

Tratamiento de las infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad

Recibido: 29/04/2014 Aceptado: 08/06/2014

Lautaro de Vedia¹, María José López Furst², Pablo Scapellato³,
Gustavo Lopardo⁴, Liliana Clara⁵, Nicolás Lista¹.

Resumen Las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) constituyen un problema emergente debido a su elevada virulencia y gran capacidad de diseminación. Para las infecciones invasivas, las recomendaciones publicadas sugieren vancomicina como droga de elección. Sin embargo, no está claro si otras alternativas pudieran ser mejores en determinadas situaciones, o si el uso de combinaciones de antibióticos sería beneficioso. No se han realizado trabajos que sugieran que alguna alternativa terapéutica sea preferible a otra para el tratamiento de pacientes con infecciones invasivas por SAMR-AC, por lo que las decisiones a tomar se basan en la extrapolación de datos de estudios realizados en otros contextos o en la opinión de expertos. Por tal motivo, se presenta esta revisión, con el objeto de poner en manos de los infectólogos y otros especialistas la evidencia disponible, a fin de intentar encontrar las mejores alternativas de tratamiento para estas infecciones..

Palabras clave: infecciones invasivas, *Staphylococcus aureus*, SAMR, adquirido en la comunidad.

¹Médico Infectólogo. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. CABA . Argentina.

²Médica Infectóloga. Sanatorio Municipal Julio Méndez. CABA. Argentina.

³Médico Infectólogo. Hospital General de Agudos Francisco Santojanni. CABA. Argentina.

⁴Médico Infectólogo. Hospital Prof. Dr. Bernardo A. Houssay, Vicente López, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

⁵Médica Infectóloga. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA. Argentina.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA:

LAUTARO DE VEDIA.

Uspallata 2272. CABA. Argentina. E-mail: lautarodevedia@gmail.com

Introducción

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) constituyen un problema emergente debido a su elevada virulencia y gran capacidad de diseminación (1, 2,3,4). Las primeras comunicaciones de aislamientos de SAMR-AC provenían de infecciones de piel y estructuras relacionadas (IPER) (5), pero estudios de vigilancia encontraron que alrededor de un 7 % de los casos presentaba enfermedad invasiva (6), tales como piomiositis (7), osteomielitis (8) y artritis séptica (9), y cuadros más severos, como neumonía necrotizante y bacteriemia, asociados con elevada mortalidad (10,11,12).

En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país (13), en el que se incluyeron 311 pacientes con IPER provenientes de la CABA y las provincias de Buenos Aires y Santa Fe, se observó que en el 70 % de los casos el agente causal fue SAMR-AC. Si se consideran solo los casos causados por *S. aureus*, el 88,9 % del total era meticilino resistente. Estos resultados confirmaron lo que los médicos asistenciales observaban en su práctica cotidiana, acerca del aumento en la prevalencia del SAMR-AC en la Argentina. En función de estos datos, la Sociedad Argentina de infectología (SADI) publicó un alerta (14) en el que se indicaba que, en aquellos pacientes adultos que presentaran lesiones de piel, particularmente forúnculos, abscesos y celulitis, sin evidencia de compromiso sistémico y que requirieran tratamiento antibiótico oral, las drogas de elección son trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) 160/800 1 o 2 tabletas cada 12 hs (recordar la escasa cobertura frente a *Streptococcus pyogenes*), minociclina ó doxiciclina 100 mg cada 12 hs (también poco activa frente a *Streptococcus pyogenes*) y clindamicina 300 a 600 mg cada 8 hs.

En el caso de las infecciones invasivas, en pacientes con evidencia de compromiso del estado general (fiebre, hipotensión, leucocitosis) o con focos extracutáneos y que requieran tratamiento endovenoso, las sugerencias incluyen como droga de elección vancomicina, la cual continúa siendo la recomendación estándar en este tipo de pacientes (15). Sin embargo, no está claro si otras alternativas pudieran ser mejores en determinadas situaciones, o si el uso de combinaciones de antibióticos sería beneficioso.

Como es sabido, la resistencia a meticilina en los aislamientos provenientes de la comunidad se debe a la incorporación de un elemento móvil de DNA denominado *Staphylococcal Chromosomal Cassette mec* (SCC *mec*). Esta estructura contiene entre otros al gen *mecA*, el cual codifica una proteína con afinidad dis-

minuida a los antibióticos β -lactámicos denominada PBP2a, pero habitualmente no se registra otra resistencia acompañante (16, 17). Esto hace que el abanico de opciones de antimicrobianos potencialmente útiles sea bastante amplio. No se han realizado trabajos que sugieran que alguna alternativa terapéutica sea preferible a otra para el tratamiento de pacientes con infecciones invasivas por SAMR-AC, por lo que las decisiones a tomar se basan en la extrapolación de datos de estudios realizados en otros contextos o en la opinión de expertos.

Por tal motivo, nos pareció oportuno presentar esta revisión, con el objeto de poner en manos de los infectólogos y otros especialistas la evidencia disponible, a fin de intentar encontrar las mejores alternativas de tratamiento para estas infecciones. En tal sentido, se presentarán los siguientes puntos:

1. Vancomicina como monoterapia.
2. Alternativas a vancomicina.
3. Uso de combinaciones.
4. Nuevas drogas.
5. Recomendaciones según la localización de la infección.
6. Conclusiones..

1. Vancomicina como monoterapia

En las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) para el manejo de las infecciones por SAMR (15) se sugiere el uso vancomicina como un terapia de elección en el caso de bacteriemias, tanto complicada como no complicada. Del mismo modo, vancomicina es una de las drogas recomendadas en pacientes con neumonía por SAMR.

Sin embargo, vancomicina es un antibiótico que tiene algunas limitaciones, como por ejemplo, pobre penetración tisular e intracelular, falta de actividad contra microorganismos que crecen en el interior del biofilm, lento efecto bactericida, falta de interferencia con la producción de toxinas y escasa actividad contra aislamientos heterorresistentes o con resistencia intermedia (18,19).

La optimización de la farmacocinética podría incrementar su eficacia. En ese sentido, vancomicina podría ser adecuada para infecciones por aislamientos de SAMR con CIM baja (inferior a 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (20,21). Cabe mencionar que la forma de administración de vancomicina ha sido objeto de controversia. En las recientemente publicadas guías del IDSA (15) se sugiere el uso de una dosis de carga de 25-30 mg/kg, a pasar en 2 horas, seguido de una dosis de manteni-

miento de 15-20 mg/kg cada 12 horas. Se recomienda el monitoreo de los niveles plasmáticos de vancomicina en valle, luego de la administración de la 4° o 5° dosis, considerándose útil un nivel plasmático de 15 a 20 µg/mL. El uso de vancomicina en goteo continuo no ha demostrado ser beneficioso (22). Hay que tener en cuenta que en algunos trabajos se observó que las dosis necesarias para lograr una concentración en el valle de 15 µg/mL podrían llevar a un aumento de la nefrotoxicidad (23,24,25).

De todos modos, es vasta la evidencia que demuestra los pobres resultados obtenidos con vancomicina en el tratamiento de infecciones causadas por SAMR: un 43 % de bacteriemia persistente en endocarditis (26), un 46 % de fallo en osteomielitis (27), y 54 % de mala respuesta en neumonía nosocomial (28). Por otra parte, en infecciones causadas por SAMS, el tratamiento con vancomicina ha sido claramente inferior a la terapia con agentes β-lactámicos (29).

2. Alternativas a vancomicina

Comunicaciones recientes han llamado la atención acerca del incremento de tasas de fallos terapéuticos cuando la CIM para vancomicina es superior a 1 µg/mL (30). Existen otras drogas aprobadas en años recientes, que pueden ser consideradas como alternativas útiles para el tratamiento de infecciones invasivas por SAMR (31). Entre las alternativas sugeridas se puede mencionar a linezolid, tigeciclina y daptomicina. De todos modos, ninguno de estos agentes ha demostrado ser superior a vancomicina (32,33,34).

Daptomicina

Daptomicina es un lipopéptido cíclico, considerado como tratamiento alternativo para el manejo de bacteriemia por SAMR según las guías de IDSA (15). En un estudio clínico randomizado, daptomicina demostró ser superior a vancomicina en el tratamiento de pacientes con bacteriemia complicada o endocarditis por *S. aureus* (35). Un reciente estudio de caso-control sugirió que daptomicina puede ser una alternativa eficaz en pacientes con bacteriemia causada por SAMR con CIM > 1 µg/mL (36). Sin embargo, algunos trabajos han demostrado que daptomicina es inactivada por el surfactante pulmonar (37), por lo que no sería una droga apropiada para el tratamiento de neumonías necrotizantes causadas por SAMR-AC. Por otra parte, debe considerarse la aparición de resistencia a daptomicina intratratamiento (38, 39) y también se ha llamado la atención sobre la posibilidad de resistencia en sujetos que nunca habían recibido daptomicina (40).

Linezolid

Los resultados de un estudio clínico llevado a cabo en pacientes con neumonía intrahospitalaria (23), que demostró superior eficacia de linezolid en comparación con vancomicina adecuadamente dosificada (dosis de carga seguida de dosis según peso corporal) llevaron a algunos autores a sugerir que el uso de linezolid podría ser preferible al de vancomicina en pacientes con neumonía necrotizante por SAMR-AC (41). Sin embargo, no hay estudios clínicos específicamente realizados en sujetos con infección por SAMR-AC. Más aún, en un meta-análisis recientemente publicado, en el que se incluyeron 13 estudios clínicos con 3.863 pacientes con infecciones por SAMR se observó que linezolid fue más efectivo que vancomicina en el tratamiento de pacientes con IPER, pero no fue superior en el manejo de sujetos con bacteriemia o neumonía, en términos de cura clínica (42).

Tigeciclina

Se trata de una gliciliciclina, derivada de la minociclina, activo contra SAMR, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y bacilos Gram-negativos que producen β-lactamasa de espectro extendido. Sus particularidades farmacocinéticas (alto volumen de distribución y concentración en tejidos con rápido descenso de los valores séricos luego de la administración intravenosa) y la demostración de menor eficacia comparado con otros antibióticos en pacientes críticos ha llevado a la FDA a proponer otras opciones en pacientes con infecciones graves (43). Un meta-análisis concluyó en que, debido a la mayor mortalidad, probablemente explicada por una menor eficacia clínica y microbiológica, debería evitarse el uso de tigeciclina como monoterapia en el tratamiento de infecciones graves, reservándola como droga de último recurso (44). No se han publicado estudios clínicos que avalaran su utilidad en infecciones por SAMR-AC exclusivamente, aunque sí ha demostrado eficacia en IPER complicadas, en las que el SAMR puede ser uno de los agentes etiológicos más frecuentes (45). Dadas sus bajas concentraciones plasmáticas y su actividad bacteriostática (46), y sus mayores tasas de mortalidad, tigeciclina no debería ser utilizada en pacientes con bacteriemia por SAMR (15).

3. Uso de combinaciones

Como fue mencionado, las recomendaciones sugieren el uso de vancomicina como monoterapia en infecciones graves por SAMR. Sin embargo, en un estudio de vigilancia realizado en Estados Unidos, sobre más de 8 mil pacientes con infecciones invasivas por SAMR-AC, el 31,3 % recibió monoterapia, el 37,9 % fue tratado con dos antimicrobianos y el 30,9 % con tres anti-

bióticos (48). En nuestro país, en un estudio observacional sobre infecciones invasivas por SAMR-AC, solo el 36 % fue tratado con monoterapia (48). Esta amplia variedad en las terapias utilizadas puede interpretarse como una falta de apego a las recomendaciones o evidencias publicadas, o bien expresar la insatisfacción de los médicos con las mismas, debido al bajo nivel de evidencia (49).

Tal como se describe en varios reportes, SAMR-AC mantiene susceptibilidad a los antibióticos no beta-lactámicos. A pesar de que la evidencia disponible sugiere el uso de vancomicina como monoterapia para el tratamiento de infecciones graves por SAMR (50), es frecuente el uso de combinaciones (51), con el argumento de mejorar la concentración tisular y la penetración intracelular (52), reducir la producción de toxinas (53) u obtener efectos sinérgicos entre los diferentes antibióticos (54). Un estudio *in vitro* mostró ciertos efectos sinérgicos con la combinación de vancomicina con TMP/SMX o rifampicina, aunque el significado clínico de esto no ha sido demostrado (55).

Entre las drogas disponibles clásicas se encuentran clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX), las tetraciclinas de acción prolongada, los aminoglucósidos, la rifampicina y las fluoroquinolonas. El rol de estas drogas en pacientes con infecciones graves que requieren tratamiento intravenoso no se encuentra claramente establecido.

Clindamicina

A pesar de las amplias variaciones geográficas en cuanto al perfil de sensibilidad, en nuestro país parece mantener un nivel aceptable. En dos estudios nacionales se observaron tasas de susceptibilidad del 89,1 % en IPER (13) y del 94 % en infecciones invasivas (48). Clindamicina tiene como principales desventajas la intolerancia digestiva, aunque la misma no parece ser tan frecuente como se reportaba clásicamente, y la potencial inducción de emergencia de infecciones por *Clostridium difficile*. Siempre que se la utilice debe descartarse la presencia de resistencia inducible solicitando la realización en el antibiograma del D test (56). Clindamicina tiene una excelente penetración tisular, particularmente en hueso y abscesos, pero logra escasa concentración en el SNC (15). No hay trabajos prospectivos aleatorizados que avalen el uso de esta droga para infecciones por SAMR AC, pero sí múltiples reportes de eficacia, particularmente en niños (52). Por ser un agente bacteriostático, no está recomendado su uso en bacteriemias o endocarditis. Otra ventaja potencial de este antibiótico es que suprime –al menos *in vitro*– la producción de toxina de Pantón Valentine y de otros facto-

res de virulencia del *Staphylococcus aureus* (57,58), aunque se desconoce el real significado clínico de este hecho. La dosis recomendada es 300 a 600 mg IV cada 8 horas, con la posibilidad de pasar luego a la vía oral de ser necesario.

TMP/SMX

Resulta en la práctica una droga útil para infecciones por SAMR AC, aunque existen relativamente pocas publicaciones, particularmente en pacientes graves (59). Estudios *in vitro* han demostrado una rápida acción bactericida de TMP/SMX sobre *S. aureus* (60,61). Solo un estudio randomizado doble ciego comparó TMP/SMX con vancomicina en pacientes con infecciones graves por *S. aureus*, y los resultados mostraron mejores tasas de cura y más rápida negativización de los hemocultivos con vancomicina que con TMP/SMX (62). Sus ventajas son farmacocinéticas en razón de su posología cada 12 horas, la posibilidad de utilización de la vía endovenosa y luego oral, su bajo costo, su buena tolerancia y un buen nivel de sensibilidad. En los estudios realizados en nuestro país, las tasas de susceptibilidad del SAMR-AC a TMP/SMX alcanzaron el 98,6 % en muestras de pacientes con IPER (13) y el 100 % en sujetos con infecciones invasivas (48). En pacientes con lesiones purulentas, TMP/SMX podría perder eficacia debido a la liberación masiva al medio de timidina, que antagoniza la acción de los inhibidores de folato (60). Recientemente se publicó un interesante estudio de tratamiento de endocarditis bacteriana por *Staphylococcus aureus* con TMP/SMX más clindamicina, con muy buenos resultados preliminares (63). No está claramente establecida la dosis que debería utilizarse para infecciones graves, pero los distintos trabajos publicados utilizan dosis entre 5 y 10 mg /kg/12 hs (64). En pacientes añosos y/o con insuficiencia renal crónica se debe utilizar con precaución, por el riesgo de hiperkalemia, particularmente si reciben inhibidores del sistema renina-angiotensina (65), y no está recomendada en mujeres embarazadas en el tercer trimestre, ni en niños menores de 2 años de edad.

Tetraciclinas de acción prolongada (minociclina y doxiciclina)

Las tetraciclinas de acción prolongada (minociclina y doxiciclina) mantienen un buen perfil de sensibilidad en nuestro país (100 % en los estudios conducidos por SADI) (13, 48). Hay que recordar que la resistencia por antibiograma de difusión no es homologable entre las tetraciclinas clásicas y las tetraciclinas de acción prolongada (66). Sin embargo estas drogas no están disponibles para administración parenteral y no deben ser utilizadas en niños menores de 8 años, embarazadas o mujeres durante la lactancia. Debido

a la escasa evidencia que apoye su uso en pacientes graves, no parece ser una alternativa de relevancia.

Gentamicina

Algunos estudios *in vitro* demostraron sinergia entre gentamicina y vancomicina contra aislamientos de SAMR (67, 68, 69). En modelos animales de endocarditis, la adición de gentamicina acortó la duración de la bacteriemia (70). Sin embargo, ningún estudio randomizado comparó vancomicina sola versus vancomicina más gentamicina en pacientes con infecciones graves por SAMR.

Quinolonas

Las quinolonas son antibióticos con un amplio espectro de actividad, excelente biodisponibilidad oral, buenos perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos, y buena tolerancia. En estudios clínicos locales se ha observado un excelente perfil de susceptibilidad frente al SAMR-AC (13, 48). Algunos datos *in vitro* sugieren incluso la existencia de cierto grado de sinergia entre vancomicina y levofloxacina (71) o moxifloxacina (72). Todo esto ha llevado a un uso masivo de este grupo en la práctica clínica. Pero, desde el punto de vista del uso racional de los antibióticos, es necesario recordar que el empleo de fluoroquinolonas se ha asociado con el desarrollo de resistencias no solo a este grupo (73,74) sino a otros grupos de antibióticos, tanto individualmente como en la comunidad. Es especialmente preocupante la relación entre el uso de fluoroquinolonas y el aumento de enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (75), así como su posible impacto sobre el incremento de la incidencia de infecciones por SAMR (76). Por lo tanto, su uso en infecciones invasivas por SAMR-AC debe ser analizado cuidadosamente y de acuerdo a cada caso en particular, sin perder de vista su impacto sobre la resistencia antimicrobiana.

Rifampicina

No debe utilizarse nunca como droga única, debido a la falta de trabajos sobre eficacia en SAMR y al potencial desarrollo de resistencia intratratamiento. Existe poca información que confirme el beneficio de su uso junto con otras drogas (77), aunque casi todos los aislamientos de SAMR-AC son susceptibles a rifampicina, según estudios locales (98,9 % en muestras provenientes de pacientes con IPER y 100 % en aquellas de pacientes con infecciones invasivas) (13,48). Rifampicina posee una potente acción bactericida (78), es activo contra *S. aureus* en fase estacionaria y tiene aparente superioridad en la eliminación intracelular de *S. aureus*. Su penetración en algunos tejidos, como hueso, meninges y pulmón, es muy buena (79,80). Tendría

también sinergia *in vitro* con vancomicina (81). Un estudio llevado a cabo en pacientes con neumonía nosocomial por SAMR demostró que la asociación de rifampicina con vancomicina fue más eficaz en términos de cura clínica que el tratamiento con vancomicina sola, aunque la mortalidad fue similar y la tasa de eventos adversos fue más elevada con el tratamiento combinado (82). Un metaanálisis recientemente publicado concluyó en que la evidencia que avale el uso de esta combinación para el tratamiento de infecciones por SAMR es todavía limitada (83). La dosis recomendada de rifampicina en infecciones invasivas es de 600 mg diarios, administrada en una o dos veces al día. De todos modos, algunos autores sugieren una dosis diaria de 900 mg, dividida en dos o tres veces (15).

4. Nuevas drogas

Glicopéptidos

Dalbavancina es un lipoglicopéptido sintético de segunda generación, que inhibe la síntesis de la pared celular y tiene actividad contra SAMR. Tiene características farmacocinéticas particulares, fundamentalmente su prolongada vida media (6 a 19 días), lo que permite su administración una vez por semana (84). Hay trabajos fase III que concluyen que la eficacia de dalbavancin tanto en IPER como en bacteriemias no fue inferior a la de linezolid (85). Sin embargo, aún no cuenta con aprobación de la FDA.

Telavancina es un lipoglicopéptido, que se caracteriza por presentar un mecanismo de acción dual: actúa sobre la pared celular y sobre la disrupción de la función de barrera de la membrana. Esto le permite una rápida acción bactericida. Tiene una vida media de 7 a 9 horas lo que permite la administración de una vez por día. Hay estudios realizados para infecciones de piel y partes blandas y de bacteriemias con resultados comparables a los de los vancomicina (86). Un estudio reciente muestra actividad superior de esta droga con respecto a vancomicina en presencia de biofilm (87).

Ceftarolina

Se trata de la primera cefalosporina que tiene la característica de ser potencialmente útil frente a SAMR. Dos estudios de fase 3 (CANVAS I y II) han demostrado que un tratamiento de 5 a 14 días con ceftarolina 600 mg cada 12 horas endovenosa es comparable con vancomicina más aztreonam en pacientes con IPER (88). Ceftarolina fue muy bien tolerada, con una tasa de eventos adversos inferior al 2 % (diarrea, náuseas, rash). Ha sido estudiada especialmente en IPER y aprobadas en octubre 2010 por la FDA para esta indicación. Aunque también cuenta con aprobación

para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, en el estudio realizado para esta indicación (FOCUS I y II) se excluyeron pacientes con infección por SAMR (89). La experiencia clínica con ceftarolina en otro tipo de infecciones invasivas por SAMR es limitada, por lo que su eventual uso en ellas deberá ser sumamente prudente. Probablemente sea aprobada en la Argentina en el año 2014.

Tedizolid

Es una nueva oxazolidinona, de mecanismo de acción similar al linezolid. Tiene un perfil farmacocinético favorable ya que se suministra una vez por día por vía endovenosa u oral. Dos estudios fase III demostraron no inferioridad con respecto a linezolid en infecciones de piel y partes blandas (90). Está pendiente de aprobación por la FDA.

5. Recomendaciones según localizaciones de la infección

Las infecciones invasivas por SAMR-AC son mayormente consecuencia de la diseminación a partir de un foco primario, el cual es en general una IPER, y con la afectación de uno o más focos secundarios. En un estudio conducido en nuestro medio (48) se documentó bacteriemia en el 60 % de 55 pacientes con infecciones invasivas por SAMR-AC, siendo los focos secundarios neumonía (51 %), miositis (20 %), osteomielitis (16 %), empiema (15 %), artritis (9 %), endocarditis (7 %) y meningitis (4 %), entre los más frecuentes. La localización de la infección es un elemento determinante a la hora de seleccionar un esquema antimicrobiano, aunque debe considerarse que, frecuentemente, los pacientes tienen más de un foco secundario.

Bacteriemia y endocarditis

Son las entidades en las que la evidencia de mayor peso sostiene a la vancomicina como droga de primera línea y a la daptomicina como alternativa, tal como sugieren las recomendaciones de IDSA (15). Tanto en las bacteriemias complicadas como en el caso de bacteriemia persistente, pueden ser utilizadas dosis más altas de daptomicina (10 mg/kg/día). Debe recordarse que tigeciclina no constituye una alternativa válida para el tratamiento de bacteriemias, debido a sus bajas concentraciones séricas. Linezolid no es una droga de primera línea en bacteriemias o endocarditis, pero puede ser una alternativa en algunos casos (15).

Neumonía

En muchos estudios se demostró que la penetración de vancomicina en el tejido pulmonar es po-

bre (91,92). En ese sentido, para el manejo de pacientes con neumonía por SAMR-AC, las ventajas farmacocinéticas exhibidas por linezolid podrían determinar que este antibiótico sea una buena alternativa (23), aunque debería tenerse en cuenta su menor actividad sobre bacteriemias, condición usualmente asociada a la infección pulmonar por SAMR-AC. Si bien la evidencia que sostiene el uso de terapias con más de un antibiótico es pobre, se han propuesto esquemas combinando vancomicina con clindamicina, en virtud de su actividad inhibitoria de la síntesis proteica y de su adecuada concentración pulmonar, o de vancomicina con TMP/SMX, debido a su buena concentración pulmonar, a sus características farmacocinéticas y a su elevada tasa de susceptibilidad a nivel local.

Miositis

No hay estudios que sugieran un especial enfoque en estas infecciones, aunque está claro que el drenaje quirúrgico del foco es fundamental.

Osteomielitis y artritis séptica

El manejo de las infecciones osteoarticulares causadas por SAMR-AC se basa en general en el uso de vancomicina, aunque existen datos que indican una pobre concentración en el tejido óseo (93). Por otra parte, su administración exclusivamente parenteral constituye una dificultad para los tratamientos prolongados. Por lo tanto, muchos autores sugieren que pueden utilizarse también daptomicina, linezolid, clindamicina y la combinación de TMP/SMX con rifampicina (94). De todos modos, no hay suficiente cantidad de estudios que compare frente a frente estos agentes. Debido a la alta tasa de fallo terapéutico observada con monoterapia, algunos expertos recomiendan agregar rifampicina (300-450 mg dos veces al día), en base a ensayos hechos en modelos animales y en pequeños estudios clínicos en humanos con osteomielitis por SAMS. Análisis retrospectivos mostraron una tasa de cura superior al 80 % en osteomielitis por SAMR con el agregado de rifampicina, pero otros estudios sugieren que no hay un beneficio adicional si se realiza un debridamiento adecuado (15). Un estudio observacional publicado recientemente exhibió un efecto protector del uso de esquemas antibióticos que contenían rifampicina en infecciones articulares por *S. aureus* (95).

Empiema

En pacientes con neumonía por SAMR-AC complicada con empiema, a las consideraciones efectuadas sobre el manejo antimicrobiano deben agregarse la necesidad del drenaje quirúrgico (15).

Meningitis

En el manejo de la meningitis por SAMR-AC debe tenerse en cuenta la incapacidad de muchos antibióticos para alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas en el LCR. La penetración de vancomicina es pobre, aproximadamente entre 1 y 5 % según estén intactas o inflamadas las meninges (96). Linezolid tiene buena penetración en el LCR (66 %) (97), al igual que rifampicina (22 %) (98), mientras que TMP/SMX logra concentraciones variables (99,100). No hay datos suficientes que demuestren la penetración de daptomicina en el LCR, a excepción de estudios en modelos animales, aunque pareciera que no es muy buena (101). No se han realizado estudios prospectivos sobre cuál es el esquema antibiótico ideal para tratar meningitis causada por SAMR-AC, aunque pareciera que vancomicina como monoterapia no sería efectiva (102). Por lo tanto, algunos expertos sugieren el agregado de rifampicina (10,103). Algunos reportes exhibieron buenos resultados con el uso de linezolid (104), TMP/SMX (105) y daptomicina (106).

Conclusiones

Las infecciones invasivas por SAMR-AC constituyen una seria amenaza, que afecta esencialmente a individuos jóvenes, sin patología predisponente grave, y que se asocian a una elevada tasa de morbimortalidad. La elección del tratamiento antibiótico debe ser realizada sobre la base de los datos microbiológicos disponibles a nivel local (teniendo en cuenta las posibles diferencias regionales), y considerando funda-

mentalmente los sitios de infección, así como las condiciones generales del paciente. Si bien las opciones disponibles son, en general, múltiples, no está claro cuál es la mejor alternativa para cada tipo de infección, debido a la falta de estudios clínicos randomizados. La mayoría de las recomendaciones publicadas sugieren el uso de vancomicina. Sin embargo, pareciera que la monoterapia con vancomicina no constituye una alternativa con la cual acuerden todos los especialistas, particularmente en pacientes graves y más aún cuando existan focos secundarios en los cuales su concentración no sea adecuada (pulmón, SNC, hueso, articulaciones). En pacientes graves con foco pulmonar sugerimos el empleo de combinaciones de antibióticos, como por ejemplo, vancomicina más clindamicina, TMP/SMX o linezolid. En los casos de infección localizada en SNC o foco osteoarticular, vancomicina más rifampicina, de acuerdo a las consideraciones realizadas en el presente artículo. Pero debe recordarse que no hay evidencia sólida que respalde el uso de tratamiento combinado.

En conclusión, mientras no estén disponibles estudios clínicos que definan el mejor esquema terapéutico para cada tipo de infección, lo indicado sería manejarse de acuerdo a los datos microbiológicos disponibles a nivel local y a las consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas repasadas en este artículo, recordando siempre los principios del uso adecuado de antibióticos para no contribuir con la creciente escalada de multirresistencia que afecta en la actualidad el resultado de los tratamientos.

Referencias

1. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(8):978-84.
2. Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):797-800.
3. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gauskin RE, Boyle-Vavra GS, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA.* 1998;279(8):593-8.
4. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1785-91.
5. Outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections--Los Angeles County, California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(5):88.
6. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA.* 2007;298(15):1763-71.
7. Shedek B K, Nilles EJ. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pyomyositis complicated by compartment syndrome in an immunocompetent young woman. *Am J Emerg Med.* 2008;26:737.e3-4. doi: 10.1016/j.ajem.2007.11.034.
8. Seybold U, Talati NJ, Kizilbash O, Shah A, Blumberg HM, Franco-Paredes C. Hematogenous osteomyelitis mimicking osteosarcoma due to community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infection.* 2007;35:190-93.
9. Ma XX, Galiana A, Pedreira W, Mowszowicz M, Christophersen I, Machiavello S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:973-6.
10. von Specht M, Gardella N, Tagliaferri P, Gutkind G, Mollerach M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(4):267-9.
11. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis.* 2005;5 (5):275-86.
12. de Vedia L, Lista N, Piovano G, Amaya Akkuay V, Rodríguez A, Eusebio MJ, et al. *Staphylococcus aureus* metilicilino resistente adquirido en la comunidad: una nueva amenaza. *Rev Am Med Resp* 2012;4:131-9.
13. López Furst MJ, de Vedia L, Fernández S, Gardella N, Ganaha C, Prieto S et al. Prospective multicenter study of community-associated skin and skin structure infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Buenos Aires, Argentina. *PLoS ONE* 2013;8(11):e78303.
14. López Furst MJ; Grupo de Estudio de Infecciones por *Staphylococcus aureus* de la Comunidad - Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the emergency of a pathogen. *Medicina (B Aires).* 2011;71(6):585-6.
15. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2011;52 (3):18-55.
16. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(9):629-41.
17. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol.* 2008;8(6):747-63.
18. Deresinski S. Counterpoint: Vancomycin and *Staphylococcus aureus*—an antibiotic enters obsolescence. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1543-8.
19. Deresinski S. Vancomycin: does it still have a role as an antistaphylococcal agent? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:393-401.
20. Chen SY, Liao CH, Wang JL, Chiang WC, Mai MS, Chie WC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) staphylococcal cassette chromosome mec genotype effects outcomes of patients with healthcare-associated MRSA bacteremia independently of vancomycin minimum inhibitory concentration. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1329-37.
21. Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, Reyes K, Lamerato L, Moore CL, et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *Chest.* 2010;138(6):1356-62.
22. Verrall AJ, Llorin R, Tam VH, Lye DC, Sulaiman Z, Zhong L, et al. Efficacy of continuous infusion of vancomycin for the outpatient treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(12):2970-3.
23. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis.* 2012;54 (5):621-9.
24. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Misesk ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007;29(6):1107-15.
25. Hall RG 2nd, Hazlewood KA, Brouse SD, Giuliano CA, Haase KK, Frei CR, et al. Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:12. doi: 10.1186/2050-6511-14-12.
26. Fowler VC, Miró JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005;293:3012-21.
27. Dombrowski JC, Winston LG. Clinical failure of appropriately treated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect.* 2008;57:110-5.
28. Wunderink R,G, 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.
29. Fowler VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr K, Goppat AK, et al. Outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of Infectious Diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis.* 1998;27:478-86.
30. Gould IM, David MZ, Esposito S, Garau J, Lina G, Mazzei T et al. New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pathogenesis, treat-

- ment and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:96-104.
31. Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):S184-90.
 32. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(6):2260-6.
 33. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections. results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):S341-53.
 34. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1673-81.
 35. Fowler V, Boucher H, Corey R, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *NEJM* 2006; 355:653-65.
 36. Moore CK, Osaki-Kiyon P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:51-8.
 37. Pertel PE, Bernardo P, Fogarty C, Matthews P, Northland R, Benvenuto M, et al. Effects of prior effective therapy on the efficacy of daptomycin and ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1142-51
 38. Errecalde L, Ceriana P, Gagetti P, Erbin M, Duarte A, J Rolón M, et al. First isolation in Argentina of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate susceptibility to vancomycin and nonsusceptibility to daptomycin. *Rev Argent Microbiol*. 2013;45(2):99-103
 39. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Emergence of resistance to Daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2013;19(11):1049-57
 40. Mishra NN, Yang S-J, Chen L, Muller C, Saleh-Mghir A, Kuhn S, et al. Emergence of Daptomycin Resistance in Daptomycin-Naïve Rabbits with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prosthetic Joint Infection Is Associated with Resistance to Host Defense Cationic Peptides and mprF Polymorphisms. *PLoS ONE* 2013;8(8):e71151.
 41. Wunderink RG. How Important is Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* as a Cause of Community-Acquired Pneumonia and What is Best Antimicrobial Therapy? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):177-88.
 42. Fu J, Ye X, Chen C, Chen S. The efficacy and safety of linezolid and glycopeptides in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *PLoS One*. 2013;8(3):e58240.
 43. FDA Drug Safety Communication: Increased Risk of Death with Tygacil (Tigecycline) Compared to Other Antibiotics Used to Treat Similar Infections. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm> (accedido el 8 de abril de 2011).
 44. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1963-71.
 45. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(11):4658-66.
 46. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1221-9.
 47. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128(6):3854-62.
 48. Fernández S, de Vedia L, López Furst MJ, Gardella N, Di Gregorio S, Ganaha MV, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST30-SCCmec IVc clone as the major cause of community-acquired invasive infections in Argentina. *Infect Gen Evol*. 2013;14:401-5.
 49. Moran GJ, Krishnadasan D, Gorwitz RJ y col. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *N Engl J Med* 2006; 355: 666-674.
 50. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic, and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis*. 2005;40:562-73.
 51. Chambers HF. Detection of methicillin resistance *Staphylococci*. *Infect Dis Clin North Amer*. 1993;7:425-33.
 52. Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):980-5.
 53. Klimek JJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): the Hartford Hospital experience. *Conn Med*. 2008;72(2):103-4.
 54. Nguyen HM, Graber CJ. Limitations of antibiotic options for invasive infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: is combination therapy the answer? *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:24-36.
 55. da Silva LV, Tedesco Araujo M, Netto dos Santos KR, Ferreira Nunes AP. Evaluation of the synergistic potential of vancomycin combined with other antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* spp strains. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2011; 106(1): 44-50.
 56. Moellering RC, Jr. Current treatment options for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1032-7.
 57. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 2007;195(2):202-11.
 58. Lobo LJ, Reed KD, Wunderink RG. Expanded clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest*. 2010;138(1):130-6.
 59. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med*. 1992;117(5):390-8.
 60. Proctor RA. Role of folate antagonists in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:584-93.
 61. Yamaoka T. The bactericidal effects of anti-MRSA agents with rifampicin and sulfamethoxazole-trimethoprim against

- intracellular phagocytized MRSA. *J Infect Chemother.* 2007;13:141-6.
- (62) Adra M, Lawrence KR. Trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of severe *Staphylococcus aureus* infections. *Ann Pharmacother.* 2004;38:338-41.
63. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, Thuny F, Gouriet F, Habib G, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin- Preliminary report. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42:187-93.
64. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jernigan DB, Wheeler JG, Bridges CB, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12:894-9.
65. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med* 2010; 170:1045-9.
66. Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(9):3298-303.
67. Watanakunakorn C, Glotzbecker C. Enhancement of the effects of antistaphylococcal antibiotics by aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974;6:802-6.
68. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med.* 1982;97:496-503.
69. Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ. Pharmacodynamics of vancomycin alone and in combination with gentamicin at various dosing intervals against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected fibrin-platelet clots in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2497-501.
70. Tsuji BT, Rybak MJ. Short-course gentamicin in combination with daptomycin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:2735-45.
71. Carricajo A, Vermesch R, Aubert G. In vitro activity of cefpirome and vancomycin in combination against gentamicin-susceptible and gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:218-20.
- 72) Tarasi A, Cassone M, Monaco M, Tarasi D, Pompeo ME, Venditti M. Activity of moxifloxacin in combination with vancomycin or teicoplanin against *Staphylococcus aureus* isolated from device-associated infections unresponsive to glycopeptide therapy. *J Chemother.* 2003;15:239-43.
73. Ruiz J, Pons MJ, Gomes C. Transferable mechanisms of quinolone resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(3):196-203.
74. Rice L. Mechanisms of Resistance and Clinical Relevance of Resistance to β -lactams, Glycopeptides and Fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(2):198-208.
75. Garnica M, Nouer SA, Pellegrino FL, Moreira BM, Maiolino A, Nucci M. Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):356.
76. LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K, Ouellette MF, Coulombe MA, Corriveau MP et al. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1398-405.
77. Stryjewski ME, Chambers HF. Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008;46(5):S368-77.
78. Tuazon C, Lin MY, Sheagren JN. In vitro activity of rifampin alone and in combination with nafcillin and vancomycin against pathogenic strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978;13:759-61.
79. Ge Z, Wang Z, Wei M. Measurement of the concentration of three antituberculosis drugs in the focus of spinal tuberculosis. *Eur Spine J.* 2008;17:1482-7.
80. Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10:532-4.
81. Deresinski S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis.* 2009;49(7):1072-9.
82. Jung YJ, Koh Y, Hong SB, Chung JW, Ho Choi S, Kim NJ et al. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med.* 2010;38(1):175-80.
83. Tremblay S, Lau TT, Ensom MH. Addition of Rifampin to Vancomycin for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: What Is the Evidence? *Ann Pharmacother.* 2013;47(7-8):1045-54.
84. Bennett JW, Lewis JS, Ellis MW. Dalbavancin in the treatment of complicated skin and soft tissue infections: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):31-40.
85. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1407-15.
86. Stryjewsky M, Graham D, Wilson S, Riordan O, Young D, Lentndek A et al. Telavancin Versus Vancomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections Caused by Gram-Positive Organisms. *Clin Infect Dis.* 2008;46(11):1683-93.
87. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter related bloodstream infection caused by gram positive pathogens *Clin Infect Dis.* 2005;40:474-80.
88. File TM Jr., Wilcox MH, Stein GE. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis.* 2012;55(3):S173-80.
89. Rodvold KA, Mc Coneghy KW. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Therapy: Past, Present, and Future. *Clin Infect Dis.* 2014;58(1):S20-7.
90. Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR, Chlids LM. Tedizolid :A new oxazolidinone antimicrobial. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(8):621-33.
91. Lamer C, de Beco V, Soler P, Zurlinden E. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1475-80.
92. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:925-42.
93. Garazzino S, Aprato A, Baietto L, D'Avolio A, Maiello A, De Rosa FG, et al. Glycopeptide bone penetration in patients with septic pseudoarthrosis of the tibia. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47:793-805.
94. Euba G, Murillo O, Fernandez-Sabe N, Mascaró J, Cabo J, Pérez A, et al. Long-term follow-up trial of oral rifampin-co-trimoxazole combination versus intrave-

- nous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2672-6.
95. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):182-94.
96. Jorgenson L, Reiter PD, Freeman JE, Winston KR, Fish D, McBride LA, et al. Vancomycin disposition and penetration into ventricular fluid of the central nervous system following intravenous therapy in patients with cerebrospinal devices. *Pediatr Neurosurg* 2007;43:449-55.
97. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:379-82.
98. Nau R, Prange HW, Menck S, Kolenda H, Visser K, Seydel JK. Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninflamed meninges. *J Antimicrob Chemother.* 1992;29:719-24.
99. Dudley MN, Levitz RE, Quintiliani R, Hickingbotham JM, Nightingale CH. Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in serum and cerebrospinal fluid of adult patients with normal meninges. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26:811-4.
100. Levitz RE, Quintiliani R. Trimethoprim-sulfamethoxazole for bacterial meningitis. *Ann Intern Med.* 1984;100:881-90
101. Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:720-3.
102. Chang WN, Lu CH, Wu JJ, Chang HW, Tsai YC, Chen FT, 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.
103. Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, Cobos J, Navas E, Quereda C, et al. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:864-8.
104. Naesens R, Ronsyn M, Druwe P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A. Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol.* 2009;58:1247-51.
105. Vartzelis G, Theodoridou M, Daikos GL, Dellagrammaticas H, Syriopoulou VP. Brain abscesses complicating *Staphylococcus aureus* sepsis in a premature infant. *Infection.* 2005;33:36-8.
106. Lee DH, Palermo B, Chowdhury M. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis with daptomycin. *Clin Infect Dis.* 2008;47:588-90.

Treatment of invasive infections due to community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Summary Infections caused to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) is an emerging problem due to its high virulence and large capacity of spread. For invasive infections, published recommendations suggest vancomycin as the drug of choice. However, it is unclear whether other alternatives might be better in certain situations, or if the use of combinations of antibiotics would be beneficial. No studies has been done to suggest that any therapeutic alternative is better than another for the treatment of patients with invasive CA-MRSA infections, so the decisions you make are based on extrapolation of data from studies in other contexts or expert opinion. Therefore, this review is presented, in order to put in the hands of infectologist and others specialists the available evidence, in order to find the best treatment options for these infections.

Key words: *invasive infections-Staphylococcus aureus- MRSA- Community acquired*