

Suplemento

José Mensa¹
 Alex Soriano¹
 Pedro Linares²
 José Barberán³
 Miguel Montejo⁴
 Miguel Salavert⁵
 Luis Alvarez-Rocha²
 Emilio Maseda⁶
 Alfonso Moreno⁷
 Juan Pasquau⁸
 Joaquín Gómez⁹
 Jorge Parra¹⁰
 Javier Candel¹¹
 José Ramón Azanza¹²
 José Elías García¹³
 Francesc Marco¹
 Dolores Soy¹
 Santiago Grau¹⁴
 Javier Arias¹¹
 Jesús Fortún¹⁵
 Cesar Aristides de Alarcón¹⁶
 Juan Picazo¹¹
 Sociedad Española de
 Quimioterapia (SEQ)
 Sociedad Española de
 Medicina Interna (SEMI)
 GTIPO-Sociedad Española
 de Anestesiología y
 Reanimación

Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*

¹Hospital Clinic, Barcelona
²Complejo Hospitalario de La Coruña
³Hospital Universitario Montepíncipe, Madrid
⁴Hospital de Cruces, Bilbao
⁵Hospital La Fe, Valencia
⁶Hospital La Paz, Madrid
⁷Hospital Central de Asturias, Oviedo
⁸Hospital Virgen de Las Nieves, Granada
⁹Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia
¹⁰Hospital Clínico San Cecilio, Granada
¹¹Hospital Clínico San Carlos, Madrid
¹²Clinica Universitaria de Navarra, Pamplona
¹³Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca
¹⁴Hospital Del Mar, Barcelona
¹⁵Hospital Ramón y Cajal, Madrid
¹⁶Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Supl. 1):1-84

Dra. C. Figueras UPIIP
 Juliol 2016

Infección por SA: Características

- Colonización piel/mucosas: invasión- infección- reinfección- extensión al entorno
- Producción toxinas
- Infección órganos y tejidos: supuración, necrosis tisular, trombosis vascular y bacteriemia
- Gran capacidad de originar metástasis hematógenas
- Crecimiento en citoplasma celular y formación biofilms: bacteriemia persistente/infección crónica/ quiescencia con reactivación posterior (meses, años)
- Densidad población bacteriana en el foco elevada: R AB en monoterapia

Infección por SA: Tratamiento

En el tratamiento de toda infección por *S. aureus* debe considerarse siempre, y en primer lugar:

- Drenaje de cualquier colección supurada: absceso, empiema, artritis
- Desbridamiento del tejido necrótico: celulitis, fascitis
- Retirada del material extraño: catéter, derivación ventricular, material protésico y de osteosíntesis



- Reducir la carga bacteriana
- Disminuir el riesgo de desarrollo de resistencia
- Acortar la duración del tratamiento antibiótico

Infección por SA: Tratamiento AB

- Inicio precoz del tratamiento AB: Fc pronóstico importante (+en infección grave)
- Si criterios de sepsis grave o carga bacteriana elevada:
 - Inicio tratamiento AB con dosis que alcancen la concentración sérica óptima desde la primera administración.
 - Pautas de tratamiento empírico con actividad también frente SARM, si éste es prevalente en el medio
- La elección AB no debe basarse sólo en la sensibilidad y la localización de la infección

SA: Tratamiento AB

La actividad AB determinada in vitro mediante la CMI (actividad intrínseca), no se corresponde necesariamente con la capacidad del AB para:

- Evitar la producción de toxinas
- Eliminar la población bacteriana intracelular
- Eliminar la población en el seno de biofilms
- Eliminar la colonización fosas nasales
- Evitar la selección de mutantes R

Tratamiento AB: Aspectos a valorar

- a) **Aspectos microbiológicos**: actividad intrínseca (CMI), tolerancia, actividad en diferentes condiciones de pH, anaerobiosis, efecto inóculo, crecimiento intracelular o en biofilms, efecto sobre producción de toxinas, mecanismos R, concentración que previene la selección de mutantes R, R heterogénea y sinergia/antagonismo de asociaciones AB
- b) **Pk/pD** : dosis/vías/formas administración (intermitente o continua), farmacodinamia asociada a eficacia óptima y efectos secundarios.
- c) **Experiencia clínica publicada** : estudios retrospectivos y ensayos prospectivos, aleatorizados realizados en fase III, que permitieron la comercialización de los nuevos AB frente a SARM.

SA: Sensibilidad a AB Betalactámicos

- Cepas sensibles a Penicilina: solo 10%. Tienen una CMI a penicilina $\leq 0,06$ mg/L
- Cepas productoras de betalactamasas (A, B, C y D) que inactivan la penicilina (90%): En estas cepas, los betalactámicos con $>$ actividad intrínseca son:
 - Penicilinas penicilinasas R: meticilina, nafcilina y penicilinas isoxazólicas
 - Asociaciones de penicilina+inhibidor de betalactamasas
 - Cefalosporinas (especialmente las de 1ª generación)
 - Carbapenems.

SA: Sensibilidad a AB Betalactámicos

- Las betalactamasas de *S. aureus* (A,B,C,D) suelen ser de origen plasmídico.
- Meticilina y nafcilina son los betalactámicos más resistentes a la hidrólisis por betalactamasas , seguidas por cloxacilina, cefuroxima, ceftriaxona, cefalotina, cefalexina y en último lugar cefazolina
- La densidad de población bacteriana elevada ($\geq 10^7-8$ UFC/mL) o efecto inóculo, influye negativamente en la actividad de la mayoría de betalactámicos: La CMI aumenta ligeramente y la actividad bactericida se enlentece, porque el microorganismo evoluciona hacia un estadio de crecimiento estacionario en el que la tasa de multiplicación decrece, disminuyendo la expresión de las PBP

SASM: Tratamiento con AB betalactámicos

- Se consideran sensibles a oxacilina (SASM) las cepas de *S. aureus* con $\text{CMI} \leq 2 \text{ mg/L}$ y resistentes a partir de una $\text{CMI} \geq 4 \text{ mg/L}$.
- En SASM, los valores de CMI₉₀ de betalactámicos son los siguientes:
 - cloxacilina: 0,5 mg/L
 - amoxicilina-clavulánico : 1 mg/L
 - piperacilina-tazobactam: 2 mg/L
 - cefazolina y cefuroxima: 2 mg/L
 - cefotaxima, ceftriaxona, cefepime: 4 mg/L
 - ceftazidima: 8 mg/L
 - ceftazidima: 16 mg/L.
 - cefadroxilo, cefalexina y cefaclor: 4 mg/L
 - cefixima y ceftibuteno: 32 mg/L.
 - imipenem: 0,03 mg/L
 - doripenem: 0,06 mg/L
 - meropenem y ertapenem: 0,12 mg/L
- Los betalactámicos con $\text{CMI} \geq 4 \text{ mg/L}$ son inadecuados para el tratamiento de infecciones por SA

SASM: Tratamiento con AB betalactámicos

- La actividad de todas las cefalosporinas es < a la de las penicilinas penicilinasas-R: títulos de poder bactericida del suero sensiblemente inferiores
- No es aconsejable el uso de cefazolina o amoxicilina-clavulánico para el tratamiento de una infección grave, especialmente si carga bacteriana elevada, disponiendo de otras alternativas terapéuticas (cloxacilina, daptomicina, linezolid).
- Según la actividad intrínseca, la R a la hidrólisis por betalactamasas, la experiencia clínica publicada y la disponibilidad en España de los distintos betalactámicos, **en el tratamiento de una infección de gravedad moderada o alta por SASM, hay que considerar en primer lugar, el empleo de cloxacilina iv.**

SASM: Tratamiento con AB betalactámicos

- Los betalactámicos alcanzan su máxima actividad bactericida a concentraciones en torno a 4-5 veces el valor de la CMI.
- La eficacia del tratamiento se relaciona con el tiempo que la concentración de antibiótico libre (no unido a proteínas) permanece por encima de la CMI ($fT > CMI$) entre dos dosis consecutivas.
- **Existen infecciones por SA en que resulta indispensable obtener concentraciones AB en suero 4-5 veces > CMI durante el 100% del intervalo entre dosis:**
 - Infecciones con elevada población bacteriana con parte de ella en fase de crecimiento estacionario: endocarditis, neumonía, OM
 - Infecciones en pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos
 - Infecciones del SNC
 - Infecciones con criterios de sepsis grave

SASM: Tratamiento con betalactámicos

- A concentraciones subinhibitorias, las penicilinas estables frente a betalactamasas pueden inducir la síntesis bacteriana de toxinas: TSST-1, enterotoxina B23 y leucocidina de Panton-Valentine (LPV). La baja concentración AB en áreas mal perfundidas/tejido necrótico, puede incrementar la producción de LPV: fascitis o neumonía necrosante
- La asociación de **betalactámico + aminoglucósido** suele resultar sinérgica frente a SASM en términos de reducción de la CMI del betalactámico, incremento de la velocidad de eliminación bacteriana o disminución del efecto inóculo

SASM: Tratamiento con AB betalactámicos

En bacteriemia/infección grave por SASM, la respuesta al tratamiento con betalactámicos es peor (+ complicaciones y > mortalidad) cuando la **CMI de vancomicina es >1 mg/L**.



Se recomienda Cloxacilina asociada a daptomicina, fosfomicina o aminoglucósido, según la sensibilidad de la cepa, la localización de la infección y el riesgo de toxicidad renal.

SAMS: Situaciones en las que se recomienda biterapia

- Infecciones con variantes de colonia pequeña (biofilms, material protésico): **Cloxacilina+ Rifampicina**
- Infecciones por cepas tolerantes a la meticilina: **Cloxacilina + Gentamicina**
- Infecciones por cepas con CMI a vancomicina $\geq$ 1: **Cloxacilina+Gentamicina**
- Infecciones con población elevada (colecciones no/mal drenadas, tejidos necróticos – fascitis, neumonía, OM, EI-): **Cloxacilina+Gentamicina**
- Producción de toxinas: **Cloxacilina + clindamicina**
- Neumonía por cepas productoras de LPV: **Cloxacilina + clindamicina o Linezolid+Clindamicina** (Morgan MS. *Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. Int J Antimicrob Agents 2007;30:289-96.*

- Tratamiento **EMPÍRICO INICIAL** de la infección **GRAVE** en espera de conocer la sensibilidad a meticilina y la CMI de vancomicina: **Cloxacilina+Daptomicina o Linezolid**

SARM, BORSA, SA M-tolerante, SA-SCV

- La causa de **RM** es la adquisición del gen *mecA*, que codifica la PBP2a. El gen *mecA* forma parte de un elemento genético móvil y transferible: casete cromosómico estafilocócico (SCCmec). La RM es cruzada para todos los betalactámicos.
SARM puede recuperar en parte la S en medio ácido
- **Heteroresistencia a meticilina**: solo un bajo % de la población bacteriana es R
- Algunas cepas de SA presentan disminución sensibilidad a oxacilina (CMI 2-8 mg/L) y no poseen el gen *mecA* (sensibles a cefoxitina): **BORSA** (borderline oxacillin-resistant *S. aureus*). La resistencia puede deberse a la hiperproducción de betalactamasas o a cambios de las PBP
- Se han observado cepas de **SA tolerantes a la meticilina** por déficit de enzimas autolíticos de la pared bacteriana: responden mejor a la asociación de **cloxacilina + gentamicina**
- **SA-SCV**: Las variantes de colonia pequeña (SCV) suelen ser menos sensibles a los betalactámicos, especialmente cuando crecen en el medio intracelular: Responden mejor a la asociación **cloxacilina + rifampicina**

SARM: Asociaciones AB

- Betalactámico + vancomicina : se han descrito casos de disminución de sensibilidad a vancomicina e incluso la desaparición de vancomicina del medio, permitiendo de nuevo el crecimiento de la cepa de SARM
- Betalactámico + vancomicina: antagónica frente a cepas de SA con R intermedia a vancomicina (VISA)
- Betalactámico + fosfomicina, cicloserina o daptomicina: sinérgicas o aditivas frente a SARM.
- In vitro, la exposición de cepas de SARM a imipenem puede seleccionar mutantes con sensibilidad reducida a vancomicina
- Oxacilina + vancomicina: sinérgica frente a cepas de SARM R a vancomicina por presencia del gen vanA (en un estudio, la CIM de vancomicina, en presencia de oxacilina, pasó de >256 mg/L a <1 mg/L)

SARM: Clindamicina

- Tasa de resistencia de SARM a clindamicina en España: 15%.
- CMI₉₀: 0,25 mg/L.
- Actividad **bacteriostática** y efecto postantibiótico.
- El **paso a LCR es <3%** incluso con las meninges inflamadas
- **Bloquea la síntesis de exotoxinas**: el trat de infecciones por cepas toxicogénicas debe incluir clindamicina
- **En las cepas eritromicina-R y clindamicina-S debe descartarse la existencia de R inducible.** En caso de infección por una cepa con R inducible, si la carga bacteriana es $>10^6$ UFC/mL el tratamiento con clindamicina puede seleccionar mutantes con R constitutiva.
- Clindamicina es una opción terapéutica en la infección de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, producidas por SARM (o por SASM en pacientes alérgicos a los betalactámicos), siempre que se haya descartado la existencia de resistencia inducible.
- Clindamicina +/- Rifampicina es una opción terapéutica junto a Linezolid, de la OM por SARM, con o sin material protésico

SARM: CTX

- Actividad frente > 95% cepas de SA incluyendo SARM :CMI₉₀ de trimetoprim: $\leq 0,5$ mg/L
- Tasa R > en aislados procedentes de pacientes que reciben profilaxis con CTX
- M. acción: **bactericida, bloqueando producción de timidina**, necesaria para la síntesis de folato.
- La infección por SA genera timidina a partir del ADN libre y puede antagonizar el efecto de CTX. **Las zonas necróticas /supuración contienen timidina que hace ineficaz al CTX**
- El fenotipo SCV de SA (infecc crónicas, recurrentes) dependiente de timidina es CTX-R
- **Buena difusión a LCR: 20-50% de la sérica** para los dos componentes
- 80% de trimetoprim y 20% de sulfametoxazol se eliminan por la orina sin modificar.
- Concentración en bilis similar a la sérica.
- EF. adversos: GI, hipersensibilidad, Stevens-Johnson, toxicidad renal, citopenias por bloqueo de folato (> si fenitoína)
- La concentración que previene la selección de mutantes R es $8-16 > \text{CMI}$.
- Exposición prolongada a CTX puede originar el fenotipo de SA variante de colonia pequeña, dependiente de timidina, que es CTX-R
- Opción terapéutica en infección de piel/partes blandas por SARM
- Opción terapéutica de la bacteriemia por SARM
- Opción terapéutica +/-Rifampicina en OM con material portesico, por SARM

SARM: Daptomicina I

- Lipopéptido con CMI₉₀ de SA: 0,5 mg/L (SARM y SASM)
- Actividad bactericida: en presencia de Ca y a concentraciones 8-16 >CMI: lisis población bacteriana en fase de crecimiento logarítmico en <2h
- No presenta fenómeno de tolerancia
- SARM vancomicina-I (VISA): < sensibilidad a daptomicina
- Cepas vancomicina-R (gen vanA): sensibilidad a daptomicina
- Cepas hetero-VISA: < sensibilidad a daptomicina o hetero-R variable (15-62%)
- Cepas SARM vancomicina-S (CMI de 1,5-2 mg/L): Sensibilidad a daptomicina
- Cepas SARM tolerantes: sensibilidad a daptomicina
- Desarrollo R a daptomicina puede acompañarse de aumento de S a cloxacilina
- Actividad bactericida frente SCV en medio extracelular. Las colonias de crecimiento intracelular son poco S a daptomicina. La asociación con rifampicina mejora la S
- Actividad bactericida en líquido de diálisis peritoneal (vanco, cefazolina, teicoplanina y ceftobiprole son bacteriostáticos en este medio)
- Actividad en biofilms (SASM y SARM): sola/asociada a claritro, rifampicina o linezolid con actividad >vancomicina, teicoplanina, linezolid y tigeciclina. In vitro, el sellado de catéteres infectados por SARM, con 5 mg/mL de daptomicina con heparina y una solución de CO₃Ca, eliminó biofilm de la luz del catéter en 72 horas

SARM: Daptomicina II

- Presenta una difusión a LCR del 11,9%
- Daptomicina se une al surfactante pulmonar con >avidez que a la membrana citoplasmática de la bacteria: **no debe usarse en infección pulmonar**
- **Ef. Adversos: elevación de CK/miopatía.** Si CK>1000: suspender trat
- El 80% de la dosis se elimina con la orina (50% en forma activa).
- No interfiere con la actividad de las distintas isoformas del CYP₄₅₀
- Es el **tratamiento de elección de la bacteriemia por SARM** (o SASM en el paciente con alergia a betalactámicos), primaria o asociada a un catéter.
- Es el **tratamiento de elección de la endocarditis por SARM**, sola o asociada a otros antimicrobianos (10 mg/kg/día)
- En sepsis grave, se debe **considerar daptomicina + cloxacilina, cuando:**
 - CMI vancomicina >1 mg/L (E-test),
 - se quiere evitar el empleo de gentamicina por el riesgo de toxicidad renal
 - la infección cursa con criterios de sepsis grave
 - la bacteriemia se prolonga >5-7 días.

SARM: Daptomicina III

- Daptomicina+Rifampicina: 1ª opción terapéutica de la infección por SARM o SASM sobre prótesis articular o material de osteosíntesis.
- Daptomicina +/- clindamicina o linezolid: en infección grave de piel y partes blandas +/- bacteriemia por SARM (o SASM en el paciente con alergia a betalactámicos)
- Debe incrementarse dosis inicial y mantenimiento(adulto: 10mg/kg/día) en:
 - infección con criterios de sepsis grave
 - infección con carga bacteriana elevada (endocarditis, osteomielitis)
- El catéter vascular infectado por SA debe retirarse. Si no es posible la retirada inmediata, debería procederse al sellado. Daptomicina, diluida en lactato de Ringer, se incluye entre las pautas de primera elección de sellado.

Fosfomicina I

- Actividad frente al 95% SA (SASM y SARM).
- Sensibilidad para SA: CMI ≤ 32 mg/L. CMI₉₀: 16-32 mg/L
- Bactericida, tiempo-dependiente, tb en anaerobiosis (abscesos, biofilms)
- CMB similar a CMI o 1-2 diluciones >: no tolerancia.
- Mec. acción: Inhibe síntesis del peptidoglucano bacteriano. Paso al interior celular requiere G6P que no existe en LCR: escasa actividad
- Difusión en LCR: 15% del pico sérico y 25% si meninges inflamadas
- Rápida difusión intersticial y eliminación 95% por orina
- Ef. Adversos: hipopotasemia si dosis IV altas y rápidas por alto contenido Na
- Dosis altas si: meningitis, endoftalmitis o colección supurada no drenada o con drenaje incompleto,).
- R cromosómica infrecuente en SA: desarrollo R durante el tratamiento improbable si dosis de fosfomicina adecuada a la CMI

Fosfomicina II

- No monoterapia en infección por SA, especialmente si CMI >1 mg/L.
- Asociaciones con otros AB sinérgicas o aditivas frente SA (crecimiento planctónico y sésil). Se recomiendan en:
 - Infecciones en áreas de difusión AB limitada: LCR, globo ocular, abscesos
 - Endocarditis izq e infecciones con criterios de sepsis grave, por SARM
 - Infección de gravedad moderada o alta por SARM con S en el límite alto: CMI vancomicina :2 mg/L, daptomicina : 1 mg/L o linezolid :4 mg/L ,
 - infección de gravedad moderada o alta producida por SASM con CMI de vancomicina >1 mg/L.

Linezolid I

- **Actividad bacteriostática** frente a SASM y SARM. CMI₉₀: 2 mg/L
- < actividad en biofilms y colonias fenotipo SCV
- Disminuye la producción de LPV y otros fc de virulencia, enterotoxinas A y B, autolisinas y hemolisinas alfa y beta y super-antígenos
- **Biodisponibilidad cercana al 100%**
- Difunde bien barreras hematoencefálica (70-80%) y hematorretiniana
- 30% de la dosis se elimina por la orina en forma de fármaco activo
- En hemodiálisis o hemodiafiltración no es necesario variar la dosis
- MTZ sérica recomendada por variabilidad interindividual amplia
- Eficacia óptima: fT > CMI del 85% y ABC_{24h}/CMI de 100 mg.h/L . Se consigue con dosis habituales si CMI ≤ 2.
- Ef. Adversos: **acidosis láctica** por inhibición síntesis de proteínas mitocondriales del complejo IV y I, **mielodepresión** (anemia, plaquet), **neuropatía periférica** y **neuritis óptica** en trat prolongados
- Antagonismo si asociado a: fluorquinolonas, gentamicina y vancomicina
- Sinergia si asociado a: carbapenem, fosfomicina y daptomicina. Rifampicina puede disminuir la concentración sérica de linezolid

Linezolid II

- Infección tej. blandos:
 - SASM: linezolid=cloxa
 - SARM: linezolid>vancomicina
- **AB de elección en el tratamiento de neumonía, meningitis y endoftalmitis por SARM** (o por SASM si alergia anafiláctica a la penicilina)
- En OM con material protésico:
 - SASM (via oral): FQ+ Rifampicina o Linezolid +/- Rifampicina,
 - SARM: Linezolid +/- Rifampicina
- En SARM productor de LPV considerar: Linezolid+clindamicina
- Considerar aumento dosis (equivalente a 600 mg/8h en adulto) durante 24-48h en: meningitis, endoftalmitis y toda infección grave, en FQ, en grandes quemados y si filtrado glomerular ≥ 80 ml/min
- > eficacia en erradicación del estado de portador de SA (nasal y probablemente de cualquier otra localización) a las alcanzadas con otros antiestafilocócicos

Rifampicina I

- Actividad **bactericida**
 - SASM: CMI₉₀: 0,06 mg/L. SARM: CMI₉₀: ≤0,25 mg/L₆₃₇.
 - 99% de aislados de SASM y 96% de SARM sensibles a rifampicina
 - Actividad moderada frente poblaciones en fase de crecimiento estacionario, frente a bacterias intracelulares y frente a bacterias que crecen en biofilms
 - Actividad antimicrobiana concentración-dependiente: C_{max}/CMI, que se mantiene hasta valores de pH cercanos a 5 (pH del fagolisosoma)
 - Efecto postantibiótico prolongado
 - **Disminuye la producción de PVL** por cepas toxigénicas
 - Mecanismo+frecuente de R: mutaciones en el **gen rpoB**, que pueden:
 - aumentar R de SARM a vancomicina (hetero-VISA o VISA)
 - incrementar R a daptomicina
- 
- >persistencia de la bacteriemia por SA cuando se añade rifampicina al tratamiento con vancomicina y **peor pronóstico de la bacteriemia y la endocarditis por SARM en pacientes tratados con rifampicina +vancomicina**

Rifampicina II

- Potente inductor de los diferentes isoenzimas citocrómicos y/o de la glucoproteína-P : disminuye concentraciones (si se asocia) de: claritromicina, eritromicina, clindamicina, doxiciclina, linezolid, cloranfenicol, CTX y moxifloxacino.
- Efectos adversos: toxicidad hepática y reacciones de hipersensibilidad
- Debe **considerarse biterapia con rifampicina**, si la cepa es S y la infección cursa con:
 - biofilms sobre material protésico o secuestro óseo
 - crecimiento del microorganismo en el endotelio vascular (bacteriemia persistente o recidivante sin foco aparente).
- **No usar en inicio trat**: antagoniza mayoría AB (excepto daptomicina), y > riesgo R al inicio del tratamiento cuando carga bacteriana elevada.
- Rifampicina + vancomicina puede plantearse en el tratamiento de la neumonía o la meningitis por SARM
- Es recomendable no emplear dosis de rifampicina < al equivalente en adultos de 600 mg/12-24h.

Teicoplanina I

- Actividad **bactericida tiempo dependiente**, más lenta que la de vancomicina. En algunos estudios resultó bacteriostática y similar a la de linezolid.
- Eficacia clínica en SARM:
 - **en infecc de gravedad leve/moderada: valle óptimo >10 mg/L**
 - **en endocarditis o artritis: valle óptimo ≥ 20 mg/L.**
- CMI₉₀ frente a SASM y SARM: 1 mg/L
- Mecanismos R similares a vancomicina pero el desarrollo de R >con teicoplanina
- En SARM: - CMI₉₀ de teicoplanina y vancomicina :1 mg/L
 - CMB₉₀ de teicoplanina: 32 mg/L
 - CMB₉₀ de vancomicina:2 mg/L
- En SARM si CMI de teicoplanina por Etest >1,5 mg/L : peor respuesta clínica a teicoplanina y >mortalidad
- Un % variable de SARM, >al de vancomicina, presenta tolerancia.
- Las asociaciones: teicoplanina +aminoglucósido o + carbapenem son sinérgicas
- **No atraviesa barrera hematoencefálica.** Penetración ósea:12% - 48%
- El 80% de la dosis se elimina con la orina

Teicoplanina II

- Tiene <actividad intrínseca y <efecto bactericida que vancomicina
- Presenta > selección de mutantes R que vancomicina
- No debe utilizarse para trat endocarditis y SNC
- En caso de infección por una cepa de SARM con CMI >1,5 mg/L, es preferible no utilizar teicoplanina
- El tratamiento con teicoplanina debe iniciarse siempre con una dosis de carga
- Es el AB de elección para profilaxis de la infección por grampositivos en cirugía limpia con implantación de material protésico, especialmente en centros con alta incidencia de SARM.

Tetraciclinas

- Actividad **bacteriostática**, con efecto postantibiótico prolongado frente a SA
- Eficacia clínica: tiempo dependiente.
- CMI₉₀ frente a *SASM* y *SARM*: - *doxiciclina*: 1 mg/L
 - *minociclina*: 0,25 mg/L
 - *tigeciclina*: 0,25 mg/L
- Minociclina : - >actividad que tigeciclina frente a *SASM*
 - <actividad que tigeciclina frente a *SARM*
- Doxiciclina y minociclina VO: - biodisponibilidad 95%.
 - alternativas trat. VO infecc. leve/moderada piel/partes blandas por *SARM*
- Tigeciclina: - 60% eliminación biliar y 15% por orina como fármaco activo
 - **no atraviesa barrera hemato-encefálica**
 - Tigeciclina **reduce expresión fact.virulencia SA** (ej.: del gen *ica* involucrado en la formación de la biofilm)
 - alternativa tratamiento iv infección por *SARM* piel/partes blandas de gravedad moderada. Trat de elección infección polimicrobiana.

Vancomicina I

- Actividad **bactericida t-dependiente** (ABC_{24h}/CMI), + lenta que la de betalactám
- CMI frente a SA varía según metodología. Con microdilución: CMI₉₀: 1 mg/L
- La respuesta al tratamiento con vancomicina /cloxacilina *varía según CMI de vanco* : **una CMI de vancomicina de 2 mg/L supone > riesgo de fracaso del tratamiento con vancomicina de SARM, como de fracaso del tratamiento con cloxacilina en la infección por SASM.**
- Riesgo de fracaso tratamiento con vancomicina si CMI $\geq 1,5$ mg/L (por E-test)
- Resistencia: VISA y hetero-VISA
- Puede administrarse por vía intravítrea (1 mg) o intratecal (10 mg)
- Concentración media en pulmón: 30% del valor sérico/indetectable
- Dexametasona disminuye significativamente su difusión meníngea
- Difusión meníngea: 1-18%
- **Dosis:** - CMI de vancomicina ≤ 1 mg/L y función renal normal: 15-20 mg/kg cada 8-12 h para alcanzar un valle entre 15-20 mg/L. En infección grave: dosis de carga de 25-30 mg/kg, iv en 2 horas
- - CMI de vancomicina ≥ 2 mg/L : otra alternativa terapéutica

Vancomicina II

- Nefrotoxicidad :
 - valle ≥ 15 mg/L
 - coadministración otros fármacos nefrotóxicos
 - dosis ≥ 4 g día
 - duración > 7 días
 - creatinina basal $\geq 1,7$ mg/dL.
- Indicación terapéutica de la infección por SARM si:
 - a) CMI ≤ 1 mg/L o se desconoce la CMI pero es una infecc de gravedad leve/moderada
 - b) Infección no localizada en áreas de difusión limitada (SNC, humor vítreo, luz alveolar o bronquial), ni forma biofilms
 - c) FG ≥ 40 ml/min y no hay comedición nefrotóxica
 - d) MTZ posible para ajustar dosis al valor de la concentración valle deseada.
- Indicación de tratamiento empírico de una posible infecc por SARM si:
 - a) la infección no cursa con criterios de sepsis grave
 - b) el paciente no ha recibido vancomicina > 1 semana en los últimos 3 meses,
 - c) la prevalencia de cepas con CMI de vancomicina > 1 mg/L no es elevada ($< 25\%$),
 - d) el FG es > 40 mL/min o el paciente no recibe otra medicación nefrotóxica.

Vancomicina III

- Indicación terapéutica (alternativa a daptomicina) de la bacteriemia y EI (si CMI < 1 mg/L) por SARM.
- Indicación terapéutica (alternativa a linezolid) sola o asociada a rifampicina en el tratamiento de la neumonía, meningitis y endoftalmitis por SARM.
- Para alcanzar el parámetro de eficacia óptima ($ABC_{24h}/CMI \geq 400 \text{ mg.h/L}$), frente a cepas de SARM con CMI de 1 mg/L, **es necesario mantener el valle de vancomicina entre 15-20 mg/L (administración intermitente), o conseguir una concentración sostenida entorno a 20 mg/L (infusión continua).**
- Dosis recomendada (en adultos) en pauta intermitente: 15-20 mg/kg iv cada 8-12h.
- Dosis en infusión continua (función renal normal): carga de 35 mg/kg seguido de 35 mg/kg durante 24h. Es preciso MTZ las primeras 24h y ajustar para mantener una concentración estable de 20 mg/L.
- En el tratamiento de la endoftalmitis, meningitis o ventriculitis producidas por SARM, debe considerarse la administración de vancomicina intravítrea (1 mg) o intraventricular (10 mg), en particular si la CMI es $\geq 1 \text{ mg/L}$.

Aminoglicósidos

- **Gentamicina:** actividad bactericida concentración dependiente. CMI₉₀: 1 mg/L
- **Amikacina:** puede ser activa frente a cepas resistentes a gentamicina, pero a menudo la CMI es 4 a 8 veces mayor que la observada en las cepas plenamente sensibles.
- Se acumulan en los lisosomas alcanzando concentraciones >100 veces la extracelular. Su actividad se reduce por el pH ácido de éstas vacuolas.
- La asociación de cloxacilina o vancomicina con gentamicina y rifampicina, sigue recomendándose para el tratamiento de la endocarditis sobre válvula protésica producida por SASM (cloxacilina) o SARM (vancomicina)
- La sinergia observada in vitro con la asociación de gentamicina y un betalactámico o vancomicina, no se traduce en una > eficacia clínica en relación con la monoterapia con el betalactámico o el glucopéptido y conlleva >toxicidad renal, incluso a dosis de 3 mg/kg/día solo durante 4 días.

FQuinolonas I

- Actividad bactericida dependiente de la concentración, con un máximo a concentraciones 30 veces >CMI.
- Actividad: Moxifloxacino > (x4-8) levofloxacino > (x4) ciprofloxacino
- 80% cepas de SASM y 20% de SARM son sensibles a levofloxacino y moxifloxacino
- levofloxacino y moxifloxacino: < actividad en el medio intracelular. Moxifloxacino la mantiene si la cepa es altamente sensible (CMI $\leq 0,12$ mg/L)
- Levofloxacino: >actividad que cloxacilina, linezolid, vancomicina y rifampicina frente a SASM, tanto en fase de crecimiento logarítmico como estacionario
- Las cepas SARM tienden a desarrollar >R a quinolonas que las SASM.
- En una población de SA FQ-S y heteroresistente a meticilina, por presencia del gen *mecA*, la exposición a concentraciones subinhibitorias de una FQ, puede seleccionar la subpoblación metilín-R
- El gen *mecA* codifica la proteína A y la DNA girasa. Mutaciones en la girasa pueden alterar proteínas que se fijan a la fibronectina, facilitando la adherencia de SA a la superficie de las mucosas ➡ incremento colonización por SARM en pacientes tratados con FQ

FQuinolonas II

- Las FQ y en especial levofloxacinó difunden bien a través de las membranas celulares, penetran en el citoplasma celular, y pasan al LCR, la luz alveolar y la secreción bronquial. Su concentración en alveolo es $> (x1-5)$ concentración sérica
- No se recomienda en monoterapia cuando la carga bacteriana es elevada o se trata de SARM, por alta posibilidad de selección de mutantes-R
- La asociación de levofloxacinó con rifampicina es la pauta de elección para el tratamiento de la infección por SARM sobre material protésico osteoarticular.

Recomendaciones Terapéuticas I

Tabla 1 Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización, foco y sensibilidad de la cepa a meticilina

Localización	Tratamiento		Comentarios ²
	SASM ¹	SARM	
Infección de piel y partes blandas Infección leve³	Amoxicilina/clavulánico Cefalexina Clindamicina Minociclina o doxiciclina	Cotrimoxazol Clindamicina Linezolid Minociclina o doxiciclina	- El drenaje de un forúnculo o absceso cutáneo puede ser suficiente si es completo y no hay celulitis, flebitis, afección sistémica (fiebre), comorbilidad significativa, inmunodeficiencia o presencia de un dispositivo o material protésico endovascular. - Por tratarse de una infección leve no se destaca ningún antibiótico como primera elección.
Infección de gravedad moderada o alta⁴	Cloxacilina ± clindamicina o linezolid Linezolid Daptomicina	Linezolid Daptomicina Vancomicina Teicoplanina	- El tratamiento de la infección por cepas productoras de superantígenos, debe incluir linezolid o clindamicina. - Considerar el empleo de tigeciclina, a dosis altas, en el tratamiento de la infección polimicrobiana de gravedad moderada, con presencia de SARM.

Recomendaciones Terapéuticas II

Tabla 1 Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina			
Localización	Tratamiento		Comentarios ²
	SASM ¹	SARM	
Osteomielitis aguda Artritis	Cloxacilina Clindamicina	Linezolid Daptomicina Clindamicina Vancomicina Teicoplanina	- En caso de infección por SASM el tratamiento de la fase aguda con cloxacilina iv puede seguirse, por vía oral, con la asociación de levofloxacino y rifampicina o con monoterapia con clindamicina, linezolid o cotrimoxazol. - En caso de infección por SARM, tras el tratamiento de la fase aguda por vía iv puede seguirse, por vía oral, con linezolid, cotrimoxazol o clindamicina (según la sensibilidad de la cepa).
Infección del material protésico osteoarticular	Cloxacilina iv (5-7 días) seguida de: Levofloxacino +/- rifampicina Linezolid ± rifampicina Cotrimoxazol o clindamicina + rifampicina	Daptomicina + rifampicina (5-7 días) seguido de: Linezolid ± rifampicina Cotrimoxazol o clindamicina + rifampicina	- El tratamiento antibiótico inicial de la infección de gravedad moderada o alta debe administrarse por vía iv durante los primeros 5-7 días.
Bacteriemia primaria o asociada a infección del catéter vascular	Cloxacilina	Daptomicina Vancomicina Linezolid Teicoplanina	- Si los hemocultivos se negativizan en las primeras 24-48 horas de tratamiento, después de la fase inicial de terapia por vía iv, el paciente afebril, estable y sin evidencia clínica de metástasis puede completar el tratamiento por vía oral. En caso de infección producida por SASM puede emplearse amoxicilina-clavulánico, clindamicina, o minociclina en monoterapia o una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino) asociada a rifampicina. En caso de infección por SARM puede emplearse linezolid, cotrimoxazol o minociclina. - En la bacteriemia persistente (>5-7 días) o recidivante, sin foco endovascular aparente⁵, asociar un segundo antibiótico anti-estafilocócico con o sin rifampicina. Si el paciente estaba recibiendo tratamiento con cloxacilina añadir daptomicina ± rifampicina. Si recibía daptomicina añadir linezolid, fosfomicina o cloxacilina ± rifampicina. Si recibía vancomicina sustituirla por daptomicina + cloxacilina ± rifampicina.
Endocarditis ⁶ Válvula nativa	Cloxacilina ± gentamicina ⁷ (3-5 días)	Daptomicina + fosfomicina y/o gentamicina (3-5 días) Vancomicina	- En caso de infección por SASM, si el filtrado glomerular es menor de 40 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica evitar el empleo de gentamicina o sustituirla por daptomicina⁷. - En la infección por SASM con CMI de vancomicina >1 mg/L, criterios de sepsis grave o bacteriemia >5-7 días, considerar la adición de daptomicina. - En caso de infección por SARM la adición a daptomicina de fosfomicina y/o gentamicina depende de la sensibilidad de la cepa y del riesgo de toxicidad renal. Si la cepa es resistente a fosfomicina (CMI >32 mg/L) considerar la sustitución por cloxacilina o cotrimoxazol. - La pauta con vancomicina solo debe considerarse si la CMI es <1 mg/L. En caso de que la CMI sea ≥1 mg/L, antes de utilizar vancomicina es necesario descartar la existencia de heteroresistencia, tolerancia o efecto inóculo.

Recomendaciones Terapéuticas III

Tabla 1 Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina			
Localización	Tratamiento		Comentarios ²
	SASM ¹	SARM	
Válvula protésica	Cloxacilina + gentamicina ⁷ (15d) + rifampicina	Daptomicina + rifampicina + fosfomicina y/o gentamicina Vancomicina + gentamicina (15d) + rifampicina	- En caso de infección por SASM, si el filtrado glomerular es menor de 40 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica considerar la sustitución de gentamicina por daptomicina⁷ o por una quinolona (si la cepa es sensible). Iniciar el tratamiento con rifampicina a partir del 3º-5º día. - En la infección por SASM con CIM de vancomicina > 1 mg/L, criterios de sepsis grave o bacteriemia > 5-7 días, considerar la adición de daptomicina. - En la infección por SARM asociar fosfomicina y/o gentamicina según la sensibilidad de la cepa y el riesgo de toxicidad renal. Si la cepa es resistente a fosfomicina (CMI > 32 mg/L) considerar la sustitución por cloxacilina o cotrimoxazol. - La pauta que contiene vancomicina solo debe considerarse si la CMI de ésta es < 1 mg/L. En caso de que la CMI sea ≥ 1 mg/L antes de utilizar vancomicina es necesario descartar la existencia de heteroresistencia, tolerancia o efecto inóculo.
Neumonía	Cloxacilina	Linezolid Vancomicina ± rifampicina	- En caso de infección por una cepa productora de PVL, el tratamiento debe incluir linezolid o clindamicina. - Si la infección por SARM cursa con bacteriemia considerar la asociación de linezolid con daptomicina.
Infección del sistema nervioso central Meningitis Absceso cerebral o epidural Empiema subdural Trombosis séptica de los senos venosos	Cloxacilina	Linezolid Vancomicina ± rifampicina, fosfomicina o cotrimoxazol	- En caso de infección por SASM con CMI de vancomicina > 1 mg/L o criterios de sepsis grave, considerar la adición a cloxacilina de linezolid o fosfomicina (si CMI ≤ 2). - En caso de infección por SARM que curse con bacteriemia considerar la adición de daptomicina a linezolid. - Vancomicina puede administrarse por vía intratecal en dosis de 10 mg.
Endoftalmitis	Cloxacilina sistémica ± intravítrea Linezolid	Linezolid Vancomicina sistémica + intravítrea	- En fase avanzada es necesario practicar una vitrectomía.

En negrita se resaltan los antibióticos considerados de elección. El resto de antibióticos se mencionan por orden de preferencia.

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. LPV: leucocidina de Pantón Valentine

En pacientes alérgicos a la penicilina puede emplearse cualquiera de las pautas recomendadas para tratamiento de la infección por SARM

En cada una de las posibles localizaciones de la infección debe considerarse siempre, en primer lugar, el drenaje (absceso, artritis, empiema), desbridamiento (celulitis, fascitis) o extracción del material extraño (catéter, derivación ventricular, neuroestimulador, material de osteosíntesis) con objeto de reducir la carga bacteriana, disminuir el riesgo de desarrollo de resistencia y poder acortar la duración del tratamiento antibiótico

En la infección de piel y partes blandas leve se incluyen la mayoría de infecciones supuradas (quiste sebáceo o pilonidal infectados, hidrosadenitis, forúnculos, abscesos cutáneos, furunculosis) y la celulitis no complicada

En la infección de piel y partes blandas de gravedad moderada o alta se incluyen la celulitis complicada, la fascitis necrosante y la piodermia

El catéter venoso se ha retirado y se ha descartado razonablemente la existencia de una infección endovascular con la práctica de un ecocardiograma transesofágico, un ecodoppler y, en casos seleccionados, se ha descartado la existencia de focos metastásicos mediante la práctica de una PET u otra prueba de imagen

Endocarditis mitral o aórtica

Varios autores del consenso consideraron a la asociación de cloxacilina con daptomicina (en lugar de gentamicina) como la primera alternativa terapéutica de la endocarditis por SASM, tanto sobre válvula nativa como protésica

Tabla 3 Resultado de la asociación de diferentes antibióticos activos frente a *S. aureus* (la línea diagonal en cada casilla separa el resultado obtenido *in vitro* del resultado *in vivo*)

	BETALACTÁMICOS	CLINDAMICINA	COTRIMOXAZOL	DAPTOMICINA	FOSFOMICINA	AMINOGLUCOSIDOS	LINEZOLID	QUINOLONAS	RIFAMPICINA	TEICOPLANINA	TETRACICLINAS	VANCOMICINA
BETALACTÁMICOS		I-A ND	ND	S S	S S	S S	I I-S	S I-S	A-I I-S	ND	I-A I-A	*
CLINDAMICINA	I-A ND		ND	ND	ND	ND	ND	ND	I ND	ND	ND	I-A ND
COTRIMOXAZOL	ND	ND		S S	ND	ND	ND	ND	I-A ND	ND	I ND	ND
DAPTOMICINA	S S	ND	S S		S S	S ND	S ND	ND	I-S S	ND	ND	ND
FOSFOMICINA	S S	ND	ND	S S		S S	S S	S S	ND	ND	S ND	S S
AMINOGLUCOSIDOS	S S	ND	ND	S ND	S S		I-A ND	ND	ND	S ND	I ND	S S
LINEZOLID	I I-S	ND	ND	S ND	S S	I-A S		I-A I	I-A I	ND	ND	I-A I-A
QUINOLONAS	I I-S	ND	ND	ND	S S	ND	I-A I		A-I ND	ND	I ND	ND
RIFAMPICINA	A-I I-S	I ND	I-A ND	I-S S	ND	ND	I-A I	A-I ND		ND	I-S ND	A-I I-S
TEICOPLANINA	ND	ND	ND	ND	ND	S ND	ND	ND	ND		ND	ND
TETRACICLINAS	I-A I-A	ND	I ND	ND	S ND	I ND	ND	I ND	I-S ND	ND		I ND
VANCOMICINA	*	I-A ND	ND	ND	S S	S S	I-A I-A	ND	A-I I-S	ND	I ND	

A: antagonismo; I: indiferencia; S: sinergia; ND: no hay datos o estos son insuficientes

*Ver explicación en el texto

Resultado de las asociaciones AB