

DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL MANEJO CLÍNICO DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA EN ADULTOS.

Jesús Rodríguez Baño¹, Jose Miguel Cisneros Herreros², Ignacio Moreno Maqueda³, Joaquín Salas Coronas⁴, Alvaro Pascual Hernández⁵ y Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI).

¹Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ²Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla. ³Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Punta de Europa, Algeciras (Cádiz). ⁴Servicio de Medicina Interna, Hospital de Poniente, El Ejido (Almería). ⁵Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

INDICE

Introducción	3
Sección 1. Aspectos microbiológicos. Antimicrobianos de uso en infecciones por <i>staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	5
Sección 2. Aspectos epidemiológicos	13
Sección 3. Infecciones de piel y partes blandas	18
Sección 4. Bacteriemia y endocarditis	26
Sección 5. Neumonía	39
Sección 6. Infecciones osteoarticulares	48
Sección 7. Meningitis y ventriculitis	60
Sección 8. Peritonitis asociada a la diálisis peritoneal crónica	66
Sección 9. Infecciones causadas por <i>staphylococcus aureus</i> con sensibilidad disminuida a vancomicina	72
Agradecimientos	79

INTRODUCCIÓN

Es difícil enfatizar suficientemente la importancia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) como patógeno nosocomial: su virulencia, dificultad de tratamiento y capacidad para ocasionar brotes epidémicos mantenidos en los hospitales le convierten posiblemente en el microorganismo de mayor relevancia epidemiológica y clínica dentro de los hospitales. La incidencia de las infecciones causadas por SARM no deja de aumentar en la mayoría de países, como manifestación de la transmisión del microorganismo a pacientes predispuestos sometidos a procedimientos invasores. La morbimortalidad asociada a algunas infecciones causadas por SARM es considerable. En los últimos años, además, estamos asistiendo a la emergencia de dos nuevos problemas asociados a SARM: la disminución de la sensibilidad a glicopéptidos y la aparición de casos de infección comunitaria por cepas de SARM distintas de las causantes de infecciones nosocomiales.

El presente documento de consenso pretende proporcionar recomendaciones para el manejo clínico de las infecciones por SARM en adultos en nuestro medio, basadas en la evidencia científica, redactadas en base al consenso de los miembros de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Para ello, los miembros del comité de redacción (firmantes del manuscrito) elaboraron un borrador del documento, que fue distribuido entre los socios de SAEI. Estos pudieron realizar sus comentarios y sugerencias en una reunión y a través de la página web de la Sociedad (www.saei.org). El documento definitivo fue aprobado por la Junta Directiva de SAEI en septiembre de 2004. Los redactores han realizado búsquedas bibliográficas en MedLine, Cochrane Database y otras bases bibliográficas utilizando las siguientes palabras clave: “Staphylococcus aureus”, “Methicillin resistance”, “Antibacterial agents”, “Staphylococcal infections”, “Pneumonia”, “Pneumonia, staphylococcal”, “Soft tissue infections”, “Surgical wound infections”, “Wound infections”, “Bacteremia”, “Septicemia”, “Endocarditis”, “Endocarditis, bacterial”, “Arthritis, infectious”, “Bone diseases, Infectious”, “Osteomyelitis”, “Prosthesis-Related Infections”, “Central Nervous System Bacterial Infections”, “Renal dialysis”, “Urinary Tract Infections”, “Vancomycin Resistance”, entre otras. No es objetivo de este documento revisar el tratamiento de los distintos síndromes infecciosos, sino aquellos aspectos específicamente relacionados con SARM.

Las recomendaciones que se ofrecen se catalogan (siguiendo la metodología de la Infectious Diseases Society of America) en función de la fuerza de la recomendación

y de la calidad de la evidencia existente para cada una, en función de lo expresado en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Categorías indicativas de la fuerza de la recomendación.

Categoría	Definición
A	Recomendación de uso basada en una fuerte evidencia sobre su eficacia y sustancial beneficio clínico. Debe ofrecerse siempre.
B	Recomendación de uso basada en una evidencia moderada sobre su eficacia, o en una evidencia fuerte sobre la eficacia pero con un beneficio clínico limitado. Debe ofrecerse generalmente.
C	La evidencia sobre su eficacia es insuficiente para apoyar una recomendación a favor o en contra de su uso, o bien la evidencia sobre la eficacia puede no contrarrestar consecuencias adversas, como toxicidad, interacciones o coste. Opcional.
D	Recomendación de no uso basada en una evidencia moderada sobre falta de eficacia o de pronóstico adverso. Generalmente no debe ofrecerse
E	Recomendación de no uso basada en una buena evidencia de falta de eficacia ó de pronóstico adverso. No debe ofrecerse nunca

Tabla 2. Calidad de la evidencia para cada recomendación.

Grado	Definición
I	Evidencia procedente de al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado bien diseñado
II	Evidencia procedente de al menos un ensayo clínico no aleatorizado bien diseñado, de un estudio observacional o de cohortes o de casos y controles (preferiblemente multicéntrico), o de múltiples series temporales, ó de resultados dramáticos de estudios no controlados
III	Evidencia procedente de opiniones de autoridades respetadas en base a su experiencia clínica, de estudios descriptivos ó comunicaciones de comités de expertos

SECCIÓN 1. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS. ANTIMICROBIANOS DE USO EN INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA.

Bacteriología

Los miembros del género *Staphylococcus* son cocos grampositivos, dispuestos en racimos, inmóviles, no esporulados, dan positiva la reacción de la catalasa y generalmente producen una microcápsula de naturaleza polisacárida¹. Se reconocen actualmente 35 especies y 17 subespecies diferentes, muchas de ellas forman parte de la flora microbiana de la piel en humanos y otras de la flora de otros mamíferos y aves¹. *S. aureus*, el patógeno humano más importante del género, produce infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones invasoras y cuadros tóxicos. El resto de especies, conocidas como estafilococos coagulasa negativos, actúan sobre todo como patógenos oportunistas en pacientes hospitalizados.

La diferenciación en el laboratorio de *S. aureus* de las otras especies se realiza por la producción de la enzima coagulasa, que con algunas excepciones de poca relevancia clínica es producida exclusivamente por ella. La mayoría de los estafilococos crece rápidamente en medios convencionales en aerobiosis o anaerobiosis. En medios sólidos producen a las 24 h colonias blanquecinas o amarillentas, redondas y convexas. *S. aureus* resiste a la desecación, muere a temperaturas superiores a 60°C, es sensible a yoduros, hexaclorofeno y clorhexidina, pero puede ser resistente a mercuriales y amonios cuaternarios. Además de la resistencia a meticilina, no existen pruebas de laboratorio que diferencien las cepas sensibles de las resistentes a meticilina.

Patogenia

SARM, al igual que *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), origina enfermedad por invasión directa o mediante la acción de toxinas. La patogenia de las infecciones incluye colonización, invasión epitelial o mucosa, neutralización de las defensas del huésped, destrucción tisular y respuesta inflamatoria local o generalizada. En las intoxicaciones la fase inicial es la colonización por una cepa toxicogénica, seguida por la producción de la toxina, su absorción y la aparición de la enfermedad. Los principales factores de virulencia de este microorganismo se basa en los componentes de su pared bacteriana, en la gran cantidad de enzimas y toxinas que produce y su capacidad, en determinadas circunstancias, de supervivencia intracelular².

Diagnóstico

El diagnóstico microbiológico directo de las infecciones producidas por SARM es sencillo. Una tinción de Gram, sobre todo en colecciones purulentas o fluidos normalmente estériles, pondrá de manifiesto la mayoría de las veces la presencia de cocos grampositivos y numerosos polimorfonucleares. *S. aureus* crece fácilmente en medios de uso habitual y su identificación a nivel de especie se hace detectando la producción de coagulasa y mediante otras pruebas bioquímicas. Hoy en día existen técnicas rápidas que permiten la identificación de *S. aureus* en pocas horas basadas principalmente en la detección de la coagulasa ligada o la proteína A. En casos de bacteriemia el microorganismo crece en pocas horas en los medios habituales de hemocultivo. La mayoría de los sistemas semiautomáticos o automáticos de identificación bacteriana no presentan problemas para la identificación de SARM.

La resistencia a meticilina es heterogénea y es expresada por una pequeña subpoblación bacteriana (10^{-8} - 10^{-4}). El crecimiento de esta subpoblación resistente es más lento que el de la población sensible lo que impide su detección con los métodos clásicos de antibiograma. La detección de la resistencia heterogénea se basa en la promoción del crecimiento de la subpoblación resistente y ello se favorece a pH neutro, a temperaturas inferiores a las normales (30-35°C), añadiendo al medio NaCl (2-4%) o prolongando la incubación hasta 48 horas¹. La utilización de esta metodología clásica puede dificultar la diferenciación entre cepas de SARM y cepas de *S. aureus* hiperproductoras de penicilinas, aunque hasta el momento no se han descrito fracasos terapéuticos en infecciones producidas por estas últimas.

Existen numerosas técnicas disponibles para estudiar directamente la presencia del gen *mecA* responsable de la resistencia a meticilina. La mayoría están basadas en técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR), hibridación, enzaimunoenanálisis y aglutinación con partículas de látex. Particularmente las técnicas de PCR tienen una altísima sensibilidad y especificidad y se puede, en determinadas circunstancias, aplicar directamente a muestras clínicas¹.

La relación clonal de los aislamientos de SARM se estudia en la actualidad mediante técnicas moleculares. Para el estudio de la diseminación internacional de determinados clones, tales como el ibérico, se han utilizado una gran diversidad de técnicas. De todas ellas, la más extendida es la electroforesis en campo pulsado (PFGE) que ofrece un alto grado de discriminación. La principal limitación de esta metodología ha sido la dificultad de estandarización de las condiciones entre diferentes centros^{1,3}.

Mecanismos de resistencia a antimicrobianos

Betalactámicos. La resistencia a meticilina en *S. aureus* se debe a la presencia del gen *mecA*, de localización cromosómica y de origen desconocido⁴. Este gen codifica la síntesis de una nueva proteína fijadora del complemento PBP2a, que le confiere resistencia a todos los betalactámicos incluyendo cefalosporinas, carbapenemas y monobactamas. La resistencia a meticilina puede ser heterogénea u homogénea. Ello es debido a que la expresión fenotípica del gen *mecA*, se afecta por una serie de factores que incluyen el pH, la temperatura, la osmolaridad, secuencias regulatorias y genes cromosómicos no relacionados (*femA*, *femB*, *femC*, *femD*). La resistencia a meticilina es un fenómeno complejo, con expresión variable y multifactorial, lo que puede dificultar su expresión en el laboratorio. Las cepas de SARM suelen ser en general resistentes a otros antimicrobianos no beta-lactámicos, como aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos y tetraciclinas. La observación de cepas multirresistentes a estos antimicrobianos debe hacernos sospechar que la cepa sea resistente a meticilina.

Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (MLS). *S. aureus* puede ser resistente a MLS mediante: 1) modificación de la diana (ARNr 23S) por la acción de una metilasa codificada por genes *erm*; 2)expulsión activa del antimicrobiano; 3) inactivación del antimicrobiano; y 4) modificación de la diana por mutación del ARNr 23S o de proteínas ribosomales⁵. En SARM, el mecanismo de resistencia a MLS más frecuente es el codificado por los genes *erm(A)*, cuyo origen está en trasposones. La presencia de genes *erm*, confiere resistencia a macrólidos de 14, 15 y 16 átomos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B. Puede ser de naturaleza inducible o constitutiva, siendo más frecuente la primera.

Aminoglucósidos. Se han descrito básicamente 3 mecanismos de resistencia a aminoglucósidos en *S. aureus*: 1) mutaciones en la diana ribosómica; 2) alteración de la permeabilidad; y 3) modificación enzimática del antimicrobiano por acetilación, fosforilación o nucleotidilación de grupos amino e hidroxilo. Este último es el mecanismo más importante en *S. aureus*. Se han identificado 4 nucleotidiltransferasas, 3 fosfotransferasas y 1 acetiltransferasa, que modifican los diferentes aminoglucósidos. Un mismo aminoglucósido puede ser inactivado por diferentes enzimas y una enzima puede inactivar diferentes aminoglucósidos. Los genes responsables se pueden encontrar en el cromosoma, en plásmidos o en trasposones. El fenotipo de resistencia

más frecuente en *S. aureus* es el debido a la enzima AAC(6')-APH(2'') que confiere resistencia a gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina y netilmicina.

Quinolonas. Los principales mecanismos de resistencia a fluoroquinolonas son: 1) mutaciones en los genes *gyrA* y *gyrB* que codifican la producción de la topoisomerasa II; 2) mutaciones en los genes *parC* y *parE* que codifican la expresión de la topoisomerasa IV; y 3) mutaciones en el gen *norA* responsable de una bomba de expulsión activa. Las primeras mutaciones se producen en los genes que codifica la topoisomerasa IV y posteriormente a la topoisomerasa II, las cuales contribuyen a incrementar el grado de resistencia⁶. La resistencia es cruzada a todas las fluoroquinolonas. La expresión del gen *norA*, induce igualmente un aumento del nivel de resistencia a fluoroquinolonas.

Glicopéptidos. En 1997 se describe en Japón la existencia de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina (CMI: 4-8 mg/l)⁷. Posteriormente se han aislado cepas similares en numerosos países. A estos aislamientos se les conoce con el nombre de VISA o GISA. Se han descrito 2 tipos de expresión de resistencia a glicopéptidos en *S. aureus*: 1) homogénea (CMI a vancomicina de 8-16 mg/l) y 2) heterogénea (CMI a vancomicina 1-4 mg/l). Las cepas con expresión heterorresistente son más frecuentes y se denominan hetero-VISA. Estas cepas son sensibles a vancomicina de acuerdo con los criterios del NCCLS, pero contienen subpoblaciones que pueden crecer a concentraciones de 4-8 mg/l de vancomicina. El mecanismo de resistencia consiste en una alteración de la estructura del peptidoglicano que determina un secuestro de las moléculas de glicopéptido e impidiendo su unión a la diana. Finalmente se han descrito cepas de SARM en EEUU con resistencia de alto nivel a glicopéptidos por adquisición del gen *vanA* posiblemente a partir de cepas de enterococos resistentes a vancomicina. La diseminación de este gen en cepas de SARM podría limitar las escasas opciones terapéuticas disponibles.

Se han descrito las primeras cepas de SARM resistentes a linezolid mediante una mutación en el gen que codifica la subunidad 23S del ARNr.

Sensibilidad de SARM a los antimicrobianos

Actualmente el 28% de las cepas de *S. aureus* aisladas en España son resistentes a meticilina (oxacilina o cloxacilina)⁸. El 97% de los SARM son resistentes a ciprofloxacino, 80% a eritromicina, 33% a gentamicina, 60% a clindamicina, 4% a rifampicina y 4% a trimetoprim-sulfametoxazol. Todas las cepas de SARM lo son

también por definición a todos los betalactámicos de uso clínico. No existen prácticamente en nuestro país cepas resistentes a vancomicina, teicoplanina, quinupristina-dalfopristina ni linezolid. SARM, que antes aparecía en grandes hospitales exclusivamente, se ha extendido ya a pequeños hospitales y a la comunidad. En diversos países se han descrito en los últimos años cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA) y también ya algunos casos de infección por *S. aureus* con alta resistencia a vancomicina. La disminución de la sensibilidad a glicopéptidos no parece presentarse de manera clonal. La trascendencia clínica de la disminución de la sensibilidad a glicopéptidos es actualmente desconocida, aunque se relaciona con fracaso terapéutico a vancomicina por algunos autores⁹.

Antimicrobianos de uso en infecciones por SARM

Los antimicrobianos de uso sistémico que pueden utilizarse en infecciones por SARM se muestran en la tabla 3.

Bibliografía

1. Bannerman TL. *Staphylococcus, micrococcus* and other catalase positive cocci that grow aerobically. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC (eds). Manual of clinical microbiology. 8th edition. American Society for Microbiology. Washington DC 2003. Pp 384-404.
2. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998; 339:520-3.
3. Weller TM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* typing methods: which should be the international standard? J Hosp Infect 2000; 44:160-72.
4. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 781-91.
5. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002; 34: 482-92.
6. Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis 2001; 7: 337-41.
7. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Tabura K, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 135-36.
8. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez JA, Baquero F y miembros españoles del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* aislados de sangre en 31 hospitales españoles de la red europea de vigilancia de resistencia a antibióticos (2000). Med Clin (Barc) 2002; 119: 361-5.
9. Ariza J, Pujol M, Cabo J, Peña C, Fernandez N, Liñares J, Ayats J, Gudiol F. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. Lancet 1999; 353:1587-8.

Tabla 1. Antimicrobianos sistémicos en infecciones por SARM

Antimicrobiano	Dosis habitual en adultos	Dosis en situaciones especiales	Efectos adversos más relevantes e interacciones	Consideraciones
Vancomicina	1 gr IV en 2-3 horas /12h (en infecciones del SNC, 500 mg / 6h a 1 g / 8h)	Ajuste en insuficiencia renal (se aconseja medir niveles plasmáticos)	Síndrome del hombre rojo (se evita con la administración lenta) Nefrotoxicidad: es muy rara salvo si se coadministra con otras drogas nefrotóxicas Ototoxicidad: rara. Se correlaciona con niveles muy elevados	Fármaco de elección para la mayoría de infecciones moderadas/graves por SARM
Teicoplanina	3-12 mg/kg/día IV (primeras 3 dosis / 12h)	En caso de insuficiencia renal se aconseja vancomicina	Similares a vancomicina. El síndrome del hombre rojo es muy raro.	Puede administrarse por vía intramuscular
Clindamicina	300-350 mg / 8h VO ó 600 mg / 8h IV	Ajuste de dosis en insuficiencia hepática	Diarrea (hasta en el 20%). Diarrea por <i>Clostridium difficile</i> . Nauseas, vómitos, distensión abdominal, sabor metálico Eosinofilia, exantema	Buena penetración ósea. Escasa experiencia, pero a considerar. Vigilar diarrea.
Trimetoprim-sulfametoxazol	Infecciones leves: 160/800 /12h VO. Moderadas/graves y óseas: 10-20 mg de TMP/kg, en 3-4 dosis VO ó IV	Acr 15-30 ml/min, 50% de la dosis; se elimina por hemodiálisis	Interacción con warfarina y algunos antidiabéticos orales Exantema Citopenias	Vigilar hemograma con dosis altas ó pacientes de riesgo
Minociclina	200 mg (1ª dosis), seguido de 100 mg / 12h VO	Requiere ajuste en insuficiencia renal (se prefiere doxiciclina)	Fotosensibilidad Puede agravar una insuficiencia renal prerrenal Vértigos	Escasa experiencia
Fosfomicina	100-300 mg / día en 3-4 dosis IV 0,5-1 g/ 6h VO	Precisa ajuste de dosis con insuficiencia renal	Nauseas, diarrea Eosinofilia Flebitis (por vía IV)	Podría ser útil en infección urinaria. Escasa experiencia en otros cuadros. Se desarrollan resistencias con facilidad ¿uso combinado?
Ácido fusídico	0.5-1 g /8h VO ó IV	Precisa ajuste de dosis con insuficiencia hepática	Diarrea (disminuye con comidas) Colestasis reversible	Escasa experiencia. Se aconseja asociar para evitar resistencias

Tabla 1. Continuación

Rifampicina	300 mg / 8 h ó 450 mg / 12h VO (IV solo si necesario)	Acr 10-50 ml/min: 50-100% de la dosis; <10, 50% de la dosis	Inductor del citocromo P4540; múltiples interacciones (consultar) Coloración de orina y secreciones Hepatotoxicidad, sobre todo con uso concomitante de otros hepatotóxicos Nauseas Síndromes de hipersensibilidad (fiebre, exantema, eosinofilia) poco frecuentes	No debe usarse en monoterapia por desarrollo rápido de resistencia. Se absorbe mejor en ayunas.
Ciprofloxacino	500-750 mg / 12h VO. 200-400 mg / 12h IV.		Nauseas, vómitos poco frecuentes Cefalea, nerviosismo, mareo, agitación (1-4%, sobre todo en ancianos) Rotura de tendones Alargamiento del QT raro	Deben usarse VO siempre que sea posible. Habitualmente SARM es resistente; actividad <i>in vitro</i> de levo y moxi > cipro. No usar en monoterapia
Levofloxacino Moxifloxacino	500 mg / 24h VO ó IV 400 mg / 24h VO ó IV			
Gentamicina Tobramicina	Dosis de sinergia: 3 mg/kg/día	Requiere ajuste en insuficiencia renal	Nefrotoxicidad Ototoxicidad	Habitualmente usados para sinergia con glicopéptidos (vigilar función renal)
Quinupristina/ Dalfopristina	7,5 mg/kg/8h en 1 hora	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal; escasos datos en insuficiencia hepática	Es un inhibidor del citocromo P450; múltiples interacciones (consultar) Artralgias, mialgias, hiperbilirrubinemia (frecuentes pero no suelen precisar la suspensión) Flebitis (se debe administrar por vía central)	Con frecuencia activo <i>in vitro</i> frente a cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina. Previo elevado.
Linezolid	600 mg / 12h VO ó IV (oral siempre que sea posible; mayor en ayunas)	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal ó hepática.	Diarrea, nauseas, vómitos Trombopenia y anemia en tratamientos prolongados (reversibles)	Con frecuencia activo <i>in vitro</i> frente a cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina. Biodisponibilidad oral muy elevada. Precio elevado.
Daptomicina	4 mg/kg/día IV	Ajuste de dosis en insuficiencia renal	Miopatía	No comercializado en España

IV: intravenoso. VO: vía oral. Acr: aclaramiento de creatinina

Para aspectos relacionados con indicaciones específicas (indicación, dosis, duración) debe consultarse la sección correspondiente.

Bibliografía consultada para la tabla:

- RE Reese, RF Betts. Antibiotic use. En. Reese and Betts' a practical approach to infectious diseases. Fifth edition. Betts RF, Chapman SW, Penn RL (eds). Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia (EEUU), 2003.
- Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 5th edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Churchill Livingstone. Filadelfia (EEUU), 2000.
- Tratamiento antimicrobiano. 3ª edición. Drobnic L (ed). Ergon, Madrid, 2002.

SECCIÓN 2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

SARM de adquisición nosocomial

Dado que no es objetivo de este documento revisar exhaustivamente este tema, resumimos los aspectos más relevantes de la epidemiología de SARM como patógeno nosocomial.

SARM se caracteriza por su tendencia para producir brotes epidémicos en los hospitales, aunque es posible que algunos clones específicos tengan mayor capacidad epidémica. El microorganismo se transmite principalmente a través del personal sanitario (transmisión cruzada), aunque la transmisión directa desde sanitarios colonizados, y quizás en menor medida, desde objetos contaminados juegan un papel relevante en la epidemiología¹. Sin embargo, en la mayoría de los centros existen actualmente situaciones de verdadera endemia (aislamiento de SARM continuado a pesar de la implementación de medidas de control estándar). El control de estas situaciones es mucho más complejo. Aunque se ha puesto en duda la efectividad y eficiencia de las medidas de control en esta situación^{2,3}, se han comunicado buenos resultados con su aplicación^{1,4-7}.

La colonización de los pacientes por SARM puede ser muy prolongada⁸. Esto ha tenido como consecuencia la extensión del microorganismo a centros de crónicos y geriátricos. El ingreso de pacientes desde estos centros y los reingresos de pacientes previamente colonizados, así como los procedentes de otros hospitales, tiene gran importancia epidemiológica^{1,9}. En las personas colonizadas, el reservorio principal se localiza en la parte anterior de las fosas nasales; otros sitios donde se detecta colonización frecuentemente son el periné, la faringe y en heridas ó úlceras^{1,8,10}. Los sanitarios, además de ser colonizados transitoriamente, pueden eventualmente serlo de manera prolongada; en este caso pueden convertirse en una de las fuentes del microorganismo. La detección de sanitarios colonizados y su descolonización es de gran importancia en el control del SARM^{6,12-15}, a pesar de lo cual es considerada solo tangencialmente en algunas guías⁹.

La colonización se puede tratar con tratamientos tópicos ó sistémicos, con el objetivo de evitar la transmisión. La administración tópica de mupirocina nasal con este objetivo se ha mostrado eficaz en sanitarios¹⁶ y pacientes^{17,18}. Sin embargo, el riesgo de aparición de resistencia a mupirocina es un problema real¹⁹.

Existen varias guías con recomendaciones para el control de SARM en hospitales de agudos^{1,9,20,21}. La revisión más exhaustiva y con recomendaciones más específicas es la inglesa¹. En general, además de las medidas generales para el control de microorganismos multirresistentes (tabla 4), para el control de SARM se recomiendan las medidas incluidas en la tabla 5. En la tabla 6 se muestran las medidas para la prevención de la aparición de resistencias a mupirocina.

A pesar de la existencia de recomendaciones para el control, el porcentaje de infecciones por SARM ha aumentado en España y en la mayoría de países²²⁻²⁴. En el lado opuesto está Holanda, país que mantiene unas tasas muy bajas de infección nosocomial por SARM en relación con una política de control denominada “search and destroy” (búsqueda y destrucción), en la que destaca una agresiva búsqueda activa de pacientes y sanitarios colonizados y la instauración de aislamiento preventivo estricto de pacientes que se trasladan desde otros países^{25,26}.

SARM de adquisición comunitaria

En los últimos años se están describiendo, con frecuencia creciente, infecciones causadas por cepas de SARM adquiridas en la comunidad. Estas cepas tienen características distintas de las cepas de SARM nosocomiales²⁷, por lo que no parece que el fenómeno se deba a la extensión a la comunidad del problema nosocomial, sino que se trataría de un fenómeno novedoso. Es importante no confundir estas infecciones con las causadas por las cepas de SARM “nosocomiales” que, aunque aparentan tener un origen comunitario, en realidad ocurren en pacientes que han estado ingresados recientemente o que tienen algún tipo de contacto con la asistencia sanitaria donde probablemente adquirieron el microorganismo. Estas infecciones se han descrito en América del Norte, Oceanía y en varios países europeos; por el momento, no ha sido descrito en España, aunque parece lógico pensar que veremos casos en el futuro.

Los pacientes con infecciones por SARM comunitario son con frecuencia niños, y en cualquier caso, más jóvenes que aquellos con SARM nosocomial²⁷; las cepas de SARM comunitario se diferencian de las nosocomiales en que suelen ser sensibles a los antibióticos no betalactámicos que tienen actividad antiestafilocócica, en que son habitualmente productoras de una serie de exotoxinas (particularmente, la leucocidina de Panton-Valentine) y en que suelen tener el gen *mec* tipo IV^{27,28}. Causan principalmente infecciones de piel y partes blandas²⁹⁻³², que en ocasiones son graves, y más raramente, neumonías necrosantes^{32,33}.

Bibliografía

1. Working party report. Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and the Infection Control Nurses Association. J Hosp Infect 1998; 39:253-90.
2. Teare EL, Barrett Sp. Is it time to stop searching for MRSA? BMJ 1997; 314: 665-6.
3. Barret SP, Mummery RV, Chattopadhyay B. Trying to control MRSA causes more problems than it solves. J Hosp Infect 1998; 39: 85-93.
4. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. A cost-benefit analysis in an intensive care unit. JAMA 1999; 282: 1745-51.
5. Rubinovitch B, Pittet D. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the endemic hospital: what have we learned? J Hosp Infect 2001; 47: 9-18.
6. Rodríguez Baño J, Pascual A, Ramírez E et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina endémico: control tras la implantación de un programa de control específico. X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sevilla, 2002.
7. Giruo E, Pujade G, Legrand P, Cizeau F, Brun-Buisson C. Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. Clin Infect Dis 1997; 27: 543-50.
8. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 505-20.
9. Muto CA, John AJ, Ostrowsky BE et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 362-86.
10. Casewell MW, Hill RLR. The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1986; 18 (Suppl. A): 1-12.
11. Cookson BD, Farrington M, Webster M, Philips J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 1985; 2: 218-9.
12. Cookson B, Peters B, Webster M et al. Staff carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 1989; 27: 1471-6.
13. Lessing MPA, Jordens JZ, Bowler ICJ. When should healthcare workers be screened for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? J Hosp Infect 1996; 34: 205-10.
14. Nasal and hand carriage of *Staphylococcus aureus* in staff at a department for thoracic and cardiovascular surgery: endogenous or exogenous source? Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 686-9.
15. Blok HEM, Troelstra A, Kamp-Hopmans TEM et al. Role of healthcare workers in outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 10-year evaluation from a Dutch university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 679-85.
16. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. Clin Infect Dis 1993; 17: 466-74.
17. Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. Clin Infect Dis 1993; 37: 933-8.
18. Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization (Cochrane review). En: The Cochrane Library, issue 4. John Wiley and Sons, Ltd. Chichester, Reino Unido, 2003.
19. Cookson BD. The emergence of mupirocin resistance: a challenge to infection control and antibiotic prescribing practice. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 11-8.
20. The groepement pour le dépistage, l'étude et al prevention des infections hospitaliers – Groep ter opsporing, studie en preventie van de infecties in de ziekenhuizen. Guidelines for control and prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Belgian Hospitals. Acta Clin Belg 1994; 49: 108-13.
21. Wenzel RP, Reagan DR, Bertino JS Jr, Baron EJ, Arias KA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak: a consensus panel's definition and management guidelines. Am J Infect Control 1998; 26: 102-10.

22. Cercenado E, Sánchez-Carrillo C, Alcalá L, Bouza E y Grupo de Trabajo para el estudio de Estafilococos. Situación actual de la resistencia de *Staphylococcus* en España. Cuarto estudio nacional (1996), Rev Clin Esp 1997; 197 (monográfico 2): 18-24.
23. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Saez JA, Baquero F y miembros españoles del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Resistencia en *Staphylococcus aureus* aislados de sangre en 31 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). Med Clin (Barc) 2002; 119: 361-5.
24. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992-June 2001, issued August 2001. Am J Infect Control 2001; 29: 404-21.
25. Verhoef J, Beaujean D, Blok H et al. A Dutch approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 461-6.
26. Voss A, Kluytmans AJW. Models for hospital infection control-a view from the Netherlands. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 410-2.
27. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003; 290: 2976-84.
28. Saïd-Salim B, Mathema B, Kreiswirth BN. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging pathogen. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 451-5.
29. Iyer S, Jones DH. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infection: A retrospective analysis of clinical presentation and treatment of a local outbreak. Am Acad Dermatol 2004; 50: 854-8.
30. Diep BA, Sensabaugh GF, Somboona NS, Carleton HA, Perdreau-Remington F. Widespread skin and soft-tissue infections due to two methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains harboring the genes for Pantone-Valentine leukocidin. J Clin Microbiol 2004; 42: 2080-4.
31. Anónimo. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections-Los Angeles County, California, 2002-2003. Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52: 88.
32. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, Etienne J, Richet H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis 2002; 35: 819-24.
33. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Kahana MD, Daum RS. Severe *Staphylococcus aureus* infections caused by clonally related community-acquired methicillin-susceptible and methicillin-resistant isolates. Clin Infect Dis 2003; 37: 1050-8.

Tabla 3. Medidas de aplicación general para el control de los microorganismos multirresistentes.

Hecho epidemiológico	Medida
Transmisión cruzada	Higiene de manos
	Aislamiento de contacto de pacientes colonizados
Colonización asintomática de pacientes	Búsqueda activa de pacientes colonizados en determinadas circunstancias (brote epidémico, hiperendemia)
Factores de riesgo	Identificación de áreas/pacientes de mayor riesgo (prioritarias)
Uso de antimicrobianos de amplio espectro	Racionalización de uso, política antibiótica
Contaminación ambiental	Limpieza de superficies y ropa de cama
	Dedicación de equipos no críticos a cada paciente (ó desinfección de los mismos tras su uso)

Tabla 4. Resumen de recomendaciones adicionales para el control de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Recomendación	
Realización de cultivos de vigilancia a:	Pacientes procedentes de otros hospitales, centros de crónicos y geriátricos, y pacientes previamente colonizados que reingresan
	Periódicamente a todos los pacientes ingresados en la unidad en el contexto de un brote epidémico, o en el contexto de endemia en áreas de riesgo alto o medio
	Sanitarios, en el caso de que la transmisión no se controle con las medidas iniciales
Muestras a realizar:	Para el estudio de colonización, siempre se realizará un frotis nasal
	En los pacientes, además, se realizará frotis perineal y de heridas ó úlceras; en determinados casos, pueden realizarse además muestras respiratorias, urinaria y otras.
Tratamiento de descolonización	Los pacientes y sanitarios colonizados deben recibir tratamiento de descolonización con mupirocina nasal y higiene corporal con un antiséptico eficaz, siempre que no tengan criterios favorecedores de fracaso y desarrollo de resistencia (ver tabla 3)
	En caso de resistencia a mupirocina, se utilizará un tratamiento tópico o sistémico alternativo

Tabla 5. Recomendaciones para evitar la aparición de resistencia a mupirocina en *Staphylococcus aureus*.

Recomendaciones
Evitar el uso indiscriminado de mupirocina
Evitar el uso repetido de mupirocina en el mismo paciente
Evitar el uso de mupirocina en pacientes con alta probabilidad de fracaso de descolonización (ventilación mecánica, sonda nasogástrica, heridas ó úlceras colonizadas)
Establecer indicaciones y medidas de control para el uso de mupirocina
Establecer un sistema de vigilancia de la resistencia a mupirocina mediante la realización de estudios de sensibilidad en determinadas cepas de <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina.

SECCIÓN 3. INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

Introducción

S. aureus es uno de los principales patógenos implicados en estas infecciones. La infecciones se inician cuando acontece una ruptura en la barrera cutáneo-mucosa que precipita el paso del microorganismo a los tejidos adyacentes y al torrente sanguíneo. Las infecciones producidas por SARM tienen el mismo espectro clínico que las producidas por SASM, pero las diferencias vienen dadas por las implicaciones en el tratamiento y los mecanismos de prevención de su transmisión.

Epidemiología y factores de riesgo

Las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos ocupan el primer lugar en cuanto a frecuencia entre las producidas por SARM^{1,2}, de manera que suponen entre el 40 y el 50% de las mismas en hospitales españoles^{3,4}. Hasta hace pocos años, estas infecciones ocurrían de manera prácticamente exclusiva en relación con la atención sanitaria, pero recientemente se están describiendo en pacientes sin relación con dicha atención en determinadas áreas del mundo (por el momento, no en España; ver apartado de epidemiología), en las que supone un problema emergente^{4,5}.

A los factores de riesgo generales para infección por SARM, hay que añadir algunos específicos para las infecciones de piel y tejidos blandos, como lógicamente son las soluciones de continuidad en la barrera cutáneo-mucosa (heridas o traumatismos, distintas dermatosis⁶). En algunos estudios se ha encontrado que son más frecuentes entre pacientes con un nivel socio-económico bajo y pertenecientes a algunos grupos étnicos minoritarios². En determinadas áreas se están describiendo un número creciente de brotes de infecciones en sujetos ingresados en instituciones penitenciarias, correccionales y clubes deportivos. En todos estos casos, las características comunes son la existencia de contactos directos piel-piel entre los individuos o la costumbre de compartir prendas deportivas y de aseo colonizadas por SARM^{5,6}. También se están describiendo en niños sin aparentes factores de riesgo².

SARM es un patógeno muy importante en las unidades de quemados, representando en algunos estudios el 25% de todos los aislamientos en dichos servicios, siendo el segundo microorganismo en importancia tras *Pseudomonas aeruginosa*⁷.

Manifestaciones clínicas

Infecciones superficiales. Al igual que para SARM, el espectro clínico incluye foliculitis, forúnculos, ántrax, eczema atópico, impétigo e hidrosadenitis supurativa. Desde el punto de vista clínico, las infecciones por SARM no difieren de las producidas por SARM.

Infecciones profundas; úlceras varicosas y por decúbito. Se incluyen entre las infecciones profundas: celulitis, linfangitis con linfadenitis, mastitis, fascitis necrosante y piomiositis. Aunque el espectro clínico es el mismo que para las infecciones por SARM, algunos autores encuentran una mayor tendencia a producir celulitis y abscesos en las cepas comunitarias de SARM que en las nosocomiales, así como mayor frecuencia en los requerimientos de tratamiento quirúrgico². Este hecho parece estar en relación con factores de virulencia individual de estas cepas, que podrían estar relacionadas con una mayor frecuencia de producción de infecciones de piel y tejidos blandos, en contraposición a otras cepas con especial capacidad para producir cuadros sistémicos⁴. Así, se ha descrito un caso de una mujer con mastitis y absceso mamario secundario por SARM, mientras que su bebé y varios miembros de su familia desarrollaron forúnculos y otras infecciones cutáneas por el mismo microorganismo⁸. Se han descrito también casos de gangrena de Fournier⁹ y de piomiositis, la mayoría de éstas en pacientes sin aparentes factores predisponentes y de adquisición comunitaria¹⁰⁻¹².

Entre el 80 y el 100% de las úlceras varicosas crónicas están colonizadas por bacterias, siendo las más comunes *S. aureus* y *P. aeruginosa*¹³. El principal factor de riesgo para el aislamiento de SARM en estas lesiones es la hospitalización previa¹⁴. Las úlceras por presión son uno de los principales reservorios de SARM en algunas plantas de hospitalización, presentando la infección por SARM grandes dificultades para su erradicación¹⁵.

Infecciones con exantema cutáneo difuso y síndrome de la piel escaldada estafilocócica. Se han descrito casos del síndrome de piel escaldada estafilocócica causados por SARM tanto en adultos como en niños, en uno de ellos relacionado con endocarditis protésica previa por el mismo microorganismo¹⁶⁻¹⁸.

Infecciones de localización quirúrgica. Dado que *S. aureus* es una de los principales microorganismos implicados en la infección quirúrgica, SARM es un patógeno muy importante en aquellos servicios quirúrgicos en los que existe transmisión de SARM. Diversos estudios identifican factores de riesgo específico (tabla 6). Aunque la infección

por SARM trae consigo una prolongación de la estancia hospitalaria, existe controversia sobre si causa mayor mortalidad²¹⁻²⁶.

Especial relevancia por su gravedad tienen las infecciones mediastínicas tras cirugía cardiaca. En este tipo de infecciones, el aislamiento de SARM sí se ha asociado más claramente a una mayor mortalidad en relación con las infecciones causadas por otros microorganismos²³⁻²⁵.

Tratamiento y medidas de prevención.

En las infecciones superficiales no complicadas puede considerarse el uso de agentes tópicos como la mupirocina o el ácido fusídico, aunque existe riesgo de desarrollo de resistencias con su uso²⁷. Por tanto, y dado que la mupirocina (y en menor medida, el ácido fusídico) son herramientas básicas para el control de los brotes por SARM en los centros sanitarios, parece aconsejable evitar el uso prolongado ó repetido de mupirocina^{28,29} así como en pacientes en los que la posibilidad de fracaso terapéutico (y por tanto, el desarrollo de resistencias) es elevado, como aquellos con úlceras crónicas, fístulas, úlceras por presión, material extraño, etc^{29,30}. El tratamiento local con la mayoría de los antisépticos (entre los que se incluye la povidona iodada) no es eficaz en la erradicación de SARM de las lesiones cutáneas, especialmente en las úlceras por decúbito. Los resultados de algunos estudios sugieren que el uso de violeta de genciana puede ser eficaz^{31,32}, pero tiene el inconveniente de que tiñe de color azul la piel y la ropa.

En algunos casos (presencia de fiebre ó afectación general) se plantea el uso de antibioterapia sistémica. Si se considera que el caso es susceptible de tratamiento oral, las alternativas son similares a las existentes en las infecciones por SARM con la lógica excepción de los betalactámicos y en función de la sensibilidad del SARM aislado: trimetoprim-sulfametoxazol³³ (solo o asociado a rifampicina), clindamicina³⁴ y la asociación de rifampicina más fluorquinolona³⁵. En el caso de infecciones graves, pacientes que no toleren la terapia oral o SARM resistente a fármacos orales, los antibióticos de elección son la vancomicina y la teicoplanina³⁶⁻³⁸. Esta última es más cara pero puede administrarse por vía intramuscular. Linezolid se ha mostrado también eficaz en infecciones de partes blandas³⁹ y es activo frente a SARM, por lo que constituye otra alternativa. Su coste es muy alto. Dado que puede administrarse por vía oral, permite su uso secuencial; en un reciente estudio aleatorizado que comparó linezolid con vancomicina en el tratamiento de pacientes con infecciones complicadas

de piel y tejidos blandos, linezolid redujo de forma significativa los días de estancia hospitalaria⁴⁰. Linezolid ha demostrado también una similar eficacia y seguridad que la teicoplanina en un estudio aleatorizado a doble ciego en pacientes críticos, con datos que sugieren además una mejor penetración en la piel y mucosas que la de teicoplanina⁴¹. No ha sido comparado con otros fármacos orales de coste mucho más reducido, por lo que linezolid debe reservarse para pacientes que presenten intolerancia a los mismos o cepas resistentes. Daptomicina (fármaco no comercializado en España en la fecha de redacción) se ha mostrado tan eficaz y seguro como los comparadores (penicilinas resistentes a penicilinasas y vancomicina) en infecciones complicadas de la piel y estructuras relacionadas en un ensayo clínico aleatorizado⁴²; SARM fue la causa de infección en 40 pacientes de cada brazo.

La duración del tratamiento antimicrobiano no ha sido bien definida y debe individualizarse. En infecciones superficiales posiblemente baste con 5-7 días, y en las profundas o complicadas suele recomendarse una duración no inferior a 10-14 días en función de los datos obtenidos de los estudios antes señalados.

En las infecciones complicadas, necrosantes o con formación de abscesos es necesario el tratamiento quirúrgico concomitante.

En relación con las medidas de prevención, deben aplicarse las medidas de prevención de transmisión de SARM (ver apartado de epidemiología). Los resultados de una revisión sistemática reciente no favorecen a la utilización sistemática de mupirocina nasal para disminuir la incidencia de infección quirúrgica⁴³. Sin embargo, es útil en pacientes colonizados por SARM⁴⁴, y probablemente en unidades de cirugía cardíaca y ortopédica con tasas elevadas de infección⁴⁵⁻⁴⁷.

Recomendaciones

1. Las infecciones superficiales de piel y partes blandas sin repercusión sistémica por SARM pueden tratarse con antimicrobianos tópicos como mupirocina ó ácido fusídico (AII). Sin embargo, es imperativo evitar el uso indiscriminado de estos agentes así como su uso prolongado ó repetido en el mismo paciente (EII), y en los pacientes en los que existe una elevada probabilidad de fracaso (úlceras ó fístulas crónicas, presencia de implantes) (DII), por el riesgo de desarrollo de resistencia.

2. En el tratamiento de infecciones graves de piel y partes blandas de adquisición nosocomial se recomienda usar empíricamente un fármaco con actividad frente a SARM (ver recomendación 3) hasta conocer la etiología del proceso (BII).
3. En el caso de infecciones graves por SARM se recomienda tratamiento con vancomicina intravenosa (AII). Las alternativas son teicoplanina intravenosa ó intramuscular (BI), trimetoprim-sulfametoxazol (BII), clindamicina (BII), rifampicina más quinolona (BII) ó linezolid (BI), siempre que el microorganismo sea sensible.
4. Si se precisa tratamiento sistémico pero la infección no es grave, se aconseja el tratamiento oral con trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina ó rifampicina más quinolona (BIII). Linezolid, por su mayor coste, debe reservarse para pacientes que presenten intolerancia a otros fármacos o en caso de infecciones resistentes a los mismos (BI).
5. La duración del tratamiento debe individualizarse; en general, se aconseja 5-7 días en las infecciones superficiales (BIII) y 10-14 días en las profundas (BIII).
6. En las infecciones necrosantes o con formación de abscesos es necesario el drenaje quirúrgico inmediato (AII).
7. No se recomienda la administración de mupirocina nasal a todos los pacientes como medida de prevención de la infección quirúrgica (EI), pero sí en aquellos colonizados por SARM (AI), y posiblemente en cirugía cardíaca y ortopédica en centros con elevada tasa de infección por SARM (BII).

Bibliografía

1. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 50-5.
2. Eady EA, Cove JH. Staphylococcal resistance revisited: community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. An emerging problem for the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 103-24.
3. Cercenado E, Sánchez-Carrillo C, Alcalá L, Bouza E y Grupo de trabajo para el estudio de Estafilococos. Situación actual de la resistencia de *Staphylococcus* en España. Cuarto estudio nacional (1996). Rev Clin Esp 1997; 197 (Supl. 2): 12-8.
4. Rodríguez Baño J, J. Rodríguez Baño, A. Millán, M.A. Domínguez, B. Almirante, E. Cercenado, B. Padilla, M. Pujol y grupo GEIH/GEMARA/REIPI. *Staphylococcus aureus* en España: características clínicas y epidemiológicas (proyecto SARM 2003 GEIH/GEMARA/REIPI). XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Bilbao 2004. Abstract 217.
5. CDC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants. Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52(33): 793-5.
6. CDC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft infections in a state prison-Mississippi, 2000. Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 919-22.

7. Oncul O, Yuksel F, Altunay H, Acikel C, Celikoz B, Cavuslu S. The evaluation of nosocomial infection during 1-year-period in the burn unit of a training hospital in Istanbul, Turkey. *Burns* 2002; 28: 738-44.
8. Amir L. Breastfeeding and *Staphylococcus aureus*: three case reports. *Breastfeed Rev* 2002; 10: 15-8.
9. Vaidyanathan S, Soni BM, Hughes PL, Mansour P, Singh G, Darroch J, Oo T. Localised necrosis of scrotum (Fournier's gangrene) in a spinal cord injury patient-a case report. *BMC Fam Pract* 2002; 3: 20.
10. Millar C, Page T, Paterson P, Taylor CP. MRSA pyomyositis complicating sickle cell anaemia. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 329-32.
11. Milochau P, Talarmin B, Le Ru Y, Allard G, Plantin P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* myositis. *Ann Dermatol Venerol* 1997; 124: 612-4.
12. Kong NC, Asmah J, Lim VK, Ong PH, Adam PA. Pyomyositis revisited. *Ann Acad Med Singapore* 1996; 25: 609-11.
13. O'Meara S, Ovington L. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. En: *The Cochrane Library*, issue 4. John Wiley and Sons, Ltd. Chichester, Reino Unido, 2003.
14. Trividic M, Gauthier ML, Sparsa A, Ploy MC, Mounier M, Boulinguez S, Bedane C, Bonnetblanc JM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dermatological practice: origin, risk factors and outcome. *Ann Dermatol Venerol* 2002; 129: 27-9.
15. Ellis SL, Finn P, Noone M, Leaper DJ. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pressure sores using warming therapy. *Surg Infect (Larchmt)* 2003; 4: 53-5.
16. Ito Y, Funabashi YM, Toda K, Shimazaki M, Nakamura T, Morita E. Staphylococcal scalded-skin syndrome in an adult due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemoter* 2002; 8: 256-61.
17. Ansai SI, Shimanuki T, Uchino H, Nakamura C, Arai S. Staphylococcal scalded skin syndrome with prosthetic valve endocarditis. *Eur J Dermatol* 200; 10: 630-2.
18. Acland KM, Darvay A, Griffin C, Aalai SA, Rusell-Jones R. Staphylococcal scalded skin syndrome in an adult associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Br J Dermatol* 1999; 140: 518-20.
19. Fukatsu K, Saito H, Matsuda T, Ikeda S, Furukawa S, Muto T. Influences of type and duration of antimicrobial prophylaxis on an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on the incidence of wound infection. *Arch Surg* 1997; 132: 1320-5.
20. Samad A, Banerjee D, Carbarns N, Ghosh S. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in surgical patients, on admission to a Welsh hospital. *J Hosp Infect* 2002; 51: 43-6.
21. Ross H. Postoperative wound infection with methicillin-resistant staphylococci in general surgical patients. *Aust N Z J Surg* 1985; 55: 13-7.
22. Naylor AR, Hayes PD, Darke S. A prospective audit of complex wound and graft infections in Great Britain and Ireland: the emergence of MRSA. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 289-94.
23. Lin CH, Hsu RB, Chang SC, Lin FY, Chu SH. Poststernotomy mediastinitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endemic in a hospital. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 679-84.
24. Mekontso-Dessap A, Kirsch M, Brun-Buisson C, Loisanche D. Poststernotomy mediastinitis due to *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible cases. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 877-83.
25. Sakamoto H, Fukuda I, Oosaka M, Nakata H. Risk factors and treatment of deep sternal wound infections after cardiac operation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 226-32.
26. Ching SS, Muralikrishnan VP, Whiteley GS. Relaparotomy: a five-year review of indications and outcome. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 333-7.
27. Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization (Cochrane review). En: *The Cochrane Library*, issue 4. John Wiley and Sons, Ltd. Chichester, Reino Unido, 2003.
28. Kauffman CA, Terpenning MS, He X, Zarins LT, Ramsey MA, Jorgensen KA, Sottile WS, Bradley SF. Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a long-term-care facility with the use of mupirocin ointment. *Am J Med* 1993; 94: 371-8.
29. Annigeri R, Conly J, Vas S, Dedier H, Prakashan KP, Bargman JM, Jassal V, Oreopoulos D. Emergence of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* in chronic peritoneal dialysis patients using mupirocin prophylaxis to prevent exit-site infection. *Perit Dial Int* 2001; 21: 554-9.
30. Vasquez JE, Walker ES, Franzus BW, Overbay BK, Reagan DR, Sarubbi FA. The epidemiology of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Veterans' Affairs hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 459-64.

31. Okano M, Noguchi S, Tabata K, Matsumoto Y. Topical gentian violet for cutaneous infection and nasal carriage with MRSA. *Int J Dermatol* 2000; 39: 942-4.
32. Saji M, Taguchi S, Uchiyama K, Osono E, Hayama N, Ohkuni H. Efficacy of gentian violet in the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from skin lesions. *J Hosp Infect* 1995; 31: 225-8.
33. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 390-8.
34. Pusponogoro EH, Wiryadi BE. Clindamycin and cloxacillin compared in the treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Ther* 1990; 12: 236-41.
35. Smith SM, Eng RHK, Tecson-Tumang F. Ciprofloxacin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections or colonizations. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 181-4.
36. Chirugi VA, Edelstein H, Oster SE et al. Randomized comparison trial of teicoplanin i.v., teicoplanin i.m., and cefazolin therapy for skin and soft tissue infections caused by gram-positive bacteria. *South Med J* 1994; 87: 875-80.
37. Teicoplanin in the treatment of skin and soft tissue infections: results of a multicentre study. *Infection* 1991; 19: 190-4.
38. Fernández-Guerrero M, Gobernado M, Ariza J, Williams A. Spanish experience with teicoplanin. *Scand J Infect Dis* 1990; 72 (Suppl.): 38-44.
39. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3408-13.
40. Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Rybak MJ. Effect of linezolid versus vancomycin on length of hospital stay in patients with complicated skin and soft tissue infections caused by known or suspected methicillin-resistant staphylococci: results from a randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)* 2003; 4: 57-70.
41. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, Taylor L, Hayman S, Shaw S, Kibbler Shulman R, Singer M, Wilson AP. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (2): 345-55.
42. Arbeit RD, Maki D, Talli FP, Campanaro E, Eisenstein BI and the daptomycin 98-01 and 99-01 investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673-81.
43. Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 933-938.
44. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Eng J Med* 2002; 346: 1871-7.
45. Cimochoowski GE, Harostock MD, Brown R, Bernardi M, Alonzo N, Coyle K. Intranasal mupirocin reduces sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1572-8.
46. Van der Bergh MF, Kluytmans JA, van Hout BA, et al. Cost-effectiveness of perioperative mupirocin nasal ointment in cardiothoracic surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 786-92.
47. Wilcox MH, Hall J, Pike H, Templeton PA, Fawley WN, Parnell P, Verity P. Use of perioperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect* 2003; 54: 196-201.

Tabla 6. Factores de riesgo para la infección por *S. aureus* meticilín-resistente de heridas quirúrgicas (referencias: 19-21)

- Uso previo de antibióticos, especialmente cefalosporinas de 3ª generación.
- Ingresos hospitalarios previos o institucionalización.
- Múltiples intervenciones.
- Presencia de dispositivos de drenaje.
- Enfermedades malignas.
- Complicaciones postoperatorias.
- Ingreso en UCI.
- Mayor tiempo de estancia preoperatoria.
- Infección/colonización por SARM en otra colonización.

SECCIÓN 4. BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

BACTERIEMIA

Epidemiología

SARM es una etiología principal de bacteriemia y en menor medida de endocarditis. La distinción entre bacteriemia y endocarditis no es fácil en muchas ocasiones, pero es esencial para el manejo de los pacientes. Ambas infecciones son predominantemente nosocomiales, ocasionan una elevada morbimortalidad y tienen escasas opciones terapéuticas.

En nuestro país, según datos del EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), (<http://www.earss.rivm.nl/index.html>), la proporción de bacteriemias por SARM respecto del total de las causadas por *S. aureus* durante los años 2000-2002 fue del 25%. En Andalucía, según la misma fuente, la proporción de SARM fue del 20.4%¹. En EEUU, SARM supone el 29% de las bacteriemias por *S. aureus*². Como ejemplo de un centro concreto, la incidencia de bacteriemia por *S. aureus* en los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla en el año 2000 fue de 0.5 episodios por cada 1000 ingresos, y SARM representó el 20% de las mismas. Por servicios, la mayor incidencia la tuvieron Nefrología (12.9/1.000 ingresos), seguida de la Unidad de Grandes Quemados (6.9/1.000 ingresos), Rehabilitación (6.9/1.000 ingresos), y las UCIs del Hospital de Traumatología y del Hospital General (4.8 y 2.8/1.000 ingresos respectivamente (datos facilitados por el Dr. Elías Cañas).

Factores de riesgo

La adquisición nosocomial ha sido durante décadas el origen casi exclusivo de la bacteriemia por SARM. En los últimos años los casos adquiridos en la comunidad representan entre el 4% y el 26%^{3,4}. Muchos de estos pacientes tienen contacto frecuente con el hospital, o proceden de centros de cuidados mínimos o son portadores de cuerpos extraños intravasculares⁵. Es necesario redefinir los conceptos de adquisición nosocomial y comunitaria, la realidad asistencial actual es más compleja que esa simple dicotomía. Para ello se ha propuesto el concepto de la bacteriemia asociada a la atención sanitaria en pacientes externos^{6,7}.

El catéter intravascular es único factor de riesgo independiente de bacteriemia por SARM (OR = 2,7, IC 95% = 1,1-6,6)⁸. Los siguientes factores son más frecuentes en los pacientes con bacteriemia por SARM que en los pacientes con bacteriemia por

SASM: edad mayor de 70 años, adquisición nosocomial, estancia hospitalaria previa prolongada, estancia en UCI, enfermedad subyacente grave, cardiopatía congénita, valvulopatía previa, tratamiento antimicrobiano previo, origen de la bacteriemia en la herida quirúrgica, y ser portador nasal de SARM⁸⁻¹⁰. El estado de portador nasal de SARM en pacientes de UCI durante una situación de brote tiene un riesgo relativo de bacteriemia por SARM del 3.9 (IC 95% = 1,6-9,8)¹¹.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son superponibles a las descritas para la bacteriemia por *S. aureus*. La mayoría de los pacientes tienen alguna enfermedad subyacente crónica (93%)⁴. El catéter intravascular, la neumonía y la infección del lecho quirúrgico representan más del 50% de las fuentes de bacteriemia por SARM, y en el 39% de los casos es desconocido¹². Un tercio de los pacientes desarrollan complicaciones, las más comunes son la osteomielitis y la artritis (4-20%), el *shock* séptico (18%) y la endocarditis (1-20%)^{4,12-14}. Los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones son la bacteriemia persistente, definida por hemocultivo positivo a las 48-96 h. del inicial¹⁵, la presencia de valvulopatía, de dispositivos intravasculares permanentes, de prótesis osteoarticulares y la hemodiálisis¹⁶. La endocarditis y el catéter intravascular son el origen más común de la bacteriemia persistente, el aneurisma micótico de la aorta abdominal y el absceso prostático de forma anecdótica^{17,18}.

En general, el riesgo de endocarditis es menor ante una bacteriemia por SARM que por SASM (20% vs. 43% respectivamente)¹³. La frecuencia de endocarditis en la bacteriemia por SARM es muy variable (1-20%) y está condicionada por el tipo de población incluida y por la utilización de la ecocardiografía transesofágica. La ecocardiografía transesofágica es más sensible que la transtorácica (60 vs 90%) para el diagnóstico de la endocarditis en general, y para la detección de los abscesos paravalvulares en la endocarditis por *S. aureus* en particular¹⁹. No se sabe cual es la técnica ecocardiográfica de elección en la evaluación diagnóstica de la bacteriemia por *S. aureus*. La ecocardiografía transesofágica se recomienda en todos los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* de alto riesgo de endocarditis. Incluye a los pacientes con prótesis valvulares y otros dispositivos intracardiacos permanentes, a los pacientes con bacteriemia prolongada, con alteraciones recientes de la conducción cardiaca, y a los pacientes con bacteriemia adquirida en la comunidad^{16,20}.

Pronóstico

La morbilidad de la bacteriemia por SARM, evaluada por la estancia hospitalaria extra y el coste atribuible es tres veces superior a la de la bacteriemia por SASM²¹.

La mortalidad de los pacientes con bacteriemia por SARM es elevada. En un metaanálisis de 31 estudios realizados entre el año 1980 y el 2000 se encontró una mortalidad del 34%, con un rango del 0% al 83%²². La influencia de la resistencia a meticilina en el pronóstico de la bacteriemia por *S. aureus* es un tema no resuelto, pero la mayoría de las evidencias le confieren peor pronóstico. En el metaanálisis anterior la mortalidad asociada a la bacteriemia por SARM es mayor que por SASM (OR=1,93; IC 95%: 1,5-2,4). Además el 22% de los estudios demuestran peor pronóstico de la bacteriemia por SARM, el 77% no encuentran diferencias, y ningún estudio encuentra mejor pronóstico de la bacteriemia por SARM²². Una limitación de estos resultados es que ambos grupos no son homogéneos pues la estancia hospitalaria previa es más prolongada en el grupo SARM²³.

Al menos tres causas podrían explicar el peor pronóstico de la bacteriemia por SARM: a) SARM podría ser más virulento; esto no ha sido demostrado en la clínica. Por el contrario, en un estudio reciente no hay diferencias en la agresividad clínica al inicio de la bacteriemia por SARM comparada con SASM²⁴. b) La menor eficacia de vancomicina. Sabemos que vancomicina es menos eficaz que cloxacilina en el tratamiento de las bacteriemias por SASM²⁵ y que es un factor de riesgo para la bacteriemia recurrente por *S. aureus*²⁶. c) La demora del tratamiento antimicrobiano apropiado. El tratamiento antimicrobiano empírico de la bacteriemia por SARM es inapropiado con mayor frecuencia que en la bacteriemia por SASM^{10,12}. La demora del tratamiento antimicrobiano apropiado es un factor de mal pronóstico en la bacteriemia por SARM^{24,27}.

Conocer el origen de la bacteriemia por SARM tiene utilidad pronóstica. Las bacteriemias por SARM que se originan en el catéter intravenoso, tracto urinario, nasofaringe, ginecológico y relacionado con manipulaciones diagnóstico terapéuticas (endoscopias, cateterización arterial, esclerosis de varices) son de bajo riesgo de mortalidad (<10%). Mientras que las de origen endovascular, pulmonar, abdominal y sistema nervioso central son de alto de mortalidad (>20%)⁴.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas para la bacteriemia por SARM son limitadas por el reducido número de antimicrobianos activos y de ensayos aleatorizados disponibles.

Vancomicina. A dosis de 15 mg/kg/iv/12 h, es considerada el antimicrobiano de elección en la bacteriemia por SARM²⁸. La administración de vancomicina en perfusión continua en pacientes críticos no mejora la evolución comparada con la administración intermitente²⁹.

Teicoplanina. No hay estudios aleatorizados que comparen teicoplanina con vancomicina en la bacteriemia por SARM. En un estudio abierto de bacteriemias por *S. aureus* las curaciones con teicoplanina alcanzan el 88% (69/78), y están directamente relacionadas con las concentraciones valle (7 mg/l en los que curan vs. 3.9 mg/dl en los que fracasa)³⁰. En la actualidad el fabricante recomienda para el tratamiento de las infecciones graves por *S. aureus* dosis de 12 mg/kg/iv/día y alcanzar niveles valle superiores a 10 mg/l.³¹ La hemoperfusión con filtro de polimixina B combinada con teicoplanina ha conseguido resultados espectaculares frente al tratamiento convencional de la bacteriemia por SARM en un estudio (90% vs. 20-53% de supervivencia respectivamente)³².

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Se ha comparado con vancomicina en un ensayo aleatorizado y doble ciego en 101 pacientes con infecciones por *S. aureus*. En el subgrupo de pacientes con bacteriemia por SARM (n=38), el tratamiento con TMP-SMX fue tan eficaz como vancomicina (curación de 24 de 24 casos con TMP-SMX y 14 de 14 con vancomicina) y la eficacia microbiológica, determinada por la duración de la bacteriemia, fue también equivalente (5.2 frente a 5.6 días). La dosis de TMP-SMX fue de 320/1.600 mg/12 h por vía IV. En el subgrupo de pacientes con infección por SARM, TMP-SMX fue inferior a vancomicina. Los efectos adversos fueron más comunes con TMP-SMX³³.

Linezolid. Se ha comparado con vancomicina en 22 pacientes con bacteriemia por SARM incluidos en dos amplios estudios aleatorizados de tratamiento de la neumonía nosocomial. La mortalidad de los pacientes con neumonía bacteriémica por SARM tratados con vancomicina y linezolid fue equivalente (36% vs. 13% respectivamente, p=0,2)³⁴. Otro estudio aleatorizado y abierto compara linezolid con vancomicina en el tratamiento de infecciones varias por SARM. En él se incluyen 43 pacientes con bacteriemia por SARM y la curación clínica con linezolid y vancomicina fue similar (56% vs. 50% respectivamente). Las náuseas y la diarrea fueron más frecuentes en el

grupo linezolid. Se excluyeron del estudio los pacientes con neutropenia, cuerpo extraño no eliminable, endocarditis izquierda, osteomielitis e infección del sistema nervioso central. La dosis de linezolid fueron de 600 mg/12h por vía IV durante al menos 7 días, continuando con 600 mg/12h por VO a discreción del investigador pero recomendando una duración total de 14 a 28 días³⁵.

Quinupristina-dalfopristina. Se ha empleado en un estudio abierto de infecciones varias por SARM en 90 pacientes con fracaso o intolerancia al tratamiento previo; curaron 7 de los 11 (64%) pacientes con bacteriemia³⁶.

Tratamiento combinado. La rifampicina, a dosis de 600 mg/día durante 5 días, combinada con vancomicina fue eficaz en el tratamiento de 13 de 14 los pacientes quemados con bacteriemia por SARM sin respuesta al tratamiento con vancomicina³⁷. Los aminoglucósidos combinados con vancomicina no mejoran el resultado final de la endocarditis por SARM e incrementan la nefrotoxicidad¹⁶. No hay datos en la bacteriemia no complicada.

Erradicación del foco. En la bacteriemia por SARM además del tratamiento antimicrobiano la erradicación del foco primario o secundario de infección es imprescindible para conseguir la curación. En tres estudios observacionales se ha demostrado que la retirada del catéter intravenoso acelera la curación o aumenta la tasa de curaciones en los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* de ese origen³⁸.

Duración del tratamiento. La duración óptima del tratamiento tiene por objetivo conseguir en el menor tiempo posible la curación y evitar las complicaciones tardías y la recidiva. Por falta de datos específicos mostraremos los datos disponibles sobre la duración del tratamiento en la bacteriemia por *S. aureus* en general. El tratamiento con vancomicina, la hemodiálisis y los cuerpos extraños permanentes deben ser tenidos en cuenta a la hora de decidir la duración final del tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*, pues son factores de riesgo para la recidiva de la bacteriemia¹⁵. En la bacteriemia por *S. aureus* no complicada y asociada a catéter el tratamiento parenteral durante 10 a 15 días es equivalente, en cuanto a curación y recidivas, a tratamientos más prolongados. Por el contrario tratamientos inferiores a 10 días se asocian a más recidivas¹⁸. La duración del tratamiento antimicrobiano parenteral en la bacteriemia complicada dependerá del tipo de complicación. Se recomienda de forma general entre 2 y 6 semanas²⁸.

Tratamiento secuencial. Aunque el tratamiento estándar de la bacteriemia por *S. aureus* es parenteral, con frecuencia se plantea en la práctica la cuestión de completar la

duación mínima necesaria del tratamiento (tras varios días de terapia intravenosa) por vía oral, siempre que la infección esté controlada y la situación del paciente lo haga posible. En el caso de SARM, la experiencia publicada se limita a casos anecdóticos o a series de casos que incluyen distintos tipos de infecciones. Las opciones potenciales (en función de la sensibilidad de la cepa aislada) son TMP-SMX (solo o asociado a rifampicina), linezolid y clindamicina. La opción de ciprofloxacino más rifampicina, de la que existe evidencia de su eficacia en endocarditis tricuspídea por SASM^{39,40}, raramente es viable dado que la mayoría de cepas de SARM son resistentes a ciprofloxacino. Se necesitan estudios que investiguen la eficacia a corto y largo plazo, la seguridad y la relación coste-beneficio de estas opciones antes de poder proporcionar recomendaciones específicas.

Prevención

La vacuna de polisacáridos en pacientes en hemodiálisis crónica confiere protección parcial frente a la bacteriemia por *S. aureus* durante las primeras 40 semanas postvacunación (57% de reducción, IC 95%: 10-81). La proporción de bacteriemias por SARM fue del 19%⁴⁰. El tratamiento con mupirocina nasal de los pacientes portadores reduce la incidencia de bacteriemia por *S. aureus* en pacientes en hemodiálisis⁴¹.

El control de SARM se asocia a la disminución significativa de la incidencia de bacteriemia por SARM; en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, la disminución de la incidencia de SARM en el centro tras la implantación de un programa específico de control de SARM se acompañó de una disminución en la incidencia de bacteremia por SARM del 72%⁴².

ENDOCARDITIS

S. aureus es la etiología del 22-50% de las endocarditis sobre válvula nativa y del 10-24% de las endocarditis protésicas con una tendencia creciente²⁸. Mayoritariamente son endocarditis por SASM, por lo que el conocimiento de las endocarditis por SARM es muy limitado. La incidencia de endocarditis por SARM no es conocida. No es correcto estimar la frecuencia de endocarditis por SARM a partir de que el 25% de las bacteriemias por *S. aureus* son SARM, porque la bacteriemia por SARM se asocia a endocarditis con menor frecuencia¹³. SARM causa principalmente endocarditis protésicas y nosocomiales, aunque se ha descrito también como causa de

endocarditis sobre válvula nativa y adquisición comunitaria en usuarios de drogas por vía parenteral⁴². En la tabla 1 se expresan datos de frecuencia de endocarditis por *S. aureus* en el Hospital Virgen del Rocío (facilitados por el Dr. Arístides Alarcón).

Tabla 1. Endocarditis por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en el Hospital Virgen del Rocío durante los años 1984-2003.

Endocarditis	Nº total	<i>S. aureus</i> , Nº (%)	SARM, Nº (% sobre <i>S. aureus</i>)
Total	366	153 (42)	12 (7.8)
Derechas*	128	105 (82)	10 (9.5)
Izquierdas	238	48 (20)	2 (4.1)

* 119 pacientes eran usuarios de drogas por vía parenteral.

Pronóstico

La mortalidad de los pacientes con endocarditis por SARM varía entre el 10% de la endocarditis derecha y el 40% de la endocarditis protésica, con una tendencia hacia una mayor mortalidad comparada con la endocarditis por SASM (OR = 1,79; IC 95% = 0,8-3,81)^{22,43}.

Tratamiento

Endocarditis sobre válvula nativa. La vancomicina es el tratamiento estándar de la endocarditis sobre válvula nativa por SARM con una tasa de fracasos entre el 14-40%¹⁶. En el más amplio estudio de endocarditis por SARM (n=42 pacientes), la respuesta clínica y microbiológica al tratamiento con vancomicina fue lenta, con una duración media de la fiebre de 7 días y de la bacteriemia de 9 días, pero no influyó negativamente en el resultado pues la tasa de curaciones fue del 86%⁴⁴. La dosis inicial de vancomicina es de 15 mg/kg/iv/12 h. ajustando mediante la determinación de niveles plasmáticos hasta conseguir nivel pico, una hora después de la administración 30-45 µg/ml. y nivel valle de 10-20 µg/ml²⁸. Los aminoglucósidos combinados con vancomicina no mejoran el resultado final de la endocarditis por SARM e incrementan la nefrotoxicidad¹⁶. Rifampicina combinada con vancomicina es equivalente a vancomicina en monoterapia en la endocarditis sobre válvula nativa por SARM, 14% de fracasos en cada grupo⁴⁴.

Teicoplanina se acompaña de un elevado índice de fracasos terapéuticos en la endocarditis por *S. aureus* tanto a dosis convencionales (6 mg/kg/día) como a dosis más elevadas (12 mg/kg/día durante la primera semana)^{45,46}. TMP-SMX se ha empleado en 3

casos de endocarditis tricuspídea por SARM con éxito³³, podría ser una alternativa a la vancomicina en el tratamiento de estos pacientes. Quinupristina-dalfopristina que se ha empleado en 11 pacientes con endocarditis por SARM con fracaso o intolerancia a los tratamientos previos, consiguiendo la curación en 6 casos (54.5%)³⁶, podría ser una alternativa para el tratamiento de estos pacientes. La experiencia con linezolid en el tratamiento de la endocarditis por SARM es de casos aislados con resultados opuestos^{47,48}. No hay experiencia para recomendar el uso de linezolid en el tratamiento de la endocarditis por SARM. Clinafloxacin se ha empleado en 4 casos de endocarditis sobre válvula nativa por SARM con 100% de curaciones, tras 16 días de tratamiento parenteral seguidos de 8 días de tratamiento oral⁴⁹. Este fármaco no se ha comercializado. La posibilidad de tratamiento con ciprofloxacino más rifampicina, de la que existen evidencias de eficacia en endocarditis tricuspídea por SARM, se encuentra limitada en el SARM por la muy elevada frecuencia de resistencia a ciprofloxacino de estas cepas.

La duración del tratamiento con vancomicina en la endocarditis por SARM sobre válvula nativa es de 28 días^{42,44}. Se ha demostrado que tratamientos de 14 días con vancomicina más gentamicina, se acompañan de una elevada tasa de fracasos en la endocarditis derecha²⁵. Se desaconseja que la duración del tratamiento de la endocarditis derecha con vancomicina sean 14 días. Se recomienda que la duración del tratamiento de la endocarditis por SARM sobre válvula nativa sea al menos 28 días.

Endocarditis sobre válvula protésica. La combinación de vancomicina con rifampicina (300 mg/vo/8 h.) durante 6-8 semanas más gentamicina (1 mg/kg/8 h.) durante las dos primeras semanas, se considera el tratamiento de elección de la endocarditis por SARM sobre válvula protésica⁵⁰. Las quinolonas en los casos sensibles pueden ser una alternativa a los aminoglucósidos²⁸.

Otros aspectos del tratamiento. La anticoagulación durante el tratamiento de la endocarditis protésica por *S. aureus* se ha asociado con una elevada mortalidad por complicaciones neurológicas⁵¹. Se desaconseja la anticoagulación durante el tratamiento de la endocarditis protésica por *S. aureus*.

Tratamiento quirúrgico. La sustitución valvular es una parte fundamental del tratamiento de la endocarditis por SARM que debe ser individualizada en cada caso. A falta de recomendaciones particulares para la endocarditis por SARM, son aplicables las recomendaciones generales para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa.

Entre ellas la endocarditis protésica por *S. aureus* tiene indicación de cirugía electiva pues reduce la mortalidad⁵².

Recomendaciones

Bacteriemia

1. Se recomienda el *screening* de portadores nasales de SARM en pacientes ingresados en UCI (al ingreso y semanalmente) durante una situación epidémica para valorar medidas de prevención específicas (BII).
2. Se recomienda repetir los hemocultivos a las 48-72 h. del hemocultivo diagnóstico a todos los pacientes con bacteriemia por SARM por su utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica (AII).
3. Debe realizarse ecocardiografía en los pacientes con bacteriemia por SARM siempre que se sospeche endocarditis (AII).
4. La ecocardiografía transesofágica se recomienda en todos los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* de alto riesgo de endocarditis. Incluye a los pacientes con prótesis valvulares y otros dispositivos intracardiacos permanentes, a los pacientes con bacteriemia prolongada, con alteraciones recientes de la conducción cardiaca, y a los pacientes con bacteriemia adquirida en la comunidad (AII).
5. Vancomicina por vía intravenosa es el tratamiento estándar de la bacteriemia por SARM (AII). Trimetoprim-sulfametoxazol es tan eficaz como vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SARM (BII). Teicoplanina es una alternativa a la vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia no complicada por SARM (BII). Linezolid es tan eficaz como vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SARM en pacientes sin neutropenia, endocarditis izquierda, osteomielitis ó infección del SNC (BII). Quinupristina-dalfopristina podría ser recomendada para el tratamiento de la bacteriemia por SARM en casos de fracaso o intolerancia a los otros antimicrobianos disponibles (CIII).
6. En la bacteriemia por SARM no se recomienda el tratamiento combinado de vancomicina con aminoglucósidos (DIII). En la bacteriemia por SARM sin respuesta al tratamiento con vancomicina, la combinación con rifampicina puede ser una opción eficaz (BIII).

7. En los pacientes con bacteriemia por SARM asociada a catéter venoso se recomienda la retirada del mismo (AII).
8. La duración del tratamiento antimicrobiano parenteral en la bacteriemia por *S. aureus* no complicada debe ser de 10 a 14 días (AII). La duración del tratamiento antimicrobiano parenteral en la bacteriemia complicada dependerá del tipo de complicación; de forma general, deberá ser de entre 2 y 6 semanas (AIII). No existen datos para hacer recomendaciones sobre terapia secuencial u oral (C), siendo éste un campo de investigación preferente.
9. La vacuna de polisacáridos previene de forma parcial y transitoria la bacteriemia por *S. aureus* en pacientes en hemodiálisis crónica (BI). El tratamiento con mupirocina de los portadores nasales de SARM en hemodiálisis reduce el riesgo de bacteriemia (BII).
10. El control de SARM en el hospital es eficaz para disminuir la incidencia de bacteriemia por SARM (BII).

Endocarditis

1. La vancomicina es el tratamiento antimicrobiano de elección de la endocarditis sobre válvula nativa por SARM (AII). La dosis inicial de vancomicina es de 15 mg/kg/iv/12 h. ajustando mediante la determinación de niveles plasmáticos hasta conseguir nivel pico, una hora después de la administración, de 30-45 µg/ml. y nivel valle de 10-20 µg/ml (BIII).
2. No se recomienda el tratamiento combinado con aminoglucósidos y vancomicina (DII) ni de rifampicina con vancomicina (DI) en la endocarditis sobre válvula nativa por SARM. No se recomienda el uso de teicoplanina en el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* (EI).
3. Trimetoprim-sulfametoxazol podría ser una alternativa a la vancomicina en el tratamiento de los pacientes con endocarditis tricuspídea por SARM (BIII). Quinupristina-dalfopristina podría ser una alternativa para el tratamiento de la endocarditis por SARM en casos de fracaso o intolerancia a los antimicrobianos disponibles (BIII). No hay experiencia suficiente para hacer recomendaciones sobre el uso de linezolid en el tratamiento de la endocarditis por SARM (CIII).
4. Se recomienda que la duración del tratamiento de la endocarditis por SARM sobre válvula nativa sea al menos 28 días (AII). Se desaconseja que la duración

del tratamiento de la endocarditis derecha por SARM con vancomicina sea de 14 días (EI).

5. La combinación de vancomicina con rifampicina (300 mg/vo/8 h.) durante 6-8 semanas más gentamicina (1 mg/kg/8 h.) durante las dos primeras semanas, se considera el tratamiento de elección de la endocarditis por SARM sobre válvula protésica (AII). Las quinolonas en los casos sensibles pueden ser una alternativa a los aminoglucósidos (BIII).
6. Se desaconseja la anticoagulación durante el tratamiento de la endocarditis protésica por *S. aureus* (DII).
7. La endocarditis protésica por *S. aureus* tiene indicación de cirugía electiva (AII).

Bibliografía

1. Sistema de Información Microbiológica de Andalucía (SIMAN), Informe semanal, Vol 7, nº23, 7 de junio del 2002.
2. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44.
3. Akram J, Glatt AE. True community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 106-7.
4. Soriano A, Martínez JA, Mensa J et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 368-73.
5. Johnson LB, Bhan A, Pawlak J, Manzor O, Saravolatz LD. Changing epidemiology of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24: 431-5.
6. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, Giladi M. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1431-9.
7. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137: 791-7.
8. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 96-102.
9. Lin JC, Yeh KM, Peng MY, Chang FY. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in Taiwan: risk factors for acquisition, clinical features and outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 24-8.
10. Roghmann MC. Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empiric therapy on survival in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1001-4.
11. Pujol M, Pena C, Pallares R, Ariza J, Ayats J, Dominguez MA, Gudiol F. Nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia among nasal carriers of methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains. *Am J Med*. 1996; 100: 509-16.
12. Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Kim HB, Oh MD, Kim EC, Choe KW. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 794-9.
13. Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive *S. aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. *Am Heart J* 2004; 147: 536-9.
14. Chang FY, MacDomanld BB, Peacock JE et al. A prospective multicenter study on *Staphylococcus aureus* bacteremia. Incidence of endocarditis, risk of mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine* 2003; 82: 322-32.

15. Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey GR et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med 2003; 163: 2066-72.
16. Petti CA, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. Infect Dis Clin N Am 2002; 16: 413-35.
17. Fraser TG, Smith ND, Noskin GA. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia due to a prostatic abscess. Scand J Infect Dis 2003; 35: 273-4.
18. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. Arch Intern Med 1995; 155: 1161-6.
19. Sachdev M, Peterson GE, Jollis JG. Imaging techniques for diagnosis of infective endocarditis. Infect Dis Clin N Am 2002; 16: 319-37.
20. Pigrau C, Rodriguez D, Planes AM et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 713-9.
21. Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 408-11.
22. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36: 53-9.
23. Hurley JC. Comparison of mortality associated with methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: an ecological analysis. Clin Infect Dis 2003; 37: 866-8.
24. Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. Clin Infect Dis 2003; 37: 1453-60.
25. Fortun J, Navas E, Martinez-Beltran J, Perez-Molina J, Martin-Davila P, Guerrero A, Moreno S. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. Clin Infect Dis 2001; 33: 120-5.
26. Fowler VG Jr, Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DJ, Gesty-Palmer D, Harrell LJ. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. J Infect Dis 1999; 179: 1157-61.
27. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. An outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2003; 36: 1418-23.
28. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998; 339: 520-32.
29. Di Filippo A, De Gaudio AR, Novelli A, Paternostro E, Pelagatti C, Livi P, Novelli GP. Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant staphylococcus infection. Chemotherapy. 1998; 44: 63-8.
30. Harding I, MacGowan AP, White LO, Darley ES, Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 835-41.
31. Vademecum internacional. 44 edición. Medicom S.A., Madrid. 2003.
32. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Inoue T, Shoji H, Shimada N, Koide H. Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 2003; 53: 58-63.
33. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. Ann Intern Med. 1992; 117: 390-8.
34. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin. Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest 2003; 124: 1789-97.
35. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JH, Batts DH, Hafkin B, and the Linezolid MRSA study group. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 2002; 34: 1481-90.
36. Drew RH, Perfect JR, Srinath L, Kurkimalis E, Dowzicky M, Talbot GH. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy. For the Synercid Emergency-Use Study Group. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 775-84.

37. Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas E, Lari AR. Rifampicin as an adjunct to vancomycin therapy in MRSA septicaemia in burns. *Burns* 1999; 25: 640-4.
38. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE; Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-72.
39. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA et al. Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989; 2: 1071-3.
40. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomised comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101:68-76.
41. Shinefield H, Black S, Fattom A, Horwith G, Rasgon S, Ordonez J, Yeoh H, Law D, Robbins JB, Schneerson R, Muenz L, Fuller S, Johnson J, Fireman B, Alcorn H, Naso R. Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 491-6.
42. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA, et al. Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 235-9.
43. Rodríguez Baño J, Pascual A, Ramírez E et al. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina endémico: control tras la implantación de un programa de control específico. X Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sevilla, 2002.
44. Levine DP, Cushing RD, Jui J, Brown WJ. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis in the Detroit Medical Center. *Ann Intern Med.* 1982; 97: 330-8.
45. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG Jr, Khayat N, Olaison L, Miro JM, Habib G, Abrutyn E, Eykyn S, Corey GR, Selton-Suty C, Hoen B; International collaboration on Endocarditis Study Group. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the international collaboration on endocarditis merged database. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1323-7.
46. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 674-80.
47. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 79-87.
48. Fortun J, Perez-Molina JA, Anon MT, Martinez-Beltran J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 525-8.
49. Ruiz ME, Guerrero IC, Tuazon CU. Endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: treatment failure with linezolid. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1018-20.
50. Pistella E, Campanile F, Bongiorno D, Stefani S, Di Nucci GD, Serra P, Venditti M. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 222-5.
51. Levine DP, Holley HP, Eiseman I, Willcox P, Tack K. Clinafloxacin for the treatment of bacterial endocarditis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 620-31.
52. Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274: 1706-13.
53. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 473-5.
54. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16: 453-75.

SECCIÓN 5. NEUMONÍA

Epidemiología

La neumonía por SARM es habitualmente de adquisición nosocomial, aunque en los últimos años se han descrito en algunos países casos de neumonía comunitaria necrosante por SARM en niños, causadas por cepas productoras de la leucocidina de Pantón-Valentine¹. Por el momento, no se han descrito en España, pero es importante mantener un elevado grado de sospecha.

La neumonía nosocomial es, en frecuencia, el segundo o tercer tipo de infección nosocomial^{2,3}. Su incidencia oscila entre 5 y 10 casos por mil pacientes ingresados. En las unidades de cuidados intensivos (UCIs) es la infección nosocomial más frecuente⁴⁻⁶, con tasas en nuestro país de alrededor de 16 episodios/1000 días de ventilación mecánica (VM)^{4,5}.

La mortalidad asociada a la NN es elevada; sin embargo, la variabilidad en la gravedad de la situación basal y la comorbilidad de los pacientes hace difícil evaluar el papel de la infección en el pronóstico. Mediante estudios de caso-control se han descrito diferentes resultados de mortalidad atribuible a la NN, que podría oscilar entre un tercio y la mitad de la mortalidad global⁷⁻¹³. La mayor influencia de la aparición de NN en la mortalidad atribuible a la infección parece producirse sobre aquellos pacientes en los que la comorbilidad subyacente es menos grave¹⁴⁻¹⁶, por lo que en ellos las estrategias terapéuticas adecuadas permitirían reducir más significativamente la mortalidad de esta infección. Los factores de riesgo asociados a la mortalidad atribuible en la NN son la gravedad de su presentación, el agente etiológico y la selección inapropiada de tratamiento⁸. Los pacientes con NN que reciben antibioterapia empírica adecuada tienen una probabilidad de supervivencia que dobla la de los inicialmente tratados incorrectamente¹⁷⁻²². La causa fundamental de tratamiento inicial incorrecto es la infección por bacterias multirresistentes, lo que es particularmente frecuente en los casos de NN de pacientes ingresados en cuidados intensivos y más aún en aquellos sometidos a VM. Diversos estudios concluyen que la modificación de un tratamiento empírico incorrecto de acuerdo con los resultados de las muestras respiratorias no consigue igualar el pronóstico de estos pacientes al de los que recibieron tratamiento empírico correcto^{20,22-24}.

De todo ello se deriva que las recomendaciones para el tratamiento de la NN hagan hincapié en la necesidad de estrategias adecuadas para la elección correcta del

tratamiento empírico como principal modo de reducir la mortalidad. Para ello es necesario conocer los patógenos más prevalentes y la frecuencia de aparición de resistencias a antimicrobianos en cada localización, así como los factores de riesgo asociados a la aparición de gérmenes resistentes en pacientes con NN. No obstante, se comprueba que el abordaje de este problema no se lleva a cabo de modo homogéneo a nivel internacional²⁵. Como consecuencia de esta estrategia empírica surge la necesidad de establecer procedimientos adecuados de retirada secuencial de antibióticos de acuerdo con los resultados microbiológicos y la evolución clínica del paciente. Las estrategias de retirada secuencial de antibióticos han sido evaluadas fundamentalmente en pacientes en VM²⁶⁻²⁹.

En Estados Unidos, *S. aureus* fue agente causal en 13% de episodios de NN entre 1981 a 1986, 16% entre 1986 y 1989 y 19% entre 1990 y 1996³⁰⁻³², siendo a finales de este período más del 40% de los aislamientos meticilín-resistentes³. En España, SARM es la causa de alrededor del 6% de las neumonías asociadas a VM, siendo la segunda o tercera causa de las neumonías tardías^{4,5}. SARM es una causa frecuente de tratamiento inapropiado¹⁸⁻²¹. Por otra parte, SARM es el segundo agente etiológico más relevante en la mortalidad por NN, siendo su mortalidad superior a la de la NN por SASM³³⁻³⁶.

Factores de riesgo

Dado que en la etiología de la NN existe un amplio número de microorganismos potencialmente implicados y que el tratamiento empírico adecuado es relevante para el pronóstico, es importante conocer los factores predictores de la etiología que puedan ayudar a la toma de decisiones clínicas.

Algunos estudios han mostrado que los pacientes neuroquirúrgicos y los pacientes con traumatismo craneoencefálico en coma tienen un riesgo más elevado de sufrir neumonía por *S. aureus*³⁷⁻³⁹, aunque no se conoce si son factores de riesgo para neumonía por SARM. Por otra parte, los datos de varios estudios indican que la neumonía por SARM es habitualmente tardía^{4,5,34,40-46}, y ocurre sobre todo en pacientes que han recibido antibióticos^{34,40,41}. Un estudio identificó además como factores de riesgo el uso de esteroides y la enfermedad pulmonar crónica³⁶. La colonización previa por SARM es otro factor de riesgo^{47,48}, y la epidemiología local⁴⁹ son también factores a considerar. También debe tenerse en cuenta que la incidencia de neumonía por

microorganismos multirresistentes (incluyendo SARM) es muy elevada en pacientes con síndrome de distrés respiratorio⁵⁰⁻⁵².

Diagnóstico y tratamiento

Las recomendaciones respecto del diagnóstico clínico y microbiológico de la neumonía por SARM son superponibles a las del resto de NN, por lo que no abundaremos en ellas.

El fármaco de elección para el tratamiento de la neumonía por SARM ha sido clásicamente vancomicina. De hecho, la American Thoracic Society (ATS) recomendó en 1996 el uso empírico de vancomicina en el tratamiento de la NN en: 1) pacientes con factores de riesgo para la presencia de SARM como agente etiológico, con independencia de la gravedad y momento de presentación de la neumonía, y 2) en ausencia de factores de riesgo para infección por SARM, en los casos de NN de aparición tardía (a partir del 5º día de ingreso hospitalario) y con presentación clínica grave⁵³. En el caso primero propone la retirada de la misma una vez excluido dicho germen con los resultados de las muestras respiratorias. Estas recomendaciones pueden ser matizadas en función de la situación epidemiológica local⁴⁹.

Sin embargo, algunos datos sugieren que vancomicina es menos eficaz de lo deseable en el tratamiento de la neumonía. En un estudio de pacientes con neumonía estafilocócica bacteriémica³⁴, el análisis crudo de la mortalidad de los pacientes con neumonía por SARM sensible a meticilina mostró mayor mortalidad entre los tratados con vancomicina que entre los tratados con cloxacilina (47% vs. 0%); en el análisis multivariante, el tratamiento con vancomicina fue un factor de riesgo independiente de mortalidad. Los datos de análisis retrospectivos de dos ensayos clínicos^{54,55} mostraron una mortalidad en los pacientes con neumonía por SARM tratados con vancomicina del 36,5%⁵⁶ (38,3% entre los casos asociados a la VM⁵⁷). Esta elevada mortalidad se ha intentado explicar por las bajas concentraciones alcanzadas por vancomicina en tejido pulmonar y en fluido alveolar tras la utilización de dosis estándar^{58,59}. Aunque las concentraciones podrían ser mayores con perfusión continua⁵⁸, este dato no ha sido corroborado; un estudio sugiere que el área bajo la curva (por encima de la concentración mínima inhibitoria) sería un parámetro que predeciría mejor la respuesta en la neumonía por *S. aureus*⁶⁰. En un estudio multicéntrico aleatorizado realizado en pacientes con infecciones graves (neumonías incluidas) causadas por estafilococos meticilín-resistentes, la administración de vancomicina en perfusión continua mostró

una eficacia y seguridad similares a la administración convencional⁶¹. Se precisan más estudios antes de poder realizar recomendaciones al respecto.

Las alternativas a la vancomicina son teicoplanina, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina y el uso en combinación de quinolona más rifampicina. La experiencia publicada con estos fármacos es escasa o inexistente, salvo en el caso de la clindamicina, con la que se han tratado con éxito casos de neumonías necrosantes de adquisición comunitaria por SARM en niños⁶².

La aparición de nuevos fármacos para el tratamiento de infecciones por SARM ha creado grandes expectativas. Quinupristina-dalfopristina se ha mostrado tan eficaz como vancomicina (ambos asociados a aztreonam y tobramicina) en el tratamiento de la NN por grampositivos en un ensayo aleatorizado⁶³. Este antimicrobiano debe administrarse por vía central. Linezolid oral ha mostrado alcanzar en voluntarios sanos concentraciones adecuadas en el espacio alveolar⁶⁴. Dos ensayos clínicos^{54,55} con idéntica metodología han evaluado la eficacia de vancomicina frente a linezolid (ambos asociados a aztreonam) en el tratamiento empírico de la NN. Realizados sobre un total de 599 pacientes, en ambos estudios la eficacia y efectos adversos fueron similares en ambos grupos de tratamiento desde el punto de vista clínico, microbiológico y según intención de tratar. Más recientemente, dos análisis retrospectivos de estos dos ensayos^{56,57} concluyen que el tratamiento empírico con linezolid se asoció a tasas superiores de supervivencia y curación clínica en el subgrupo de pacientes con neumonía por SARM (el 16% de todos los pacientes incluidos). El editorial que acompaña a uno de los artículos⁶⁵ sugiere que estos esperanzadores resultados debieran ser investigados en un estudio prospectivo específico, lo que no parece fácil de llevar a cabo.

La duración óptima del tratamiento de la NN no está bien establecida. Dada su gravedad y la frecuente presencia de gérmenes resistentes, la ATS recomienda la valoración individual de cada caso⁵³. En un estudio aleatorizado reciente que incluyó 401 casos de NN asociada a VM, 8 días de tratamiento tuvieron una eficacia similar en a 15 días en los pacientes con tratamiento empírico adecuado, excepto posiblemente en aquellos episodios causados por bacilos gramnegativos no fermentadores⁶⁶. El estudio incluyó un 7% de casos causados por SARM; el 37 y 39% de los pacientes en ambos grupos recibió vancomicina.

Prevención

Además de las medidas generales de control para el SARM y para la NN en general y la asociada a la VM en particular, el hecho de que los pacientes colonizados tengan un mayor riesgo de desarrollar NN por SARM ha movido a algunos autores a evaluar algunas pautas profilácticas. En un estudio, la puesta en marcha de un protocolo que incluía el uso mupirocina nasal e higiene corporal con clorhexidina se siguió de una disminución en la incidencia de neumonía por SARM⁶⁷. Sin embargo, el elevado riesgo de resistencia a mupirocina con esta práctica es evidente. En otro estudio, este aleatorizado, la administración profiláctica de trimetoprim-sulfametoxazol redujo la frecuencia de NN por SARM en pacientes quemados⁶⁸. Se necesitan más estudios que corroboren estos resultados.

Recomendaciones

1. Los hospitales (y dentro de ellos, específicamente las unidades de cuidados intensivos) deben monitorizar la incidencia de infección/colonización respiratoria por SARM como medio para mejorar el tratamiento empírico de la NN (AIII).
2. Debe asociarse un fármaco con actividad frente a SARM en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial en todos aquellos pacientes ingresados en una unidad donde hay o ha habido recientemente otros casos con infección ó colonización por SARM si se da alguna de estas circunstancias:
 - a. Ocurre a partir del 5º día de ventilación mecánica (AII).
 - b. El paciente ha recibido tratamiento con antibióticos (AII).
 - c. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o corticoterapia (BII).
 - d. Presentación grave (AIII).
 - e. Ocurre en el contexto de distrés respiratorio (BIII).
3. En el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial se debe incluir un antimicrobiano activo frente a SARM en todos aquellos pacientes colonizados por SARM ó con historia previa de infección por SARM (AII).
4. Vancomicina, linezolid y quinupristina-dalfopristina se han mostrado igualmente eficaces en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial por grampositivos (AI).
5. En la neumonía por SARM, linezolid es el tratamiento de elección (BII). Se planteas dos posibles estrategias:

- a. Utilizar linezolid como tratamiento empírico en la neumonía nosocomial grave en aquellas circunstancias de mayor riesgo de SARM (ver recomendación 2), y reevaluar la necesidad de continuar a las 48-72 horas a la vista de los resultados de los cultivos (BII).
 - b. Utilizar vancomicina como tratamiento empírico y linezolid como tratamiento de los casos de NN por SARM confirmados microbiológicamente cuya evolución no sea favorable (CIII).
6. De usarse vancomicina, es aconsejable administrar las mayores dosis aconsejadas y medir sus niveles en sangre para garantizar que se obtienen niveles terapéuticos (BIII). No hay datos suficientes para recomendar la administración de vancomicina en perfusión continua sobre la pauta intermitente habitual (CII).
 7. La duración del tratamiento debe individualizarse (BIII), pero en general se recomienda una duración mínima de 14 días (BIII). En pacientes sin bacteriemia, que recibieron tratamiento empírico activo frente a SARM y que presentan una rápida respuesta, puede considerarse una duración de 7 días (BII).
 8. No hay datos suficientes para hacer recomendaciones sobre tratamientos profilácticos en los pacientes colonizados por SARM (CIII). El uso de mupirocina debe realizarse en el contexto de un programa controlado para evitar la aparición de resistencias (BII).
 9. Aunque en España no se han descrito casos de neumonía comunitaria por SARM productor de leucocidina de Pantón-Valentine, debe mantenerse un elevado índice de sospecha ante niños o jóvenes que presenten neumonía necrosante grave (BIII), y en este caso, añadir clindamicina al tratamiento empírico de la neumonía (BII).

Bibliografía

1. Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantón-Valentine leukocidin. Clin Infect Dis 2002; 35: 819-24.
2. Vaqué J y Grupo de Trabajo EPINE. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE 1990-1997. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, Madrid 1998.
3. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. Am J Infect Control 1999; 27:520-32.
4. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, de la Cal MA, Insausti J, Bermejo B y Grupo de estudio de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Estudio nacional de vigilancia de infección

- nosoconial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2000. *Med Intensiva* 2002; 26: 39-50.
5. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermejo B, Cerdá E y Grupo de estudio de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2001. *Med Intensiva* 2003; 27: 13-23.
 6. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study: EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274:639-44.
 7. Leu HS, Kaiser DL, Mori M, et al. Hospital-acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1258-67.
 8. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-8.
 9. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient: the Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1249-56
 10. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 91-7.
 11. Kappstein I, Schulgen G, Beyer U, et al. Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 504-8.
 12. Craig CP, Connely S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1984; 12:233-38.
 13. Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients: microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 343-9.
 14. Craven DE, Kunches LM, Lichtenberg DA, et al. Nosocomial infections and fatality in medical and surgical intensive care patients. *Arch Intern Med* 1988; 148:1161-8.
 15. Constantini M, Donisi PM, Turrin MG, et al. Hospital acquired infections surveillance and control in intensive care services: results of an incidence study. *Eur J Epidemiol* 1987; 3:347-55.
 16. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, Lopez-Luque A, et al. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22:55-60.
 17. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93:318-24.
 18. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-8.
 19. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-74.
 20. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196-200.
 21. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU- Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-94.
 22. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412-20.
 23. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-685.
 24. Sanchez- Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:371-6.
 25. Mandell LA, Campbell GD. Nosocomial pneumonia guidelines. An international perspective. *Chest* 1998; 113: 188S-193S.
 26. Fagon JY, Chastre J, Wolf M, et al. Invasive and non-invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-30.
 27. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505-11.
 28. Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive vs invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 119-25.
 29. Ibrahim EH, Ward S, Sherma G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1109-15.

30. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991; 91: 72S-75S.
31. Coronado VG, Edwards JR, Culver DH, et al. and The National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Ciprofloxacin resistance among nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:71-5.
32. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999; 27:887-92.
33. Archibald L, Phillips L, Monnet D, et al. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 211-5.
34. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-7.
35. Iwahara T, Ichiyama S, Xada T, et al. Clinical and epidemiologic investigations of nosocomial pulmonary infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 1994; 105: 826-31.
36. Rello J, Torres A, Ricart M, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1545-9.
37. Espersen F, Gabrielsen J. Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* during mechanical ventilation. *J Infect Dis* 1981; 144: 19-23.
38. Rello J, Quintana E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G. Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1320-24.
39. Inglis TJJ, Sproat LJ, Hawkey PM, Gibson JS. Staphylococcal pneumonia in ventilated patients: a twelve-month review of cases in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 1993; 25: 207-10.
40. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230-5.
41. Pujol M, Corbella X, Peña C, et al. Clinical and epidemiological findings in mechanically-ventilated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 622-8.
42. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury: incidence, risk factors and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 188-98.
43. George DL, Falks PS, Wunderink RG, et al. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1839-47.
44. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9.
45. Prodhom G, Leuenberger P, Koerfer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antiacid, ranitidine or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer : a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 653-62.
46. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, et al. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108: 1655-62.
47. Corbella X, Domínguez MA, Pujol M et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage as a marker for subsequent staphylococcal infections in intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 351-7.
48. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, et al. Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 687-92.
49. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Crit Care Med* 1999; 160: 608-13.
50. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1165-72.
51. Delclaux C, Roupie E, Blot F, et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1092-8.
52. Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, et al. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 870-5.

53. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies; a consensus statement, American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711-25.
54. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402-12.
55. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia: continuation of a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Ther* 2003; 25: 980-92.
56. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789-97.
57. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004; 30: 388-94.
58. Lamer C, de Beco V, Soler P et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 281-6.
59. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L et al. Penetration of vancomycin into lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 865-9.
60. Moise PA, Forrest A, Sujata M, et al. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: S4-S9.
61. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomised study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2460-7.
62. Marcinak FJ, Frank AL. Treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 265-9.
63. Fagon JY, Patrick H, Haas DW, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 753-62.
64. Conte JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1475-80.
65. Bauer TT. Nosocomial pneumonia: therapy is just not good enough. *Chest* 2003; 124: 1632.
66. Chastre J, Wolff M, Fagon JY. Comparison of 8 days vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. *JAMA* 2003; 290: 2588-98.
67. Rumbak MJ, Cancio MR. Significant reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia associated with the institution of a prevention protocol. *Crit Care Med* 1995; 23: 1200-3.
68. Kimura A, Mochizuki T, Nishizawa K, Mashiko K, Yamamoto Y, Otsuka T. Trimethoprim-sulfamethoxazol for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in severely burned patients. *J Trauma* 1998; 45: 383-7.

SECCIÓN 6. INFECCIONES OSTEOARTICULARES

ARTRITIS SÉPTICAS

Introducción

Las artritis sépticas (AS) causadas por *S. aureus* constituyen una urgencia médica, ya que la destrucción del cartílago se inicia rápidamente en ausencia de un tratamiento adecuado. El origen más frecuente de la artritis por SARM es la diseminación hematógena desde un foco a distancia, aunque cada vez es más frecuente la artritis séptica postprocedimiento (artrocentesis, artroscopia o artrotomía)¹. En cualquier caso, *S. aureus* es el microorganismo que con mayor frecuencia causa AS en los adultos de cualquier edad, aunque está especialmente implicado en los pacientes diabéticos, afectados de artritis reumatoide y adictos a drogas vía parenteral^{1,2}. En el caso de SARM, la artritis se asocia más frecuentemente con procedimientos quirúrgicos.

Clínica y diagnóstico

Desde el punto de vista clínico, las AS hematógenas tienen un curso agudo, con fiebre, dolor y signos inflamatorios locales, y limitación a la movilidad articular, mientras aquellas relacionadas con un procedimiento quirúrgico tienen frecuentemente un curso más subagudo. Ante la sospecha, deben realizarse hemocultivos² y artrocentesis para estudio bioquímico y microbiológico del líquido articular, que suele mostrar un líquido articular purulento, habitualmente con más de 50.000 leucocitos/mm³ (generalmente con >75% de polimorfonucleares)^{2,3}; debe descartarse la presencia de cristales. La tinción de Gram tiene una sensibilidad del 50% en las AS no gonocócicas⁴, por lo que debe realizarse. El diagnóstico definitivo lo aporta el cultivo, que es imprescindible, cuya sensibilidad en la artritis piógena es del 90% siempre que no se hayan tomado antimicrobianos recientemente². El líquido articular debe transportarse al laboratorio de Microbiología para su procesamiento rápidamente²; alternativamente puede inocularse el líquido directamente en botellas de hemocultivos⁵.

Tratamiento

El tratamiento incluye medidas farmacológicas, quirúrgicas y fisioterápicas. No se han publicado estudios aleatorizados comparativos en el tratamiento de la AS por SARM. Se considera que vancomicina es el antimicrobiano de elección^{2,6}. Se

recomienda la administración empírica de este antimicrobiano ante toda AS que se produce tras un procedimiento quirúrgico o cuando aparece en el contexto de una bacteriemia primaria de origen nosocomial. Como alternativas a la vancomicina, una vez comprobado que la etiología es SARM, pueden considerarse trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina² y ácido fusídico⁷ (aunque éste último no en monoterapia, y no está disponible por vía intravenosa en España). La mayoría de autores aconsejan administrar el antimicrobiano por vía intravenosa durante 2-4 semanas^{1,3} (incluso 6 semanas si existe osteítis acompañante). Linezolid solo está aprobado para su uso en esta indicación en casos de infección por microorganismos resistentes a otros antimicrobianos o en caso de fracaso o intolerancia a los mismos, ya que la experiencia publicada en AS se limita a casos aislados. Se desaconseja la instilación intraarticular de antimicrobianos^{2,8} ya que pueden inducir sinovitis química.

El drenaje del líquido articular y lavado articular constituye un aspecto fundamental del tratamiento de la AS. Aunque se ha recomendado que en las articulaciones accesibles debe comenzarse con punciones articulares repetidas², algunos autores recomiendan realizarla mediante artroscopia y cuando no es posible o eficaz, mediante artrotomía^{9,10}. En el caso de articulaciones profundas o cuando hay criterios predictores de mala respuesta (duración prolongada de los síntomas, complicaciones locales, edad extrema, enfermedades de base, uso de inmunosupresores, enfermedad articular previa y osteomielitis yuxtaarticular)² se aconseja iniciar el tratamiento con artroscopia o artrotomía, dejando un sistema de aspiración cerrado. En cualquier caso, si se inicia el drenaje mediante punciones repetidas, debe considerarse la artroscopia si los drenajes no son eficaces por tabicación de la articulación ó si no hay mejoría en pocos días.

Por último, el reposo completo inicial de la articulación debe ser en posición funcional, procurando la movilización precoz para disminuir la fibrosis articular y la rigidez, comenzando con rehabilitación pasiva y continuando con fisioterapia activa^{2,8}.

Recomendaciones

1. La sospecha de artritis séptica es una urgencia médica; deben realizarse hemocultivos y artrocentesis, para tinción de Gram, cultivo, examen bioquímico y de cristales (AI). La muestra debe transportarse al laboratorio de Microbiología rápidamente, y si esto no es posible, se inoculará en medios de transporte ó botellas de hemocultivos (BII).

2. En la artritis séptica postprocedimiento ó en la que ocurre en el contexto de una bacteriemia nosocomial primaria, está indicado el tratamiento empírico con vancomicina intravenosa (habitualmente asociada a un antimicrobiano con actividad frente a bacilos gramnegativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*) (BII).
3. En la artritis séptica por SARM, vancomicina se considera el fármaco de elección (BII). Las alternativas son trimetoprim-sulfametoxazol y clindamicina (CII). En caso de resistencia o intolerancia a los fármacos anteriores, puede considerarse linezolid (CII).
4. La duración del tratamiento será de 2-4 semanas (hasta 6 si existe osteítis), en función de la evolución clínica (BIII). En general, se prefiere la administración intravenosa (BIII), salvo en el caso de fármacos con muy elevada biodisponibilidad, como linezolid, en los que es posible un tratamiento secuencial.
5. Se desaconseja la utilización de antibióticos intraarticulares por el riesgo de inducción de sinovitis química (DII).
6. El drenaje articular es necesario siempre (AI), que puede realizarse mediante artroscopia, artrotomía (en ambos casos, dejando un sistema aspirativo cerrado) (AII) ó punciones repetidas (solo en articulaciones accesibles y si no existe tabicación que las dificulte, comprobando su eficacia) (AII).
7. Se recomienda el reposo articular completo inicial en posición funcional, con movilización precoz y rehabilitación (AII).

OSTEOMIELITIS

Introducción

S. aureus es el microorganismo causal más frecuente en cualquier tipo de osteomielitis¹¹. La frecuencia con que SARM es causa de estas infecciones está en relación directa con la adquisición nosocomial, la cirugía previa y la epidemiología del centro en cuestión. En ocasiones, las osteomielitis pueden ser polimicrobianas¹⁴, sobre todo cuando se asocian a úlceras crónicas.

Clínica y diagnóstico

Desde el punto de vista del manejo clínico, las osteomielitis crónicas son el grupo que presentan mayores dificultades. Se definen por la persistencia de la infección durante más de 10 días y por la presencia de pus, sequestró de hueso y afectación de los tejidos blandos circundantes y, en ocasiones, la aparición de fístulas¹¹. Clínicamente se manifiestan como infecciones de baja intensidad, con febrícula, dolor y elevación de la VSG, cuyos valores evolutivos pueden ser útiles para evaluar la respuesta al tratamiento¹¹. La infección puede tener su origen en una diseminación hematológica desde un foco a distancia, por contigüidad o por inoculación directa tras traumatismo o herida quirúrgica. En los adultos, la vía hematológica suele ser el origen de las infecciones vertebrales (espondilitis ó espondilodiscitis), articulación esterno-clavicular, sacroiliacas y sínfisis púbica. En algunos centros, las infecciones por SARM suponen el 45-100% de todas las osteomielitis vertebrales por *S. aureus*. La mayoría de las ocasiones tienen su origen en infecciones de catéteres vasculares, tracto urinario o herida quirúrgica tras cirugía cardíaca^{12,13}.

No discutiremos el diagnóstico de osteomielitis, puesto que no se distingue de otras etiologías. El diagnóstico microbiológico es básico para el manejo clínico. El examen histopatológico y microbiológico del área de hueso afectada, con muestras obtenidas mediante biopsia percutánea (guiada por TAC) o cirugía es habitualmente considerado el patrón de oro^{8,14}, debiendo obtenerse múltiples muestras siempre que sea posible. La muestra debe tomarse antes de iniciar el tratamiento antibiótico (lo que en general puede hacerse sin problemas en los cuadros crónicos pero no en los agudos) y enviarse al laboratorio con la mayor rapidez posible, en un recipiente estéril con una pequeña cantidad de suero salino. En las osteomielitis hematológicas agudas a menudo puede obviarse la necesidad de biopsia ósea si los hemocultivos son positivos; en las osteomielitis crónica su rentabilidad es baja. Si existe una colección profunda de partes blandas, deben tomarse muestras de la misma por aspiración guiada⁸. Las muestras obtenidas del exudado de fístulas crónicas son de poco valor para el diagnóstico salvo cuando se obtiene *S. aureus*, ya que correlaciona con la etiología encontrada en la biopsia con mayor frecuencia¹⁵, por lo que pueden realizarse a la espera de otros procedimientos pero conociendo la dificultad de su interpretación.

Tratamiento

Los dos pilares del tratamiento son la antibioterapia y la cirugía. El antimicrobiano habitualmente aconsejado es la vancomicina^{8,14} (AII). La teicoplanina, aunque más cara, es una alternativa^{17,18}, sobre todo si se requiere usar la vía parenteral en pacientes ambulatorios, ya que puede administrarse por vía intramuscular¹⁹. Las dosis se comentan en el apartado siguiente. En ocasiones se plantea la asociación de alguno de estos fármacos con otros antimicrobianos (en función de la sensibilidad *in vitro*) como rifampicina, ácido fusídico, fosfomicina o minociclina. Otras alternativas son trimetoprim-sulfametoxazol y clindamicina. Algunos estudios sugieren buenos resultados con terapias orales que incluyen rifampicina en combinación con trimetoprim-sulfametoxazol²⁰⁻²² ó con ciprofloxacino²²⁻²⁴ incluso en osteomielitis asociadas a material de osteosíntesis¹⁹⁻²¹ por lo que son buenas opciones en casos causados por SARM sensibles. Linezolid no ha sido aprobado hasta ahora para esta indicación específica pero puede usarse en casos resistentes o de intolerancia a otros antimicrobianos.

La duración del tratamiento no ha sido bien definida. En general, se aconseja una duración de 6 a 8 semanas después de la última intervención⁸, aunque frecuentemente debe individualizarse. Algunos autores utilizan la velocidad de sedimentación o la PCR para el seguimiento y valorar la duración del tratamiento en casos complejos. En casos muy concretos, cuando la infección se asocia a un implante que no puede ser retirado, puede no ser posible aspirar a curar definitivamente la infección y se opta por un tratamiento supresor crónico, preferentemente con asociación de dos de los antibióticos anteriormente referidos activos *in vitro*⁸. Esta práctica está limitada por la tolerancia y el desarrollo de resistencias.

El manejo quirúrgico no difiere de otras causas de osteomielitis. En las osteomielitis agudas, las indicaciones de cirugía son controvertidas¹⁴. Generalmente se recomienda en caso de ausencia de respuesta al tratamiento médico, gran fragilidad ósea o presencia de pus franco. En el caso de las osteomielitis crónicas sin inestabilidad ósea, el manejo quirúrgico consiste en la exéresis amplia de todo el tejido óseo desvitalizado, colecciones, manejo del espacio muerto y reparación de partes blandas^{8,11,14}. Los injertos óseos se colocan habitualmente en un segundo tiempo. En las osteomielitis crónicas con material de osteosíntesis, el tratamiento quirúrgico consiste en la extensa limpieza de la zona, con retirada del tejido necrótico y colecciones, así como del propio material de osteosíntesis si no se compromete la estabilidad ósea. En caso contrario, se

valorará la limpieza quirúrgica con conservación del implante, situación que deberá ser reevaluada más tarde.

Recomendaciones

1. Para el diagnóstico etiológico deben tomarse muestras (mediante biopsia percutánea o cirugía) del área ósea afectada y de las colecciones de partes blandas si las hay, para estudio microbiológico y anatomopatológico, idealmente antes de haber iniciado el tratamiento antibiótico (AII). Siempre que sea posible, se enviarán varias muestras (AII). Si se trata de una osteomielitis hematógena y los hemocultivos fueron positivos, puede obviarse en general la toma de biopsias (BIII).
2. Las muestras del exudado de fístulas crónicas no se consideran en general muestras adecuadas para el diagnóstico etiológico (BII). En el caso de aislarse *S. aureus* de más de una de una de estas muestras en pacientes en los que no se pueda realizar biopsia, y dado su mayor valor predictivo positivo, puede considerarse para el manejo clínico teniendo en cuenta sus limitaciones (BII).
3. El tratamiento de elección para la osteomielitis por SARM es la vancomicina (AII). Como alternativa en pacientes ambulatorios en los que se pueda usar la vía intramuscular, se dispone de teicoplanina (BII); asimismo es útil la combinación oral de rifampicina y ciprofloxacino y el trimetoprim-sulfametoxazol para SARM sensibles (BII). Puede considerarse linezolid en casos de intolerancia o resistencia a los antibióticos anteriores (CII).
4. La duración del tratamiento debe individualizarse; en la osteomielitis crónica será en general de alrededor de 6-8 semanas desde la última intervención de limpieza (BIII). La evolución de la proteína C reactiva junto con la evolución clínica pueden ser útiles para valorar la duración en casos complejos (BIII).
5. En casos seleccionados en los que la curación se considera un objetivo inalcanzable (por imposibilidad de intervención, especialmente si existe material de osteosíntesis) puede valorarse el uso de un tratamiento supresor crónico por vía oral en función de la sensibilidad del SARM y la tolerancia del paciente (CIII).
6. La cirugía es una parte imprescindible del tratamiento de la osteomielitis crónica, debiendo realizarse una exéresis amplia de todo el tejido óseo desvitalizado y de las colecciones (AII). Si hay material de osteosíntesis, éste

debe retirarse si no compromete la estabilidad ósea (AII). Para los casos en los que la retirada del material no es posible sin comprometer la estabilidad, ver recomendaciones al respecto en el siguiente apartado.

INFECCIONES DE PRÓTESIS ARTICULARES

Introducción

Las infecciones de prótesis articulares, a pesar de su baja incidencia en la actualidad (1% en prótesis de cadera y 2.5% en las de rodilla), representan una de las complicaciones más graves de estos procedimientos quirúrgicos. En su etiología predominan los cocos grampositivos, especialmente *Staphylococcus* coagulasa-negativos y *S. aureus*. En estos casos la infección se produce la mayoría de las veces durante la intervención, aunque el origen puede ser también una diseminación hematógena de un foco a distancia o desde un foco contiguo de infección.

Clínica y diagnóstico

Las infecciones de prótesis causadas por SARM se presentan en general bien como una infección temprana (primer mes tras la intervención o tipo 1), que suelen presentar signos de infección de la herida y fiebre, o bien de manera tardía (entre el primer mes y el año ó tipo 2), en la que el síntoma principal es el dolor y con frecuencia desarrollan fístula. Más raramente se produce de manera tardía en relación con una infección bacteriémica a distancia (tipo 3). Los criterios diagnósticos de infección de prótesis articular se muestran en la tabla 7. No discutiremos los medios diagnósticos de infección protésica, puesto que no difieren en función de la etiología.

El diagnóstico microbiológico es crucial para el manejo clínico. Debe realizarse cultivo de aspirado articular, y si éste es negativo, realizar cultivo de múltiples biopsias de tejido óseo periprotésico y de cualquier material dudoso que se encuentre en la cirugía. La aplicación de técnicas de detección rápida del gen *mecA* mostró resultados positivos en un modelo experimental²⁵, pero se necesitan estudios clínicos que evalúen su relevancia en clínica.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son eliminar el dolor, erradicar la infección y restaurar la funcionalidad de la articulación. La actitud terapéutica va a venir determinada por el tipo de infección, la funcionalidad de la prótesis y las circunstancias del paciente, que puede ser clave para la toma de decisiones.

En general, el tratamiento estándar de la infección de prótesis consiste en la retirada de todo el material protésico, administración de antibióticos durante un periodo de al menos 6 semanas, y colocación de una nueva prótesis o procedimiento alternativo (artrodesis, artroplastia de resección de cadera, etc); algunos estudios han mostrado muy buenos resultados con esta práctica en infecciones protésicas por *S. aureus*²⁶. Se han comunicado buenos resultados usando un cemento espaciador impregnado de vancomicina^{27,28} pero se precisan más estudios para conocer el papel de esta práctica. En algunos centros se utiliza el recambio protésico en un solo tiempo.

En las infecciones tipo 1 y 3, cuando la prótesis permanece fija, debe intentarse el desbridamiento quirúrgico precoz conservando la prótesis y la administración de antibioterapia prolongada (más de 3 meses). La eficacia comunicada en estudios observacionales con esta práctica varía de un 8% al 100%^{23,28-39}; los datos publicados en infecciones por SARM es muy escasa y no permiten extraer conclusiones específicas. Los datos de los estudios sugieren que hay dos aspectos que influyen decisivamente en el éxito del tratamiento con conservación de la prótesis: la precocidad de la cirugía (en general, debe realizarse antes de 1-2 semanas del inicio de los síntomas^{40,41}; los resultados de dos estudios sugieren que es aconsejable antes de 2-5 días^{31,35}) y la utilización de rifampicina (como demuestran, más que los datos de varios estudios observacionales, los resultados del único ensayo clínico realizado al respecto³³), por lo que dicho antimicrobiano debe usarse (asociado siempre a otro antimicrobiano activo) si el microorganismo es sensible y el paciente lo tolere (ver después las posibilidades de tratamiento oral).

Cuando la retirada de la prótesis se considera inasumible por las condiciones del paciente u otros motivos, y no se dan las condiciones para intentar la curación de la infección, se plantea como opción el desbridamiento seguido de tratamiento supresor crónico con fármacos orales^{42,43}, para lo cual se debe contar con antimicrobianos orales activos bien tolerados. La información respecto de su eficacia en infecciones por SARM es muy escasa, por lo que no pueden hacerse recomendaciones específicas.

Sea cual sea la modalidad de tratamiento elegida, suele comenzarse con tratamiento intravenoso durante 2 a 4 semanas⁴¹, siendo el antibiótico habitualmente recomendado la vancomicina^{8,14}. La teicoplanina es una alternativa; algunos estudios sugieren que podría administrarse 3 veces por semana (800 mg/dosis), tras una dosis de ataque de 400 mg/día durante 4 a 7 días^{19,44}. En ambos casos puede completarse el tratamiento con un régimen oral. Si se intenta la conservación del implante, el tratamiento secuencial con vancomicina más rifampicina (900 mg al día) seguido de ciprofloxacino más rifampicina es más eficaz que vancomicina seguido de ciprofloxacino³³, y debe recomendarse. El problema es que, en caso de SARM, la combinación de rifampicina más ciprofloxacino u ofloxacino (que es con la que existen más experiencia^{23,29,33}) raramente puede utilizarse dada la elevada frecuencia de SARM a quinolonas; como alternativas, puede plantearse rifampicina más ácido fusídico²⁹ y trimetoprim-sulfametoxazol (asociado a rifampicina²¹ o en monoterapia, a dosis de 20/100 mg/kg/día³⁴). La experiencia publicada con linezolid^{45,46} es escasa, especialmente en lo referente a la tolerancia con tratamientos prolongados, pero su elevada biodisponibilidad oral hacen que sea una posibilidad interesante a investigar, y es una buena alternativa para casos de intolerancia o resistencia a otros antimicrobianos. Otros fármacos orales disponibles son: el ácido fusídico⁷ (que presenta una elevada biodisponibilidad oral y penetración tisular, pero que debe asociarse siempre a otro antimicrobiano por la capacidad de seleccionar cepas resistentes), minociclina y clindamicina (de los que existe muy escasa experiencia publicada).

Recomendaciones

1. Ante la sospecha de infección protésica, para el diagnóstico etiológico debe realizarse cultivo de aspirado articular antes de iniciarse un tratamiento antibiótico, y si éste es negativo, realizar cultivo de múltiples biopsias de tejido óseo periprotésico y de cualquier material de aspecto patológico que se encuentre en la cirugía (AII).
2. El tratamiento estándar de la infección protésica crónica por *S. aureus* es la retirada de todo el material protésico, la administración de antibioterapia específica durante al menos 6 semanas, y la reimplantación de una nueva prótesis ó procedimiento alternativo (AII). En centros con experiencia puede valorarse la retirada y la reimplantación de la prótesis en un solo tiempo (BIII).

3. En el caso de infección protésica aguda causada por SARM, si la prótesis se mantiene fija, se aconseja el desbridamiento quirúrgico precoz (preferiblemente antes de 5 días, en cualquier caso antes de 1-2 semanas) seguido de tratamiento antimicrobiano prolongado (BII). Siempre que sea posible, debe asociarse rifampicina a otro fármaco activo (AI).
4. En la infección protésica por SARM, se recomienda iniciar el tratamiento antimicrobiano con la asociación de vancomicina y rifampicina (AI). La teicoplanina es una alternativa a la vancomicina (BII).
5. No existen datos para recomendar la duración precisa del tratamiento inicial con vancomicina por vía intravenosa, aconsejándose en general 2 a 4 semanas (CII), tiempo tras el cual puede completarse con un régimen oral (BII). El régimen oral de elección, para casos de SARM sensibles, es ciprofloxacino más rifampicina (AI); en casos de resistencia a ciprofloxacino, y en función de la sensibilidad de la cepa, puede usarse trimetoprim-sulfametoxazol más rifampicina (BII), trimetoprim-sulfametoxazol a dosis altas (BII) ó rifampicina más ácido fusídico (BII). En caso de intolerancia o resistencia a otros antibióticos, puede usarse linezolid, con vigilancia semanal de la tolerancia (CIII).
6. Si se retira el material protésico, la duración del tratamiento será de al menos 6 semanas (BIII); si se conserva la prótesis, de al menos 3 meses, en función de la evolución clínica y de la proteína C reactiva (BII).

Bibliografía

1. Smith JW, Piercy EA. Infectious arthritis. Clin Infect Dis 1995; 20: 225-31.
2. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 527-44.
3. Goldenberg DL. Septic arthritis. Lancet 1998; 351: 197-202.
4. Ryan MJ, Kavanagh R, Wall PG, Hazleman BL. Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period. Br J Rheumatol 1997; 36: 370-3.
5. von Essen R, Holtta A. Improved method of isolating bacteria from joint fluids by the use of blood culture bottles. Ann Rheum Dis 1986; 45: 454-7.
6. Berbari EF, Osmon DR, Steckelberg JM. Infective and reactive arthritis. En: Infectious Diseases, 2nd edition. Cohen J, Powderly WG (eds). Mosby. EEUU. 2003.
7. Atkins B, Gottlieb T. Fusidic acid in bone and joint infections. Int J Antimicrob Agents 1999; 12 (Suppl 2): S79-93.
8. Stamboulia D, Di Estefano C, Nacinovich F, Pensotti C, Marin M, Carbone E. Guías para el manejo de las infecciones osteoarticulares por *Staphylococcus* metilino-resistente. Medicina (Buenos Aires) 2002; 62 (Supl II): 5-24.
9. Serje PJ, Schaffer B. Arthroscopic management of piarthrosis. Clin Orthop Rel Res 1992; 275: 243-7.
10. Broy SB, Schmid FR. A comparison of medical drainage (needle aspiration) and surgical drainage (arthrotomy or arthroscopy) in the initial treatment of infected joints. Clin Rheum Dis 1986; 12: 501-22.
11. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. N Engl J Med 1997; 336: 999-1007.

12. Torda AJ, Gottlieb T, Bradbury R. Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 320-8.
13. Akman S, Talu U, Gögüs A, Güden M, Sirvanci M, Hamzaoglu A. Vertebral osteomyelitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1227-31.
14. Berendt AR, Norden CW. Acute and chronic osteomyelitis. En: *Infectious Diseases*, 2nd edition. Cohen J, Powderly WG (eds). Mosby. EEUU. 2003.
15. Mackoviack PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in osteomyelitis. *JAMA* 1978; 239: 2772-5.
16. Haas DW, McAndrew MP. Bacterial osteomyelitis in adults: evolving considerations in diagnosis and treatment. *Am J Med* 1996; 101: 550-561.
17. Marone O, Concia E, Androni M, Suter F, Cruciani M. Treatment of bone and soft tissue infections with teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 435-9.
18. Van Laethem Y, Hermans P, De Wit S, Goosens H, Clumeck N. Teicoplanin compared with vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: preliminary results. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl A): 81-7.
19. Graninger W, Wenisch C, Wiesinger E, Menschik M, Karimi J, Presterl E. Experience with outpatient intravenous teicoplanin therapy for chronic osteomyelitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 37: 209-22.
20. Norden CW, Fierer J, Bryant RE. Chronic staphylococcal osteomyelitis: treatment with regimens containing rifampin. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (Suppl 3): S495-501.
21. Sanchez C, Matamala A, Salavert M, Cuchi E, Pons M, Angles F, Garau J. Cotrimoxazol y rifampicina en el tratamiento de infecciones osteoarticulares estafilocócicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 10-3.
22. Javaloyas de Morlius M, Monreal Portella M. Tratamiento antibiótico por vía oral de la osteomielitis bacteriana del adulto: resultados tras dos años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 488-9.
23. Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1251-3.
24. Pavoni GL, Falcone M, Baiocchi P, Tarasi A, Cassone M, Serra P, Venditti M. J Conservative medical therapy of infections following osteosynthesis: a retrospective analysis of a six-year experience. *J Chemother* 2002; 14: 378-83.
25. Tarkin IS, Henry TJ, Fey PI, Iwen PC, Hinrichs SH, Garvin KL. PCR rapidly detects methicillin-resistant staphylococci periprosthetic infection. *Clin Orthop* 2003; 414: 89-94.
26. Brandt CM, Duffy MCT, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Osmon DR. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with prosthesis removal and delayed reimplantation arthroplasty. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 553-558
27. Takahira N, Itoman M, Higashi K, Uchiyama K, Miyabe M, Naruse K. Treatment outcome of two-stage revision total hip arthroplasty for infected hip arthroplasty using antibiotic-impregnated cement spacer. *J Orthop Sci* 2003; 8:26-31.
28. Taggart T, Kerry RM, Norman P, Stockley I. The use of vancomycin-impregnated cement beads in the management of infection of prosthetic joints. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 Jan;84(1):70-2
29. Drancourt M, Stein A, Argeson JN et al. Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of *Staphylococcus*-infected orthopedic implants. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1214-8.
30. Tsukuyama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty: a study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 512-23.
31. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Osmon DR. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 914-9
32. Crockarell JR Jr, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with débridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1306-13.
33. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998; 279: 1537-41.
34. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, Raoult D. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3086-91.
35. Tattevin P, Cremieux AC, Pottier P, Hutten D, Carbon C. Prosthetic joint infection: when can prosthesis salvage be considered? *Clin Infect Dis* 1999; 29: 292-5

36. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 2002; 404: 125-31.
37. Soriano A, García S, Ortega M et al. Tratamiento de la infección aguda de la artroplastia total o parcial de cadera con desbridamiento y régimen antibiótico oral. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 81-5.
38. Deirmengian C, Greenbaum J, Lotke PA, Booth RE Jr, Lonner JH. Limited success with open debridement and retention of components in the treatment of acute *Staphylococcus aureus* infections after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003; 18 (Suppl 1): 22-6
39. Deirmengian C, Greenbaum J, Stern J, Braffman M, Lotke PA, Booth RE Jr, Lonner JH. Open debridement of acute gram-positive infections after total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 2003; 416:129-34.
40. Keating MR, Steckelberg JM. Orthopedic prosthesis salvage. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 296-7.
41. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infections in orthopedic implants. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl. 2): S94-106.
42. Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections. *Orthopedics* 1991; 14: 841-4.
43. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 711-3
44. Pensotti C, Nacidovich F, Vidiella G, Carbone E, Marin M, Di Estéfano C, Stambouliau D. Teicoplanina en el tratamiento de las infecciones osteoarticulares por *Staphylococcus* metilicilino-resistente. Experiencia en adultos. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62 (Supl. II): 40-47.
45. Bassetti M, Di Biagio A, Cenderello G et al. Linezolid treatment of prosthetic hip infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Infect* 2001; 43:148-9.
46. Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM. Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1137-44.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de infección de prótesis articular*.

<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de fístula que comunica con el espacio articular. - Dos o más cultivos obtenidos por aspirado de la articulación o intraoperatorios positivos para el mismo microorganismo. - Presencia de exudados purulentos en el momento de la evaluación intraoperatoria. - Características histopatológicas compatibles con infección en el examen del tejido intracapsular.

* Se debe cumplir al menos uno de los criterios.

SECCIÓN 7. MENINGITIS Y VENTRICULITIS

La meningitis por *S. aureus* es una patología infrecuente que supone entre 1-9% de las meningitis bacterianas¹⁻⁵. Aparece en dos contextos claramente diferenciados, uno en forma de meningitis bacteriana espontánea de adquisición comunitaria y otra de adquisición nosocomial asociada a procedimientos neuroquirúrgicos. Es una patología de elevada mortalidad, mayor en las poco frecuentes formas espontáneas que en las asociadas a neurocirugía³⁻⁷. La incidencia de meningitis nosocomial es variable dado que está en íntima relación con el número de procedimientos neuroquirúrgicos de cada centro hospitalario⁸. Aparece asociada a craneotomía con una incidencia en torno al 1.5% ó a procedimientos de derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR) con una incidencia mayor (5-27%)⁹⁻¹⁴.

Meningitis postquirúrgica

La meningitis postquirúrgica se produce con frecuencia tras traumatismo craneoencefálico (TCE) abierto o tras procedimientos neuroquirúrgicos, y tiene una serie de particularidades en su manejo diagnóstico y terapéutico. Su presentación clínica que puede solaparse con la de un postoperatorio no complicado, por lo que es preciso mantener un alto índice de sospecha en el paciente postquirúrgico. Su espectro etiológico es diferente al de la meningitis de adquisición comunitaria, siendo *S. aureus* responsable de hasta un 50% de los casos¹⁶. En la meningitis por *S. aureus* puede ser relativamente frecuente que el resultado de la tinción de Gram sea negativa^{6,7,16}, hecho común a todas las formas de meningitis postquirúrgica, en las que esto puede ocurrir hasta en un 70% de los casos¹⁷. El estudio bioquímico del LCR y el recuento celular son de poca utilidad para diferenciar la existencia de infección postquirúrgica de una evolución postoperatoria normal o de la presencia de meningitis postoperatoria aséptica. Al tratarse de una patología de mortalidad no despreciable, es necesario instaurar un tratamiento empírico adecuado en concordancia con la frecuencia de los diferentes microorganismos aislados (y su sensibilidad a antimicrobianos) de muestras de LCR en enfermos postquirúrgicos en cada institución.

SARM es causa, hasta el momento, de meningitis nosocomial exclusivamente. En los últimos años se está produciendo un incremento en la frecuencia de aislamientos de SARM procedentes de muestras de LCR. En un estudio sobre 6029 aislamientos microbiológicos de diferentes procesos infecciosos del sistema nervioso central

procedentes de más de 300 hospitales de EEUU entre los años 2000-2002, *S. aureus* supuso el 23.7% de los casos¹⁸; el 30% de las cepas aisladas de LCR fueron resistentes a meticilina. Es destacable que en dicho estudio la frecuencia de cepas resistentes a rifampicina fue del 5% y no se encontró ningún caso resistente a vancomicina.

La mortalidad asociada a meningitis postquirúrgica por SARM es superior a la de SASM¹⁹⁻²⁰. El número de estudios clínicos sobre el tratamiento de la meningitis por SARM con vancomicina es limitado y es bien conocido que dicho antimicrobiano penetra pobremente en LCR en ausencia de inflamación meníngea²¹⁻²³. Dada la gravedad de la misma, y en base a datos experimentales²⁴ y clínicos²⁵⁻²⁷, se recomienda frecuentemente asociar rifampicina, en particular si la presentación clínica inicial es grave, la respuesta clínica no es inicialmente adecuada, o existe material protésico. Si la respuesta no es adecuada debe considerarse además la posibilidad de utilizar vancomicina por vía intratecal para asegurar niveles adecuados del mismo en LCR²⁸⁻³¹. No está claro que los niveles de vancomicina en LCR sean superiores si se administra en perfusión continua³², aunque los datos de algunos estudios lo sugieren³³, por lo que al menos parece razonable su administración cada 6 horas. En cuanto a la duración del tratamiento no existen estudios adecuados para dar una recomendación absoluta y generalmente se sugieren dos a tres semanas de tratamiento³⁴, dependiendo de si existe foco supurado de vecindad y de la evolución. En cuanto al uso de otros antimicrobianos, la experiencia publicada se reduce a casos aislados (trimetoprim-sulfametoxazol³⁵, linezolid³⁶⁻³⁸, quinupristina-dalfopristin –en este caso, meningitis causadas por otros microorganismos gram positivos-) ó a estudios experimentales (ácido fusídico^{39,40}). La penetración de teicoplanina al LCR es muy baja⁴¹, por lo que no se recomienda su uso en meningitis.

Infecciones asociadas a sistemas de derivación de LCR

La mayoría de estas infecciones son producidas por *Staphylococcus*, principalmente coagulasa-negativos (40-45%) seguidos por orden de frecuencia por *S. aureus* (25%). En el estudio antes comentado, el porcentaje de resistencia a meticilina en *S. aureus* aislados de sistemas de derivación de LCR fue del 5%¹⁸. Habitualmente la edad de la edad de los pacientes en los que se presentan estas infecciones es inferior a las relacionadas con otros procedimientos. Su frecuencia es superior en la población pediátrica (9.3%) que en los adultos (1.7%), y cuanto más reciente es la inserción del sistema de derivación⁴²⁻⁴⁴. La infección de un sistema de derivación permanente puede

presentarse como malfunción valvular, originando cefalea, alteración del nivel de relación, náuseas, vómitos y otros síntomas derivados de un aumento de la hidrocefalia. En otras ocasiones se presenta como dolor abdominal y signos de irritación peritoneal debido a la presencia de LCR infectado en cavidad peritoneal. La febrícula es inconstante, siendo rara la fiebre. La rigidez nuchal y los signos meníngeos suelen estar ausentes. Asimismo es infrecuente la existencia de inflamación en el trayecto del catéter.

Ante la sospecha clínica de infección de una válvula ventrículo-peritoneal (la más frecuentemente implantada) debemos realizar toma de muestras de LCR para cultivo y análisis bioquímico mediante punción del reservorio. A continuación instauraremos tratamiento antimicrobiano empírico, que debe incluir vancomicina más una cefalosporina de 3ª generación con actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* o una carbapenema, dependiendo de los aislamientos del propio servicio u hospital. Es necesario proceder a la retirada de todo el sistema y recambio diferido del mismo, colocando en el intermedio un drenaje externo. La duración del tratamiento antibiótico aconsejada es de 21 días. En los casos de clínica abdominal sin malfunción valvular se puede exteriorizar el catéter distal de forma transitoria, retirándose todo el sistema a los 7 días, con colocación de un drenaje ventricular externo, y luego la reimplantación de una nueva válvula ventrículo-peritoneal⁴⁵.

Algunos estudios observacionales y un ensayo clínico que solo incluyó 5 pacientes por rama sugieren que la administración intraventricular de vancomicina puede ser una alternativa al tratamiento sistémico, alcanzándose concentraciones muy superiores en LCR con el tratamiento intraventricular⁴⁶⁻⁴⁸. Es un tema controvertido, puesto que la farmacocinética de los fármacos intraventriculares es muy irregular y variable, dependiendo del volumen de distribución, del volumen drenado y del tiempo que puede permanecer cerrado; no deben olvidarse los efectos colaterales que pueden originarse por las altas concentraciones momentáneas. Algunos autores han encontrado buenos resultados con teicoplanina intraventricular en estudios no controlados⁴⁹⁻⁵³. También existe alguna experiencia con la asociación de rifampicina en infecciones de derivaciones^{54,55}. Con respecto a fármacos alternativos, solo se dispone de experiencia en casos aislados (trimetoprim-sulfametoxazol más rifampicina sistémicas junto a vancomicina intratecal⁵⁶, linezolid⁵⁷).

Recomendaciones

1. Se aconseja vigilar la tasa de infecciones neuroquirúrgicas por SARM para la adecuación del tratamiento empírico de estos procesos (AIII).
2. Se debe incluir vancomicina en el tratamiento empírico de la meningitis postquirúrgica o asociada a derivación de LCR (ventrículo-peritoneal permanente ó ventricular externa (AII).
3. El tratamiento de elección de la meningitis postquirúrgicas o asociadas a derivación de LCR por SARM es vancomicina (AII). Parece aconsejable su administración cada 6 horas en vez de cada 12 horas (BIII).
4. Se aconseja asociar rifampicina en casos de presentación grave o de evolución clínica desfavorable (BII).
5. Se aconseja asociar vancomicina intratecal en los casos de meningitis postquirúrgica de evolución desfavorable (AIII).
6. En los casos de infección asociada a la derivación ventrículo-peritoneal de LCR por SARM, se procederá a la retirada de todo el sistema, colocación de un drenaje externo (que se mantendrá durante 7-14 días, con recambio del drenaje a los 7 días), y reimplantación de la nueva derivación, completando tratamiento antimicrobiano durante 21 días. En los casos de clínica abdominal sin malfunción valvular se puede exteriorizar el catéter distal de forma transitoria, retirándose todo el sistema a los 7 días, con colocación de un drenaje ventricular externo durante esos 7 días y reimplantación posterior de una nueva válvula ventrículo-peritoneal (AII).

Bibliografía

1. Hussein A, Shafran S. Acute bacterial meningitis in adults. A 12-year review. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 360-8.
2. Durand M, Calderwood S, Weber D, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
3. Schlesinger LS, Ross SC, Schaberg DR. *Staphylococcus aureus* meningitis: a broad-based epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 148-56.
4. Jensen AG, Espersen F, Skinhoj P, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis. A review of 104 nationwide, consecutive cases. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1902-8.
5. Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, et al. Clinical study of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 864-8
6. Kim JH, Van der Horst C, Mulrow CD, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis: review of 28 cases. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 698-706.
7. Gordon JJ, Harter Dh, Phair JP. Meningitis due to *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1985; 78: 965-970.
8. Elvira J, Garcia del Rio E, Chamorro J, et al. A prospective study of meningitis diagnosed in a 3rd-level hospital during a 1-year period. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 576-82.

9. National Nosocomial Infections Surveillance: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. *Am J Infect Control* 1996; 24: 380-8.
10. Soanu G, Karussos G, Adinolfi D, et al. An analysis of cerebrospinal fluid shunt infections in adults. A clinical experience of twelve years. *Acta Neurochir (Wien)* 1986; 80: 79-82.
11. Patir R, Mahapatra AK, Banerji AK. Risk factors in postoperative neurosurgical infection. A prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992; 119: 80-4.
12. Mayhall CG, Archer NH, Lamb VA, et al. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1984; 310: 553-9.
13. Ostabal MI, Suarez-Pinilla MA, Sanz-Sebastian C, et al. Estudio epidemiológico de la meningitis nosocomial en el enfermo neurológico. *Rev Neurol* 1996; 24: 265-7.
14. Mancebo J, Domingo P, Coll P, et al. Postneurosurgery bacterial meningitis in adults. *Intensive Care Med* 1992; 18: S139.
15. Korinek AM. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: A prospective multicenter study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. *Neurosurgery* 1997; 41: 1073-9.
16. Fong IW, Ranalli P. *Staphylococcus aureus* meningitis. *QJM* 1984 ; 53 : 289-99.
17. Ross D, Rosegay H, Pons V. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1988; 69: 669-74.
18. Jones ME, Draghi DC, Karlowsky JA, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in bacteria isolated from central nervous system specimens as reported by U.S. hospital laboratories from 2000 to 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3: 3.
19. Lu CH, Chang WN. Adults with meningitis caused by oxacilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 723-7.
20. Chang WN, Lu CH, Wu JJ, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. *Infection* 2001; 29: 245-50.
21. Moellering RC. Pharmacokinetics of vancomycin. *J Antimicrob Chemoter* 1984; 14 (Suppl D): 43-52.
22. Fan-Havard P, Nahata MC, Bartkowski MH, et al. Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid (CSF) concentrations of vancomycin in pediatric patients undergoing CSF shunt placement. *Chemotherapy*. 1990; 36: 103-8.
23. Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, et al. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1356-8.
24. Sato K, Lin TY, Weintrub L, et al. Bacteriological efficacy of nafcillin and vancomycin alone or combined with rifampicin or amikacin in experimental meningitis due to methicillin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot* 1985; 38: 2155-62.
25. Gruneberg RN, Emmerson AM, Ridgway GL. Rifampicin-containing antibiotic combinations in the treatment of difficult infections. *J Antimicrob Chemother* 1984;13 (Suppl C): 49-55.
26. Swanberg L, Tuazon CU. Rifampin in the treatment of serious staphylococcal infections. *Am J Med Sci* 1984; 287: 49-54.
27. Kissling M, Bergamini N. Rifampicin in free combination with other antimicrobial drugs in non-Tb infections. Clinical data on 650 patients (a review). *Chemotherapy* 1981; 27: 368-402
28. Matsubara H, Makimoto A, Higa T, et al. Successful treatment of meningoencephalitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intrathecal vancomycin in an allogeneic peripheral blood stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 65-7.
29. Luer MS, Hatton J. Vancomycin administration into the cerebrospinal fluid: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 912-21.
30. Wen DY, Bottini AG, Hall WA, Haines SJ. Infections in neurologic surgery. The intraventricular use of antibiotics. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3: 343-54.
31. Pfausler B, Haring HP, Kampfl A, et al. Cerebrospinal fluid (CSF) pharmacokinetics of intraventricular vancomycin in patients with staphylococcal ventriculitis associated with external CSF drainage. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 733-5.
32. Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44: 1356-8

33. Brinquin L, Rousseau JM, Boulesteix G, Diraison Y, Bonsignour JP. [Continuous infusion of vancomycin in post-neurosurgical staphylococcal meningitis in adults]. *Presse Med.* 1993 Nov 20;22(36):1815-7
34. Whitehead WE, Kestle JR. The treatment of cerebrospinal fluid shunt infections. Results from a practice survey of the American Society of Pediatric Neurosurgeons. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35: 205-10.
35. Levitz RE, Quintiliani R. Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. *Ann Intern Med* 1984; 100: 881-90.
36. Viale P, Pagani L, Cristini F et al. Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 456-9.
37. Lalueza Broto MP, Lopez Martinez R, Dominguez Cenzano L, et al. Tratamiento con linezolid en la meningitis por *Staphylococcus epidermidis* multirresistente. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 238-9.
38. Krueger WA, Kottler B, Will BE, et al. Treatment of meningitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* with linezolid. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 929-32.
39. Ostergaard C, Yieng-Kow RV, Knudsen JD, et al. Evaluation of fusidic acid in therapy of experimental *Staphylococcus aureus* meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1301-5.
40. Mindermann T, Zimmerli W, Rajacic Z, et al. Penetration of fusidic acid into human brain tissue and cerebrospinal fluid. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993; 121: 12-4.
41. Stahl JP, Croize J, Wolff M et al. Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 141-2.
42. Wang KW, Chang WN, Shih TY, et al. Infection of cerebrospinal fluid shunts: causative pathogens, clinical features, and outcomes. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 44-8.
43. George R, Leibrock L, Epstein M. Long-term analysis of cerebrospinal fluid shunt infections. A 25-year experience. *J Neurosurg* 1979; 51: 804-11.
44. Renier D, Lacombe J, Pierre-Kahn A, et al. Factors causing acute shunt infection. Computer analysis of 1174 operations. *J Neurosurg* 1984; 61: 1072-8.
45. Morissette I, Gourdeau M, Francoeur J. CSF shunt infections: A fifteen-year experience with emphasis on management and outcome. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 118-22.
46. Pfausler B, Haring HP, Kampfl A, et al. Cerebrospinal fluid (CSF) pharmacokinetics of intraventricular vancomycin in patients with staphylococcal ventriculitis associated with external CSF drainage. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 733-5.
47. Swayne R, Rampling A, Newsom SW. Intraventricular vancomycin for treatment of shunt-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 249-53.
48. Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 2003; 98: 1040-4.
49. Fernandez Guerrero ML, de Gorgolas M, Fernandez Roblas R, et al. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections with teicoplanin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 1056-8.
50. Cruciani M, Navarra A, Di Perri G, et al. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 285-9.
51. Venditti M, Micozzi A, Serra P, et al. Intraventricular administration of teicoplanin in shunt associated ventriculitis caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 513-5.
52. Kralinsky K, Lako J, Dluholucky S, et al. Nosocomial staphylococcal meningitis in neonates successfully treated with intraventricular teicoplanin. *Chemotherapy* 1999; 45: 313-4.
53. Maserati R, Cruciani M, Azzini M, et al. Teicoplanin in the therapy of staphylococcal neuroshunt infections. *Int J Clin Pharmacol Res* 1987; 7: 207-13.
54. Frame PT, McLaurin RL. Treatment of CSF shunt infections with intrashunt plus oral antibiotic therapy. *J Neurosurg* 1984; 60: 354-60.
55. Gombert ME, Landesman SH, Corrado ML, Stein SC, Melvin ET, Cummings M. Vancomycin and rifampin therapy for *Staphylococcus epidermidis* meningitis associated with CSF shunts: report of three cases. *J Neurosurg.* 1981; 55: 633-6.
56. Frame PT, McLaurin RL. Treatment of CSF shunt infections with intrashunt plus oral antibiotic therapy. *J Neurosurg* 1984; 60: 354-60.
57. Gill CJ, Murphy MA, Hamer DH. Treatment of *Staphylococcus epidermidis* ventriculo-peritoneal shunt infection with linezolid. *J Infect* 2002; 45: 129-32.

SECCIÓN 8. PERITONITIS ASOCIADA A LA DIÁLISIS PERITONEAL CRÓNICA

Epidemiología, patogenia, etiología

La incidencia de peritonitis en los pacientes con insuficiencia renal tratados mediante diálisis peritoneal ambulatoria continua ha descendido progresivamente desde los años 80, estimándose hoy en alrededor de 1 episodio por paciente cada 24 meses. La excelencia en el manejo y educación de estos pacientes junto a diversos avances tecnológicos en los sistemas de conexión y catéteres han permitido en algunos centros conseguir tasas inferiores, de hasta 1 episodio por paciente cada 60 meses. La modalidad de diálisis peritoneal intermitente presenta una incidencia menor de complicaciones infecciosas^{1,2}. La peritonitis sigue siendo la principal complicación de este tipo de diálisis, y una de las causas que con mayor frecuencia causan su suspensión.

El origen más habitual de esta infección es la contaminación del catéter por microorganismos de la piel; no es sorprendente que los portadores nasales de *S. aureus* tengan mayor frecuencia de infección³. Asimismo, se ha descrito que los portadores de SARM tienen mayor frecuencia de peritonitis, infecciones del punto de salida del catéter, suspensión de la diálisis peritoneal y pérdida de catéteres⁴. Otras vías patogénicas de la infección son la infección del orificio de salida y el túnel subcutáneo del catéter, la vía hematógena, la contaminación del sistema, la vía transmural y la perforación intestinal.

En la etiología, los microorganismos grampositivos son los más frecuentes, causando entre el 60 y el 80% de los episodios, seguidos de bacilos gramnegativos. El agente etiológico más frecuente es *Staphylococcus epidermidis*, seguido por *S. aureus*. La frecuencia de peritonitis causadas por SARM es creciente en muchos centros⁵⁻⁸.

Clínica y diagnóstico

La peritonitis puede manifestarse con dolor abdominal espontáneo y a la palpación en el 60-80% de los casos, y con menos frecuencia, con náuseas y vómitos (30%), fiebre (10-20%) y diarrea (10%). El líquido de diálisis suele ser turbio, y tiene en general >100 leucocitos/mm³ (con frecuencia, >500). La tinción de Gram del líquido muestra microorganismos con una frecuencia variable (10-50%), y el cultivo del mismo es positivo en más del 90%. La frecuencia de bacteriemia es baja.

Si bien la peritonitis causada por *Staphylococcus* coagulasa negativos no es considerada una situación de alta mortalidad potencial, no ocurre lo mismo con la debida a *S. aureus* que con frecuencia se presenta como una situación de sepsis, con mayor tasa de recurrencia, de formación de absceso intraabdominal y mayor mortalidad^{9,10}.

Tratamiento

El tratamiento de la peritonitis puede realizarse por vía sistémica (oral ó intravenosa) ó por vía intraperitoneal¹¹; en general, en aquellos pacientes sin evidencia de infección sistémica, se prefiere el tratamiento por vía peritoneal.

En el tratamiento empírico, dada la etiología de esta infección, es necesario incluir antimicrobianos activos frente a estafilococos. Los estudios que comparan estrategias de tratamiento inicial con cefazolina y vancomicina muestran resultados discordantes respecto a la superioridad de vancomicina o igualdad de ambas estrategias¹²⁻¹⁶. El mayor inconveniente en el uso de cefazolina en el tratamiento empírico es la frecuencia de resistencia a meticilina, particularmente en *Staphylococcus* coagulasa-negativos (hasta 2/3 de los mismos son meticilín-resistentes); por otra parte, hemos visto que en los últimos años se aprecia un aumento progresivo de episodios causados por SARM⁵⁻⁸. Ello que supone que alrededor de un 20% de los episodios de peritonitis podrían deberse a microorganismos meticilín-resistentes^{7,8,17-19}. No se han descrito factores de riesgo identificables para la aparición de infección por grampositivos resistentes a meticilina²⁰; parece razonable sospechar SARM en pacientes con infección ó colonización previa⁴ por este microorganismo. El surgimiento de resistencia a vancomicina en enterococos y estafilococos ha originado un intenso debate²⁰⁻²³ acerca del tratamiento empírico de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal para pacientes adultos. La International Society of Peritoneal Diálisis (ISPD) en el año 2000 recomendó el uso de cefazolina²⁴. La aparición de enterococos resistentes a vancomicina en peritonitis asociada a diálisis peritoneal está documentada²⁶. Aunque la aparición de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina no parece ser por ahora un problema acuciante en pacientes en diálisis peritoneal, su aparición también aparece asociada al número y duración de los tratamientos previos con dicho antibiótico²⁷. Sin embargo, también otros antibióticos han sido considerados como inductores de aparición de resistencia a vancomicina en enterococos, entre ellos las cefalosporinas²⁸⁻³⁰, y en general este patrón de resistencia

aparece asociado al uso prolongado de vancomicina o al uso previo de múltiples pautas de diferentes antibióticos^{26,30,31}. De todo ello se deriva la necesidad de desarrollar protocolos para el tratamiento de la infección asociada a diálisis peritoneal acordes a cada localización²⁰.

En cualquier caso, una vez que se dispone del resultado del cultivo, el tratamiento recomendado por la ISPD en el caso de peritonitis por SARM es vancomicina intraperitoneal²⁴; sin embargo, debe recordarse que con frecuencia es necesario cambiar el catéter⁴. Como alternativas pueden plantearse algunos antimicrobianos que ha mostrado resultados aceptables en la peritonitis asociada a diálisis peritoneal, aunque la experiencia publicada en SARM es escasa: teicoplanina^{24,32} (que no parece presentar ventajas, y sí mayor coste), clindamicina²⁴, ó trimetoprim-sulfametoxazol³³; rifampicina ha sido usada con éxito asociada a ciprofloxacino³⁴ (la elevada frecuencia de resistencia de SARM a quinolonas hace poco útil esta combinación) ó a gentamicina³⁵, pero la aparición de resistencia durante el tratamiento supone un problema teórico relevante, por lo que se ha recomendado asociarla en casos de evolución desfavorable²⁴. Las dosis intraperitoneales de estos antimicrobianos se muestran en la tabla 1. Los estudios farmacocinéticos realizados con quinupristina-dalfopristina indican que su uso por vía intravenosa no es recomendable en pacientes con peritonitis asociada a diálisis peritoneal¹⁹ y su uso intraperitoneal no ha sido evaluado. La escasa experiencia con linezolid se basa en infecciones por enterococos resistentes a vancomicina³⁶⁻³⁹, habiéndose descrito resistencia en *S. aureus*⁴⁰.

Si la evolución clínica no es favorable ó la infección no se resuelve tras 3 semanas de tratamiento, es preciso considerar la necesidad de retirada del catéter. Si existe infección del túnel, la re inserción se realizará tras un mínimo de tres semanas, aunque se admite la posibilidad de re inserción inmediata en peritonitis recidivante con infección de la porción tunelizada por *S. aureus* siempre que se compruebe que el recuento celular y cultivo de líquido de diálisis es compatible con una evolución favorable de la peritonitis. Finalmente, la recomendación para la duración del tratamiento es de tres semanas o al menos hasta una semana después de la negativización de los cultivos y normalización celular del líquido de diálisis²⁴.

Prevención

Además de las medidas generales de prevención de la peritonitis asociada a diálisis peritoneal, se ha evaluado el uso de mupirocina para prevenir las peritonitis por *S. aureus*, tanto nasal como en el orificio de salida del catéter. Una revisión exhaustiva de la literatura concluye que estas estrategias son eficaces en la reducción de la infección del punto de salida del catéter por *S. aureus*, pero que la evidencia de su eficacia en la prevención de la peritonitis es más débil⁴². Se ha descrito la aparición de resistencia a mupirocina en pacientes en los que se aplicaba este antimicrobiano al punto de salida del catéter⁴³.

Recomendaciones

1. Los centros deben establecer protocolos locales de tratamiento empírico y dirigido de las peritonitis en diálisis peritoneal basados en la frecuencia de los distintos agentes etiológicos y de resistencias locales según seguimiento permanentemente actualizado, como método de uso apropiado de vancomicina (AIII).
2. Se recomienda el uso de vancomicina como tratamiento empírico en peritonitis asociada a diálisis peritoneal en aquellos centros donde el seguimiento epidemiológico actualizado compruebe que SARM es un patógeno frecuente en aislamientos procedentes de muestras de líquido peritoneal y en aquellos pacientes en los que la gravedad de la presentación clínica haga imprescindible una elección apropiada del tratamiento empírico (AIII).
3. En caso de peritonitis por SARM se recomienda el uso de vancomicina intraperitoneal (AIII); si existe clínica sugestiva ó afectación importante del estado general, debe asociarse vancomicina intravenosa hasta descartar infección sistémica (BIII).
4. En pacientes en los que no pueda usarse vancomicina, las alternativas son teicoplanina (AII), clindamicina (BIII), trimetoprim-sulfametoxazol (BII) y ciprofloxacino-rifampicina (BII) por vía intraperitoneal.
5. La duración del tratamiento recomendada es de 3 semanas ó una semana después de negativización del cultivo del líquido y normalización de la bioquímica del mismo (BIII).
6. Si no hay respuesta clínica y/o microbiológica con tratamiento antimicrobiano, debe retirarse el catéter (AIII).

7. Puede valorarse el uso de mupirocina nasal para descolonizar pacientes portadores nasales de SARM, evitando su uso repetido (BII). Dado el riesgo de desarrollo de resistencia a mupirocina, no se aconseja el uso de mupirocina en el punto de salida del catéter (DII).

Bibliografía

1. Diaz-Buxo JA, Crawford TL. Peritonitis and antibiotic therapy in patients on cyclical peritoneal dialysis. An update. *Adv Perit Dial*. 2000; 16: 229-32.
2. Rodriguez-Carmona A, Perez Fontan M, Garcia Falcon T. et al. A comparative analysis on the incidence of peritonitis and exit-site infection in CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 253-8.
3. Sewell CM, Clarridge J, Lacke C et al. Staphylococcal nasal carriage and subsequent infection in peritoneal dialysis patients. *JAMA* 1982; 248: 1493-5.
4. Lye WC, Leong SO, Lee EJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infections in CAPD. *Kidney Int* 1993; 43: 1357-62.
5. Piraino B. Peritoneal infections. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 280-8.
6. Zelenitsky S, Barns L, Findlay I, et al. Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991 to 1998. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1009-13.
7. Mason NA, Zhang T, Messana JM. Methicillin resistance patterns associated with peritonitis in a university-based peritoneal-dialysis center. *Perit Dial Int*; 1999; 19: 483-6.
8. Onozato ML, Caramori JCT, Barretti P. Initial treatment of CAPD peritonitis: poor response with association of cefazolin and amikacin. *Perit Dial Int* 1999; 19: 88-9.
9. Peacock SJ, Howe PA, Day NPJ et al. Outcome following staphylococcal peritonitis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 215-9.
10. Kim D, Tapson J, Wu G, et al. *Staphylococcus aureus* peritonitis in patients on continuous peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984; 30: 494-7.
11. Millikin SP, Matzke GR, Keane WF. Antimicrobial treatment of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1991; 11: 252-60.
12. Flanigan MJ, Lim VS. Initial treatment of dialysis associated peritonitis: a controlled trial of vancomycin versus cefazolin. *Perit Dial Int* 1991; 11: 31-7.
13. Khairullah Q, Provenzano R, Tayeb J et al. Comparison of vancomycin versus cefazolin as initial therapy for peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2002; 22: 339-44.
14. Kent JR, Almond MK. A survey of CAPD peritonitis management and outcomes in North and South Thames NHS regions (UK): support for the ISPD guidelines. *Perit Dial Int* 2000; 20: 301-5.
15. Goldberg L, Clemenger M, Azadian B, et al. Initial treatment of peritoneal dialysis peritonitis without vancomycin with a once-daily cefazolin-based regimen. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 49-55.
16. Gucek A, Bren AF, Hergouth V, et al. Cefazolin and netilmycin versus vancomycin and ceftazidime in the treatment of CAPD peritonitis. *Adv Perit Dial* 1997; 13: 218-20.
17. Vas S, Bargman J, Oreopoulos DG. Treatment in PD patients of peritonitis caused by gram-positive organism with single daily dose of antibiotics. *Perit Dial Int* 1997; 17: 91-3.
18. Sandoe JAT, Gokal R, Struthers JK. Vancomycin-resistant enterococci and empirical vancomycin for CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 1997; 17: 617-8.
19. Johnson CA, Taylor CA, Zimmerman SW, et al. Pharmacokinetics of quinupristin-dalfopristin in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 152-6.
20. Kan GW, Thomas MAB, Heath CH. A 12-month review of peritoneal dialysis-related peritonitis in Western Australia: is empiric vancomycin still indicated for some patients? *Perit Dial Int* 2003; 23: 465-8.
21. Teitelbaum I. Vancomycin for the initial therapy of peritonitis: don't throw out the baby with the bathwater. *Perit Dial Int* 2001; 21: 235-8.
22. Levesque R, Lemieux C, Laverdiere M, et al. Treatment of gram-positive peritonitis in peritoneal dialysis patients: cefazolin or vancomycin? *Perit Dial Int* 2003; 23: 599-601.
23. Hockensmith ML, Madinger NE, Teitelbaum I. Concerns regarding recommendations for the treatment of CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 318-9.

24. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E et al. ISPD Guidelines/ Recommendations. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 2000; 20: 396-411.
25. Warady BA, Schaefer F, Holloway M et al. ISPD Guidelines/Recommendations. Consensus guidelines for the treatment of peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20: 610-24.
26. Troidle L, Kliger AS, Gorba-Brennan N et al. Nine episodes of CPD-associated peritonitis with vancomycin-resistant enterococci. *Kidney Int* 1996; 50: 368-72.
27. Waldvogel FA. New resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 556-7.
28. Perl TM. The treat of vancomycin resistance. *Am J Med* 1999; 106: 26S-37S.
29. Morris JG, Shay DK, Hebden JN, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin: establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med* 1995; 123: 250-9.
30. Uttley AHC, George RC, Naidoo J, et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Infect* 1989; 103, 173-81.
31. Sanyal D, Williams AJ, Johnson AP, et al. The emergence of vancomycin resistance in renal dialysis. *J Hosp Infect* 1993; 24: 167-73.
32. Bowley JA, Pickering SJ, Scantlebury AJ, Ackrill P, Jones DM. Intraperitoneal teicoplanin in the treatment of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl A): 133-9.
33. Glasson P, Favre H. Treatment of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis with cotrimoxazol. *Nephron* 1984; 36: 65-7.
34. de Fitjer CW, ter Wee PM, Oe LP, Verbrugh HA. Intraperitoneal ciprofloxacin and rifampicin versus cephradine as initial treatment of (C)APD-related peritonitis: a prospective randomised multicenter comparison (CIPPER trial). *Perit Dial Int* 2001; 21: 480-6.
35. Brulez HF, Moncasi EP, Posthuma N, Choy K, ter Wee PM. The efficacy of intraperitoneally administered gentamicin and rifampin as initial treatment of peritoneal dialysis-related peritonitis. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 182-6.
36. Tedla FM, Salifu M, Friedman EA. Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcal peritonitis with linezolid in a kidney transplant patient: a case report and review of the literature. *Perit Dial Int* 2004; 24: 70-2.
37. Allcock NM, Krueger TS, Manley HJ et al. Linezolid disposition during peritonitis: a case report. *Perit Dial Int* 2004; 24: 68-70.
38. DePestel DD, Peloquin CA, Carver PL. Peritoneal dialysis fluid concentrations of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* peritonitis. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1322-6.
39. Bailey EM, Faber MD, Nafziger DA. Linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal peritonitis. *Am J Kidney Dis* 2001;38: E20.
40. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001 21; 358: 207-8.
41. Vas SI. Indications for removal of peritoneal catheter. *Perit Dial Bull* 1981; 1: 145-6.
42. Ritzau J, Hoffman RM, Tzamaloukas AH. Effect of preventing *Staphylococcus aureus* carriage on rates of peritoneal catheter-related staphylococcal infections. Literature synthesis. *Perit Dial Int* 2001; 21: 471-9.
43. Annigeri R, Conly J, Vas S et al. Emergence of mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* in chronic peritoneal dialysis patients using mupirocin prophylaxis to prevent exit-site infection. *Perit Dial Int* 2001; 21: 554-9.

Tabla 1. Dosis intraperitoneal de antimicrobianos de uso en peritonitis por SARM.

Antimicrobiano	Dosis (mg/L de dializado)
Vancomicina	25 (dosis inicial: 1000)
Teicoplanina	20 (dosis inicial no bien definida)
Clindamicina	150 (dosis inicial: 300)
Trimetoprim-sulfametoxazol	80/400 (dosis inicial: 320/1600)
Rifampicina	50 (dosis inicial no bien definida)

SECCIÓN 9. INFECCIONES CAUSADAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* CON SENSIBILIDAD DISMINUIDA A VANCOMICINA.

Introducción

Dado que la vancomicina ha sido considerado el antimicrobiano de elección para infecciones moderadas y graves por SARM y que tras más de 20 años de uso no se habían detectado cepas resistentes a este antimicrobiano, la descripción del primer caso de infección por una cepa con sensibilidad disminuida a vancomicina por Hiramatsu *et al* en 1997¹ desencadenó una notable alarma por sus potenciales implicaciones epidemiológicas y clínicas, que se fue moderando posteriormente por la evolución de los acontecimientos^{2,3}. Sin embargo, la reciente descripción en EEUU de 4 casos no relacionados de SARM con resistencia de alto nivel a vancomicina mediada por el gen *vanA*⁴⁻⁷ (uno de los genes que codifica la resistencia a vancomicina en *Enterococcus* spp.) de nuevo es causa de preocupación.

En general, la disminución de sensibilidad a vancomicina va asociada a la de teicoplanina, por lo que puede hablarse de disminución de sensibilidad a glicopéptidos. Según los criterios del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)⁸ y del grupo español MENSURA⁹, se consideran sensibles a vancomicina aquellas cepas de *S. aureus* que precisan una concentración de vancomicina ≤ 4 mg/L para inhibir su crecimiento, con sensibilidad intermedia a vancomicina (SAIV, VISA en inglés) las que requieren entre 8 y 16 mg/L, y resistentes (SARV, VRSA en inglés) las que requieren ≥ 32 mg/L. Además, el CDC exige una serie de criterios específicos para considerar una cepa como SAIV¹⁰. Dado que la mayoría de las cepas sensibles a vancomicina se inhiben con concentraciones ≤ 2 mg/L, algunos autores han denominado “cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina” a todas aquellas con CMI de vancomicina ≥ 4 mg/L¹¹.

Por otra parte, algunas cepas de *S. aureus* sensibles a vancomicina muestran subpoblaciones con sensibilidad disminuida frente a este antimicrobiano^{3,12}. Estas cepas se conocen como cepas con sensibilidad heterogénea a vancomicina, o hSAIV (hVISA en inglés).

Epidemiología, clínica y tratamiento

SARV. Se han descrito 4 casos de infección por SARV⁴⁻⁷, no relacionados epidemiológicamente entre sí. En 3 se especifica que los pacientes estaban coinfectados

o colonizados por *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina. Solo uno de los pacientes no había recibido vancomicina previamente. Las cepas de SARV contenían el gen *vanA*, posiblemente adquirido desde el enterococo. En todos los casos, las cepas de SARV eran sensibles a antimicrobianos alternativos, como linezolid, quinupristina-dalfopristina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), rifampicina, cloranfenicol o minociclina.

SAIV. A pesar de la alarma creada inicialmente, las infecciones causadas por SAIV continúan siendo una rareza; se han publicado alrededor de 20 casos bien documentados de infecciones por SAIV^{1,11,13-24} en Estados Unidos (la mayoría), Japón, Francia, Hong-Kong, Corea, Brasil, Bélgica y Grecia. La mayoría de los pacientes padecía alguna enfermedad crónica, sobre todo insuficiencia renal que precisaba de diálisis. El factor común a todos es que el SAIV se aisló en el curso de un tratamiento prolongado con glicopéptidos y en el contexto de fracaso de dicho tratamiento; en algunos casos hay evidencia de que los niveles séricos de vancomicina no eran adecuados, y/o de que la infección estaba relacionada con algún dispositivo no retirado o una colección no drenada. En los casos en que se han realizado estudios moleculares, parece que los SAIV proceden de cepas de SARM previamente aisladas de los pacientes.

Los SAIV aislados fueron siempre sensibles a algunos antimicrobianos alternativos, con frecuencia variable, como TMP-SMX, rifampicina, ácido fusídico, aminoglucósidos, tetraciclinas, linezolid y quinupristina-dalfopristina (en algún caso, curiosamente, el SAIV fue sensible a oxacilina); a pesar de que la mortalidad cruda de los casos descritos es elevada, el tratamiento con antimicrobianos alternativos, generalmente en combinación, supuso la curación de la infección en muchos de los pacientes. La variabilidad de las situaciones clínicas y los tratamientos usados no permite extraer conclusiones definitivas, pero los datos clínicos de los casos descritos y un estudio en el modelo animal²⁵ sugieren que la vancomicina en monoterapia no es eficaz en infecciones por SAIV. Aunque inicialmente algunos autores describieron un efecto sinérgico de la asociación de vancomicina y betalactámicos frente a cepas de SAIV *in vitro* (revisado en la referencia 26), estudios posteriores parecen indicar que este efecto puede no ser real, al depender del método empleado²⁷ y de las concentraciones de ambos antimicrobianos².

hSAIV. El fenómeno de heterorresistencia a vancomicina no es un fenómeno estrictamente novedoso^{2,3,26} que parece ser mucho más frecuente que el de disminución homogénea de sensibilidad. Se ha descrito de manera esporádica y epidémica en

múltiples países, incluyendo España²⁸. Existe controversia sobre la relevancia clínica de este fenómeno. Algunos estudios sugieren una asociación entre hSAIV y el fracaso del tratamiento con vancomicina²⁸⁻³⁰, pero se trata de estudios retrospectivos con pocos pacientes. Otros estudios descriptivos no han encontrado esta asociación³¹⁻³³; en algunos casos, los fracasos pueden ser achacables a concentraciones inadecuadas del fármaco o a un manejo inadecuado de la infección². Asimismo, es ya bien conocido que el fracaso del tratamiento con vancomicina puede ocurrir en ausencia de disminución de sensibilidad³. Es posible que la relevancia clínica dependa del tipo de infección, y especialmente, de si ésta se asocia o no a dispositivos artificiales. Un estudio retrospectivo de pacientes con bacteriemia por cepas hSAIV mostró menor mortalidad entre los pacientes con cepas sensibles a rifampicina tratados con vancomicina y rifampicina que entre los tratados con la misma asociación pero infectados por cepas que desarrollaron resistencia a rifampicina³⁴. Algunos autores han sugerido que dosis más elevadas de vancomicina (niveles de 30 mg/L durante el 50% del intervalo entre dosis, ó uso en perfusión continua para obtener estos niveles de manera estable)² pueden ser útiles.

Cepas con sensibilidad disminuida a vancomicina. Aunque los resultados de un estudio descriptivo sugieren una elevada frecuencia de fracasos con vancomicina en pacientes con infección por cepas de *S. aureus* con CMI a vancomicina entre 2 y 4 mg/L³⁵, no sabemos si estos fracasos se deben al nivel de CMI o a otros factores. Hemos descrito un caso de endocarditis por SARM (CMI a vancomicina= 1mg/L) que, en el curso del tratamiento con vancomicina, incrementó su CMI a 4 mg/L, y que sin embargo, acabó curando con vancomicina y rifampicina (a pesar de desarrollar también resistencia a ésta última) sin cirugía³⁶. Dos estudios observacionales recientes no han encontrado diferencias significativas en el pronóstico de pacientes con infección por cepas de SARM con y sin disminución de la sensibilidad a vancomicina^{11,37}; los resultados de otro estudio, sin embargo, sugieren que el nivel sensibilidad a vancomicina puede tener relación con la eficacia de este antimicrobiano en pacientes con bacteriemias causadas por cepas de SARM con CMIs a vancomicina entre ≤ 0.5 y 2 mg/L³⁸. Por tanto, por el momento se trata de un tema controvertido. Datos observacionales sugieren que el uso de antibióticos alternativos puede ser eficaz en infecciones por SARM con niveles de CMI de 2-4 mg/L con fracaso previo de vancomicina^{14,35}.

Prevención y control

No se ha encontrado transmisión de las cepas de SARV⁴⁻⁷ o de las de SAIV aisladas hasta el momento^{14,20,23}. En todos los casos se llevaron a cabo las medidas de control habituales para casos de SARM. Sí se ha descrito diseminación de cepas hSAIV en hospitales^{12,31-34}. El CDC ha publicado recomendaciones para la prevención de la resistencia a vancomicina³⁹ y para el control de las infecciones estafilocócicas asociadas con disminución de la sensibilidad a este antimicrobiano⁴⁰.

Dado que las infecciones por SARV y SAIV se han producido a partir de infecciones por SARM parece claro, por una parte, que el control de las infecciones por SARM es necesario, y por otra, que el tratamiento de las infecciones por SARM debe realizarse de manera adecuada, con drenaje del foco o retirada del material extraño si es necesario, y con adecuación de los niveles de vancomicina.

Recomendaciones

1. Prevención y control.
 - a. Los centros deben establecer programas de control de las infecciones por SARM (AII).
 - b. En pacientes con infecciones por SARM, especialmente en casos con riesgo de fracaso del tratamiento con vancomicina (infecciones graves, ó asociadas a material extraño, ó en pacientes con insuficiencia renal u otra enfermedad de base moderada-grave, ó ciclos previos de vancomicina), deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones con vistas a evitar la emergencia de resistencia a vancomicina:
 - i. Las concentraciones de vancomicina en suero deben monitorizarse para asegurar niveles terapéuticos adecuados (AIII).
 - ii. Si existen colecciones, estas deben ser drenadas con prontitud (AIII).
 - iii. Deben realizarse cultivos para evaluar la respuesta al tratamiento, manteniendo una comunicación fluida con Microbiología para la adecuada interpretación de los resultados de los mismos (AII).

antagonista, no se recomienda su utilización (DII). No hay datos suficientes para recomendar la asociación de vancomicina y un aminoglucósido activo *in vitro* (C). Las alternativas terapéuticas son similares a las especificadas en el punto 5 (BIII).

7. hSAIV y cepas con disminución de la sensibilidad a vancomicina (CMI = 2-4 mg/L). En caso de infección por una cepa hSAIV ó con CMI a vancomicina de 2-4 mg/L en el que se evidencie fracaso del tratamiento con vancomicina, debe descartarse que el fracaso pueda explicarse por otras causas (necesidad de drenaje o desbridamiento quirúrgico, retirada de material extraño, concentraciones inadecuadas) (BIII); si se descartan, se recomienda modificar el tratamiento antimicrobiano a algunas de las alternativas previamente expuestas (BII). Si el aislamiento de la cepa no se ha producido en el curso de tratamiento con vancomicina o teicoplanina, no existe evidencia de que sea necesario usar un antimicrobiano distinto a vancomicina, aunque puede considerarse (C). En el caso de que se use vancomicina, deben monitorizarse los niveles plasmáticos (BIII) y, posiblemente, utilizar dosis más elevadas (CIII).

Bibliografía

1. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin-susceptibility. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 135-136.
2. Goldstein FW, Kitzis MD. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: no apocalypse now. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 761-765.
3. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3040-3045.
4. Chang S, Sievert DM, Hageman JC et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. N Engl J Med 2003; 348: 1342-1347.
5. Whitener CJ, Park SY, Browne FA et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure. Clin Infect Dis 2004; 38: 1049-55.
6. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 275-80.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*--New York, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 322-3.
8. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically, 5th Edn. Approved standard M7-A5. Vilanova, Pa. NCCLS, 2000.
9. Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos (MENSURA). Recomendaciones de MENSURA para la selección de antimicrobianos para el estudio de sensibilidad y criterios para la interpretación del antibiograma. Rev Esp Quimioter 2000; 13: 73-86.
10. Tenover FC. VRSA, VISA, and GISA, the dilemma behind the name game. Clin Microbiol Newsletter 2000; 22: 49-53.
11. Fridkin S, Hageman J, McDougal LK et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. Clin Infect Dis 2003; 36: 429-439.

12. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670-1673.
13. Ploy MC, Grélaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 1998; 351: 1212.
14. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 493-501.
15. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340: 517-523.
16. McManos J. Vancomycin resistant staphylococcus reported in Hong-Kong. *BMJ* 1999; 318: 626.
17. Centers for Diseases Control and Prevention. Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin-Illinois, 1999. *MMWR* 2000; 48: 1165-1167.
18. Mi-Na K, Pai CH, Woo JH, Ryu JS, Hiramatsu K. Vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3879-3881.
19. Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 108-115.
20. Hageman JC, Pegues DA, Jepson C et al. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a home health-care patient. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 1023-1025.
21. Oliveira Ga, Dell'Aquila AM, Masiero RL et al. Isolation in Brazil of nosocomial *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 443-448.
22. Tsakris A, Papadimitriou E, Douboyas J, Stylianopoulou F, Manolis E. Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and *S. sciuri*, Greece. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 536-537.
23. Denis O, Nonhoff C, Byl B, Knoop C, Bobin-Dubreux S, Struelens MJ. Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a Belgian hospital: microbiological and clinical features. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 383-391.
24. Naimi TS, Anderson D, O'Boyle C et al. Vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* with phenotypic susceptibility to methicillin in a patient with recurrent bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1609-1612.
25. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibility to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1747-1753.
26. Liñares J. The VISA/GISA problem: therapeutic implications. *Clin Microb Infect* 2001; 7 (Suppl 4): 8-15.
27. Goldstein FW, Atoui R, Ali B, Nguyen JC, Ly A, Kitzis MD. False synergy between vancomycin and beta-lactams against glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) caused by inappropriate testing methods. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 332-348.
28. Ariza J, Pujol M, Cabo J et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. *Lancet* 1999; 353: 1587-1588.
29. Wong SSY, Ho PL, Woo PCY, Yuen KY. Bacteremia caused by staphylococci with inducible vancomycin heteroresistance. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 760-767.
30. Charles PGP, Ward PB, Johnson PDR, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 448-451.
31. Geisel R, Schmitz FJ, Thomas L et al. Emergence of heterogeneous intermediate vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates in the Düsseldorf area. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 846-848.
32. Pina P, Marliere C, Vandenesch F, Bedos JP, Etienne J, Allouch PY. An outbreak of *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to glycopeptides in a French general hospital. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1306-1308.
33. Kim MN, Hwang SH, Pyo YJ, Mun HM, Pai CH. Clonal spread of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a University hospital in Korea. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1376-1380.
34. Burnie J, Matthews R, Jiman-Fatami A, Gottardello P, Hodgetts S, D'arcy S. Analysis of 42 cases of septicemia caused by an epidemic strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: evidence of resistance to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 684-689.
35. Howden BP, Ward PB, Charles PGP et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 521-528.

36. Pascual A, Rodríguez-Baño J, Ramírez de Arellano E, Mola J, Martínez-Martínez L. Sensibilidad disminuida a vancomicina en cepas isogénicas de *Staphylococcus aureus* aisladas del mismo paciente. Med Clin (Barc) 2001; 117: 416-418.
37. Schwaber MJ, Wright SB, Carmeli J et al. Clinical implications of varying degrees of vancomycin susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Emerg Infect Dis 2003; 9: 657-663.
38. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, 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.
39. Center for Diseases Control and Prevention. Interim guidelines for prevention and control of staphylococcal infections associated with reduced susceptibility to vancomycin. MMWR 1997; 46: 626-628.
40. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. MMWR 1995; 44 (RR12): 1-13.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los Dres. Enrique Jiménez Mejías (Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío), Manuel Torres Tortosa (Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Punta de Europa de Algeciras) y José Roselló (Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Vall d'Hebrón) su exhaustiva revisión crítica de algunas secciones, a los miembros de SAEI por sus sugerencias y a la Junta Directiva de SAEI por la confianza depositada.