta	56 (13,5)	3 (0,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30 (7,2)	5 (1,1)
<i>S. pyogenes</i>	20 (4,8)	19 (4)
<i>Estafilococos coagulasa negativo</i>	11 (2,7)	24 (5)
<i>Clostridium perfringens</i>	1 (0,2)	-
<i>Aeromonas hydrophila</i>	-	2 (0,4)
Otros	45 (10,8)	17 (3,6)
<i>Streptococcus</i> grupo anginosus	13 (28,9)	2 (11,8)
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	9 (20,1)	2 (11,8)
Otros <i>Streptococcus</i> beta-hemolíticos	10 (22,2)	8 (47)
Microorganismos anaerobios	5 (11,1)	3 (17,6)
<i>Enterococcus</i> spp.	2 (4,4)	1 (5,9)
BGN no fermentadores	2 (4,4)	1 (5,9)
Hongos levaduriformes	2 (4,4)	-
<i>Pasteurella multocida</i>	2 (4,4)	-
Negativo	59 (14,2)	370 (77,7)

BGN: bacilos gramnegativos.

Se muestran los cultivos positivos según el método de recogida de forma independiente, por lo que puede haber casos con el mismo microorganismo aislado en el foco y en los hemocultivos.

Se realizó desbridamiento quirúrgico en 323 (32,4%) episodios, siendo precisa la amputación de la extremidad en 29 (2,9%) ocasiones.

Los pacientes a los que se realizó desbridamiento quirúrgico presentaron menor número de complicaciones en relación a los que el tratamiento se limitó a antibioterapia (60 [39,5%] vs 92 [60,5%], $p=0,046$), así como menor número de amputaciones (23 [79,3%] vs 6 [20,7%], $p<0,001$).

Los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico en monoterapia en relación con los que recibieron politerapia presentaron menor frecuencia de muerte relacionada (13 [1,3%] vs 14 [1,4%], $p=0,002$) y menos complicaciones como sepsis grave (43 [4,4%] vs 51 [5,3%], $p<0,001$), shock séptico (13 [1,3%] vs 26 [2,7%], $p<0,001$) e IOT (5 [0,5%] vs 16 [1,6%], $p<0,001$).

Tratamiento antibiótico

En prácticamente todos los episodios se instauró tratamiento antibiótico empírico. En 971 (97,5%) se emplearon un total de 1.236 pautas de antibióticos diferentes: 739 (76,1%) en monoterapia, 197 (20,3%) pautas de 2 fármacos y 34 (3,5%) de 3 o más fármacos. Los antibióticos más utilizados fueron las aminopenicilinas con inhibidores de betalactamasas (principalmente amoxicilina-ácido clavulánico) en 439 (35,5%) ocasiones, cloxacilina en 100 (8,1%) casos, otros betalactámicos en 277 (22,4%), quinolonas en 169 (13,7%), clindamicina en 88 (7,1%), aminoglucósidos en 44 (3,5%), glucopéptidos en 43 (3,5%), linezolid en 18 (1,4%) y otros antibióticos en 52 (4,2%). Solamente en 6 casos no se pudo identificar el antibiótico utilizado (0,5%), por no especificarse en la historia clínica.

Se modificó el tratamiento en 278 (27,9%) casos, siendo el motivo principal el resultado del antibiograma en 129 (46,4%), seguido de mala evolución clínica en 38 (13,7%) y alergia o toxicidad en 17 (6,1%). En 94 (33,8%) ocasiones se modificó por otro criterio médico, entre los que destaca el desescalamiento en 30 (32%). En los casos en que se modificó el tratamiento antibiótico se utilizaron 390 pautas de antibioterapia, siendo la más frecuente la monoterapia en 186 (66,9%) episodios, seguida de una pauta antibiótica de 2 fármacos en 75 ocasiones (27%) y 3 o más fármacos en 16 (5,8%). Un solo caso (0,7%) no precisó antibioterapia, ya que presentó mejoría solo con desbridamiento quirúrgico.

Tabla 4
Complicaciones más frecuentes en pacientes cuyo fallecimiento está relacionado con la IPPB en comparación con el resto de la serie a estudio

Variable	Fallecimiento relacionado, frecuencia (%) n = 27	Resto de la serie, frecuencia (%) n = 969	p
Sepsis grave	23 (85,2)	72 (7,4)	< 0,001
Shock	22 (81,5)	17 (1,7)	< 0,001
IOT	8 (29,6)	13 (1,3)	< 0,001
Amputación	3 (11,1)	26 (2,7)	0,01
Metástasis sépticas	–	9 (0,9)	NS
Endocarditis	–	4 (0,4)	NS

Las complicaciones descritas en la tabla representan el porcentaje sobre el total de episodios, ya que había pacientes que presentaban más de una complicación.

Tabla 5
Comorbilidades en pacientes cuyo fallecimiento está relacionado con la IPPB en comparación con el resto de la serie a estudio

Comorbilidad	Fallecimiento relacionado, frecuencia (%) n = 27	Resto de la serie, frecuencia (%) n = 969	p
Antibióterapia previa	19 (70,4)	414 (42,7)	0,002
Origen de la infección asociado a cuidados	13 (48,1)	216 (22,3)	< 0,001
Diabetes mellitus	12 (44,4)	152 (15,7)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca crónica	11 (40,7)	165 (17)	0,001
Hepatopatía crónica	8 (29,6)	88 (9,1)	< 0,001
Neoplasias sólidas	5 (18,5)	66 (6,8)	0,02
Enfermedad arterial periférica	5 (18,5)	68 (7)	0,024
Neoplasias hematológicas	3 (11,1)	20 (2,1)	0,002
Enfermedad renal crónica	4 (14,8)	72 (7,4)	NS
UDVP	2 (7,4)	99 (10,2)	NS
VIH con criterios de sida	1 (3,7)	32 (3,3)	NS
Conectivopatía	–	16 (1,6)	NS
Necesidad de cambio de tratamiento	14 (51,8)	264 (27,2)	0,005

Las comorbilidades descritas en la tabla representan el porcentaje de patologías sobre el total de episodios, ya que había pacientes que presentaban más de una comorbilidad.

Los antibióticos más frecuentemente elegidos para el tratamiento dirigido fueron las quinolonas en 83 (21,3%) episodios, seguido de aminopenicilinas con inhibidores de betalactamasas en 71 (18,5%), cloxacilina en 39 (10%), otros betalactámicos en 80 (20,5%), clindamicina en 38 (9,7%), glucopéptidos en 16 (4,1%), aminoglucósidos en 13 (3,3%) y otros antibióticos en 49 (12,6%) casos.

En 25 (2,5%) pacientes no se instauró tratamiento antibiótico al ingreso de forma empírica, y posteriormente en 3 (12%) casos se pautó antibióterapia debido a mala evolución clínica y en 16 (64%) se optó por realizar como tratamiento de elección desbridamiento quirúrgico. En 6 (24%) casos no se instauró ningún tratamiento dirigido a la IPPB, o si este se realizó, no se pudo identificar en la historia clínica.

Utilización de linezolid, tigeciclina y daptomicina

Se utilizó alguno de los nuevos fármacos frente a grampositivos en 18 (51,4%) celulitis/erisipela, 9 (25,7%) fascitis/mionecrosis, 4 (11,4%) abscesos, 2 (5,7%) casos de gangrena de Fournier, un caso de foliculitis (2,9%) y otro caso de hidrosadenitis (2,9%). El fármaco más usado fue el linezolid en 24 (68,5%) ocasiones, seguido de la tigeciclina en 9 (25,7%) y la daptomicina en 2 (5,7%). En la [figura 2](#) se observa un aumento progresivo del uso de estos antibióticos desde el año 2004. De los 35 casos en los que se utilizaron estos nuevos fármacos, solamente en 5 (14,3%) fue de forma dirigida según los resultados de microbiología; en los 30 restantes (85,7%) se utilizaron de forma empírica, siendo el motivo principal para su utilización la mala evolución y/o complicaciones en 12 (40%) episodios, alergia/toxicidad en 2 casos (6,7%), y otros criterios médicos no especificados en 16 (53,3%).

El origen de las infecciones en las que se utilizó alguno de estos antibióticos se repartió de la siguiente manera: asociadas a cuidados en 10 (28,6%) ocasiones, nosocomial en 8 (22,8%) y comunitario en 17 (48,5%). La mayoría de estos pacientes (24 [68,6%] vs 11 [31,4%], $p = 0,003$) habían recibido antibióterapia previa en los últimos 6 meses, sobre todo quinolonas en 10 (41,6%) ocasiones,

seguido de aminopenicilinas con asociación a inhibidores de betalactamasas en 9 (37,5%), y otros betalactámicos en 5 (20,8%).

Las comorbilidades y complicaciones más frecuentes, así como la mortalidad entre los pacientes que recibieron alguno de estos antibióticos, se exponen en la [tabla 6](#).

El linezolid y la tigeciclina fueron utilizados como monoterapia en 4 (11,4%) ocasiones, y asociados a otro antibiótico en los 31 (88,6%) casos restantes.

De quienes recibieron alguno de los nuevos fármacos se realizó cultivo del foco en 21 pacientes (60%), obteniendo resultados positivos en 19 (90,4%), predominando la flora mixta en 5 de ellos (26,3%), *E. coli* u otras enterobacterias en 4 (21%), *S. aureus* en 4 (21%) —de los cuales solo un caso era SARM—, *S. pyogenes* en 3 (15,8%) y otros gérmenes en 3 (15,8%) episodios. El diagnóstico microbiológico se obtuvo mediante hemocultivos en 5 (14,3%) ocasiones, de otras muestras en una ocasión (2,8%), y en 10 (28,6%) episodios no se pudo aislar el germen causante.

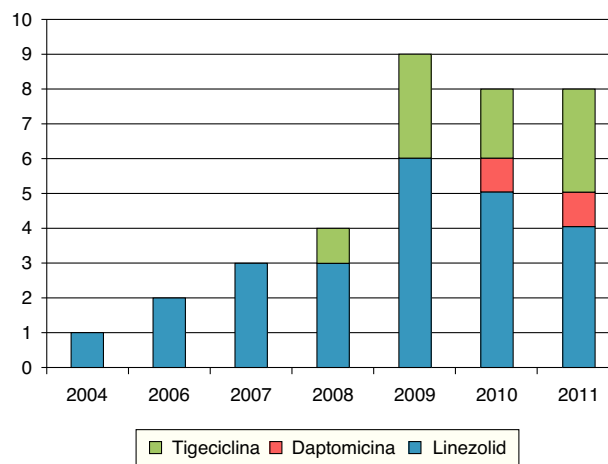
**Figura 2.** Uso de nuevos fármacos frente a grampositivos a lo largo del estudio.

Tabla 6

Comorbilidades, complicaciones y mortalidad en los pacientes que recibieron nuevos fármacos en comparación con los casos que recibieron otro tratamiento (farmacológico y/o quirúrgico)

Variable	Nuevos fármacos, frecuencia (%) n = 35	Otro tratamiento, frecuencia (%) n = 961	p
<i>Comorbilidades</i>			
Diabetes mellitus	12 (34,3)	152 (15,8)	0,004
Hepatopatía crónica	10 (28,5)	86 (8,9)	< 0,001
Neoplasia hematológica	8 (22,8)	29 (3)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	6 (17,1)	70 (7,3)	0,031
Insuficiencia cardíaca crónica	6 (17,1)	170 (17,7)	NS
UDVP	5 (11,4)	97 (10,1)	NS
Enfermedad arterial periférica	4 (11,4)	69 (7,2)	NS
Neoplasias sólidas	4 (11,4)	67 (7)	NS
VIH con criterios de sida	2 (5,7)	31 (3,2)	NS
Conectivopatía	1 (2,8)	15 (1,6)	NS
<i>Complicaciones</i>			
Sepsis grave	20 (57,1)	75 (7,8)	< 0,001
Shock	14 (40)	25 (2,6)	< 0,001
IOT	10 (28,6)	11 (1,1)	< 0,001
Amputación	3 (8,6)	26 (2,7)	0,049
Endocarditis	1 (2,8)	3 (0,3)	0,022
Metástasis sépticas	1 (2,8)	8 (0,8)	NS
<i>Mortalidad</i>			
Global	9 (25,7)	100 (10,4)	0,006
Relacionada	6 (17,1)	21 (2,2)	< 0,001

Las comorbilidades descritas en la tabla representan el porcentaje de patologías sobre el total de episodios, ya que había pacientes que presentaban más de una comorbilidad.

En 5 (14,3%) pacientes se produjo bacteriemia, encontrando el mismo germen en las muestras de sangre y del cultivo del foco.

Características epidemiológicas, clínicas y pronóstico de las infecciones por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

Las 19 IPPB con aislamientos positivos para SARM se observaron en su mayoría en varones, 13 (68,4%) con una mediana de edad de 55 años (rango intercuartílico: 31-85) y de origen autóctono 17 (89,5%), siendo las entidades más frecuentes: 7 (36,8%) abscesos, 7 (36,8%) celulitis, 4 (21,1%) fascitis y un caso (5,3%) de foliculitis. Se localizaron en extremidades inferiores 8 (42,1%), incluyendo 2 casos de pie diabético, 5 (26,3%) afectaban el glúteo y las 6 (31,6%) restantes en otras localizaciones. Los aislamientos de SARM se obtuvieron mediante cultivo del foco en 17 (89,5%) casos y de hemocultivos en 2 ocasiones (10,5%), en los cuales no se realizó cultivo del foco por parte del clínico responsable.

En 10 (52,6%) episodios de las infecciones por SARM el origen se consideró nosocomial, en 6 (31,6%) asociado a cuidados y solo en 3 (15,8%) de ellos no se pudo establecer una relación con la asistencia sanitaria, por lo que se consideraron comunitarios.

Las comorbilidades y complicaciones que más se asociaron a la infección por SARM en comparación con la serie *general* se describen en la [tabla 7](#).

Los pacientes con aislamientos de SARM requirieron con mayor frecuencia desbridamiento quirúrgico en comparación con la serie general (9 [47,4%] vs 322 [32,3%] casos), aunque las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas. Solamente uno de los pacientes falleció en relación con la IPPB.

Discusión

Descripción clínica

Se presenta una serie retrospectiva de 996 episodios en 841 pacientes con IPPB que precisaron ingreso hospitalario. Son pocas las series disponibles en la literatura con un número de

episodios de IPPB tan elevado, sin considerar las relacionadas con prótesis articulares o secundarias a procesos quirúrgicos^{1,2}.

Las IPPB son una causa frecuente de hospitalización, tal como se puede observar en nuestra serie, donde se han objetivado aproximadamente 100 ingresos/año durante los 9 años de seguimiento, con una distribución del número de casos muy similar durante todos los años, en discrepancia con la serie de Hersh et al.³, en la que se observa una tendencia al aumento de casos en los últimos años.

La entidad más frecuentemente diagnosticada fue celulitis/erisipela, de forma similar a como se describe en estudios previos¹⁻⁴, seguida por los abscesos.

Es reseñable que las comorbilidades más prevalentes en este tipo de infecciones son la insuficiencia cardíaca crónica, la isquemia arterial crónica de miembros inferiores o la diabetes con complicaciones vasculares, que se caracterizan por afectar la circulación arterial o venosa de las extremidades inferiores, siendo esta la localización más frecuente de la IPPB^{17,18}. Dichas comorbilidades son factores de riesgo independientes para la producción de estas infecciones, ya que fisiopatológicamente se producen una serie de alteraciones tales como afectación del drenaje linfático¹⁹, estasis venosa por incompetencia valvular y extravasación de leucocitos²⁰, isquemia crónica²¹ o aumento de la permeabilidad capilar que conllevan una inflamación crónica y, por lo tanto, mayor facilidad para la alteración de la integridad cutánea y la aparición de infecciones locales²⁰.

Asimismo, se ha podido evidenciar un aumento de las complicaciones derivadas de las IPPB en los pacientes que presentaban patología de base grave como neoplasias con metástasis, enfermedad hepática con complicaciones y los que adquirieron la infección tanto en el ámbito hospitalario como en situaciones que requirieron contacto con el entorno ambulatorio²².

En el 41,5% de los episodios se realizó cultivo del foco cutáneo, con aislamiento de al menos un germen en el 85,9% de los casos. Debemos destacar que en la práctica totalidad de celulitis con ulceración cutánea los cultivos se obtuvieron tras realizar un frotis superficial con torunda, práctica muy frecuente en el ámbito asistencial por la facilidad con la que se realizan estos estudios semicuantitativos²³. En el caso de los abscesos, incluso en aquellos en los que el médico responsable identificó como aspirado de

Tabla 7
Comorbilidades y complicaciones del aislamiento microbiológico SARM comparado con el resto de la serie a estudio

Variables	SARM, frecuencia (%) n = 19	Resto de la serie, frecuencia (%) n = 977	p
<i>Comorbilidades</i>			
Enfermedad arterial periférica	4 (21,1)	69 (1,3)	0,02
VIH con criterios de sida	3 (15,8)	30 (3,1)	0,002
Diabetes mellitus	9 (47,4)	323 (33,1)	NS
Hepatopatía crónica	6 (31,6)	155 (15,9)	NS
UDVP	2 (10,5)	174 (17,8)	NS
Insuficiencia cardíaca crónica	3 (15,8)	98 (10)	NS
Enfermedad renal crónica	3 (15,8)	73 (7,5)	NS
Conectivopatía	–	16 (1,6)	NS
Neoplasias sólidas	–	103 (10,5)	NS
Neoplasias hematológica	–	38 (3,9)	NS
<i>Complicaciones</i>			
Sepsis grave	5 (26,3)	90 (9,2)	0,012
IOT	2 (10,5)	19 (1,9)	0,01
Endocarditis	1 (4,8)	3 (0,3)	0,001
Shock	2 (10,5)	37 (3,8)	NS
Metástasis sépticas	–	9 (0,9)	NS
Amputación	–	29 (2,9)	NS
<i>Mortalidad</i>			
Global	6 (31,6)	103 (10,5)	0,004
Relacionada	1 (5,3)	26 (2,7)	NS

Las comorbilidades y complicaciones descritas en la tabla representan el porcentaje sobre el total de episodios, ya que había pacientes que presentaban más de una comorbilidad y/o complicación.

pus, la naturaleza del estudio no permite descartar que se tratara realmente de aspirados recogidos en condiciones de esterilidad o frotis del exudado purulento una vez drenado este. A pesar de no poder descartar que algunos aislamientos no fueran realmente colonizaciones superficiales, cualquier microorganismo presente en la profundidad de la herida es muy probable que también esté localizado en la superficie^{24,25}. Se extrajeron hemocultivos en 476 episodios, destacando un elevado porcentaje de bacteriemias (22%), siendo los cocos grampositivos los aislamientos más frecuentes en hemocultivos, coincidiendo con lo publicado previamente en la literatura médica²⁶.

Desde el punto de vista de los aislamientos microbiológicos, *S. aureus* fue el microorganismo más prevalente, siendo la adquisición comunitaria la más frecuente. En el caso de las infecciones por SARM, la mayoría fueron adquiridas en el ámbito sanitario, y solamente en 3 casos no se pudo establecer una relación clara del paciente con el ámbito sanitario, aunque por la naturaleza retrospectiva del estudio no se puede descartar completamente. A diferencia de lo descrito en otros estudios, en nuestro medio el SARM no parece ser un problema en las IPPB adquiridas en el ámbito extrahospitalario, teniendo ello repercusión a la hora de decidir el tratamiento empírico de los pacientes^{5,6}.

El tratamiento antibiótico empírico se realizó en el 76,1% de los episodios con monoterapia, a pesar de tratarse de una población con una comorbilidad importante y que en algunas guías de tratamiento antibiótico se recomienda la utilización de terapia combinada con al menos 2 fármacos en pacientes de similares características a los incluidos en nuestra serie²⁷⁻³⁰. Se observó un aumento de mortalidad en el grupo de pacientes tratados con pautas de 2 o más antibióticos, ya que eran pacientes con mayor comorbilidad y criterios de gravedad al ingreso.

En nuestro centro la utilización de linezolid, tigeciclina o daptomicina en tratamiento combinado en la mayoría de las ocasiones fue muy limitada, aunque es cierto que ha ido en aumento de forma progresiva desde que se aprobó su utilización para este tipo de infecciones en 2001 para el linezolid³¹ y a partir del 2006 para la daptomicina³² y la tigeciclina³³. Su utilización fue principalmente como tratamiento empírico en pacientes con comorbilidad importante, infecciones graves o que requirieron un manejo terapéutico más agresivo³⁴. De la misma forma, estos pacientes presentaron

una mortalidad más elevada con respecto a la serie general, probablemente debido a un sesgo de selección.

La necesidad de un abordaje multidisciplinar (médico/quirúrgico) de estas infecciones se evidencia en que el 32,3% de los episodios precisaron desbridamiento quirúrgico. Se ha descrito que cuando este se realiza de una forma precoz se asocia a una reducción en la presencia de las complicaciones, coincidiendo con los resultados obtenidos en nuestra serie⁹.

El 47,4% de los pacientes con aislamiento de SARM precisaron desbridamiento, en su mayoría por celulitis o abscesos, aunque ninguno de ellos precisó amputación del miembro afectado como complicación.

La mortalidad relacionada con la infección fue del 2,7%, y en los pacientes que tuvieron contacto con el ámbito sanitario del 6%, de los cuales el 59% habían recibido antibioterapia en los 6 meses previos al ingreso. Algunas comorbilidades como insuficiencia cardíaca, neoplasias activas, arteriopatía periférica, nefropatía y hepatopatía crónica se relacionaron con más probabilidad de desenlace fatal. En estos casos se podría especular que la IPPB viene a ser un episodio final dentro del curso natural de su patología de base, tal como sucede con otras infecciones como las neumonías, y que probablemente un manejo general más agresivo, tanto desde el punto de vista médico (ingresos en la UCI, fármacos vasoactivos, intubación o tratamientos antibióticos de última generación) como quirúrgico (desbridamiento o amputación) probablemente no mejoraría el pronóstico de forma sustancial.

Como limitaciones a nuestro trabajo debemos destacar que se trata de una serie retrospectiva de un solo hospital donde los casos han sido extraídos de la base de datos de codificación diagnóstica del hospital. Aunque se puedan cuestionar la validez y la fiabilidad del sistema de registro de casos (infradiagnóstico), debemos destacar que para minimizar este efecto se han valorado todos los diagnósticos de IPPB, tanto si figuraban como diagnóstico principal o como diagnóstico secundario. Además han intervenido diferentes especialistas y, por tanto, con criterios diagnósticos y terapéuticos variables. Durante el seguimiento de los pacientes no podemos descartar que algunos se hayan podido perder o hayan sido atendidos en otros centros tras el alta, aunque el número estimado de dichos casos creemos que es mínimo, dada la sectorización de pacientes en nuestra ciudad, que cuenta solamente con 2 hospitales públicos. Sin embargo, es una serie extensa, con un seguimiento de casi 10 años,

que aporta información bastante orientativa del tipo de IPPB que se atienden en el ámbito hospitalario y de cuál ha sido el uso de los nuevos fármacos frente a grampositivos en la práctica asistencial diaria.

Como conclusiones podemos destacar que las IPPB que se atienden con más frecuencia en nuestro medio son la celulitis/erisipela, siendo la mayoría de ellas adquiridas en la comunidad. La frecuencia de infecciones por SARM es baja, y principalmente se relaciona con la asistencia sanitaria.

La presencia de comorbilidades se relacionó con el desarrollo de complicaciones y también con mayor mortalidad relacionada con la infección.

El uso de los nuevos antibióticos frente a grampositivos (linezolid, daptomicina y tigeciclina) ha sido bastante restringido, reservándose sobre todo para pacientes con comorbilidad y episodios más graves.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lipsky BA, Weigelt JA, Gupta V, Killian A, Peng MM. Skin, soft tissue, bone, and joint infections in hospitalized patients: Epidemiology and microbiological, clinical, and economic outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:1290–8.
- Zervos MJ, Freeman K, Vo L, Haque N, Pokharna H, Raut M, et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2012;50:238–45.
- Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Arch Intern Med*. 2008;168:1585–91.
- Lipsky BA, Moran GJ, Napolitano LM, Vo L, Nicholson S, Kim M. A prospective, multicenter, observational study of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients: Clinical characteristics, medical treatment, and outcomes. *BMC Infect Dis*. 2012;12:227.
- Forcade NA, Parchman ML, Jorgensen JH, Du LC, Nyren NR, Treviño LB, et al. Prevalence, severity, and treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) skin and soft tissue infections in 10 medical clinics in Texas: A South Texas Ambulatory Research Network (STARNet) study. *J Am Board Fam Med*. 2011;24:543–50.
- Casado-Verrier B, Gómez-Fernández C, Paño-Pardo JR, Gómez-Gil R, Mingorance-Cruz J, Moreno-Alonso de Celada R, et al. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in Madrid: Prevalence study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:300–6.
- Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, McDonald JC. Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: A retrospective study. *Am J Surg*. 1998;64:397–400.
- Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:193–200.
- Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD. Inhibitory and bactericidal activities of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected from 1985 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1735–8.
- Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering Jr RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2398–402.
- Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2004;38:521–8.
- Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001–05. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:788–94.
- Perelló-Alzamora MR, Santos-Duran JC, Sánchez-Barba M, Cañueto J, Marcos M, Unamuno P. Clinical and epidemiological characteristics of adult patients hospitalized for erysipelas and cellulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2147–52.
- Carratalà J, Rosón B, Fernández-Sabé N, Shaw E, del Río O, Rivera A, et al. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:151–7.
- Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19:173–84.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Karppelein M, Siljander T, Vuopio-Varkila J, Kere J, Huhtala H, Vuento R, et al. Factors predisposing to acute and recurrent bacterial non-necrotizing cellulitis in hospitalized patients: A prospective case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:729–34.
- Koutkia P, Mylonakis E, Boyce J. Cellulitis: Evaluation of possible predisposing factors in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;34:325–7.
- Angeli V, Randolph GJ. Inflammation, lymphatic function, and dendritic cell migration. *Lymphat Res Biol*. 2006;4:217–28.
- Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med*. 2006;355:488–98.
- Michiels C, Arnould T, Remacle J. Hypoxia-induced activation of endothelial cells as a possible cause of venous diseases: Hypothesis. *Angiology*. 1993;44:639–46.
- McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, Lahr BD, Martinez J, Mirzoyev SA, et al. A predictive model of recurrent lower extremity cellulitis in a population-based cohort. *Arch Intern Med*. 2007;167:709–15.
- Vindenes H, Bjercknes R. Microbial colonization of large wounds. *Burns*. 1995;21:575–9.
- Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:244–69.
- Burillo A, Moreno A, Salas C. Microbiological diagnosis of infections of the skin and soft tissues. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:579–86.
- Kofteridis DP, Valachis A, Koutsounaki E, Maraki S, Mavrogeni E, Economidou FN, et al. Skin and soft tissue infections in patients with solid tumours. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:804518.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2012. p. 499–501.
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GE, Chambers HF, Saag MS. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 42th ed Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2006. p. 31–5.
- Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:579–86.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1373–406.
- Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2000;30:146–51.
- White B, Seaton RA. Complicated skin and soft tissue infections: Literature review of evidence for and experience with daptomycin. *Infect Drug Resist*. 2011;4:115–27.
- Curcio D. Skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Role of tigecycline. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1468–9.
- Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: Value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res*. 2010;15:554–63.