

7° Congreso Argentino de Infectología Pediátrica
1° Jornadas de Enfermería en Infectología Pediátrica
Sociedad Argentina de Pediatría



MESA REDONDA

Terapia de combinación: ¿cuándo menos es más?
Jueves 3 de Abril 2014

**Rol de la gentamicina y rifampicina en
infecciones por Gram positivos**

Gustavo C. Ezcurra

Infectólogo pediatra UBA

Hospital de Niños Dr Orlando Alassia

Santa Fe

Combinación de ATB



- ✓ Práctica común en medicina clínica, en pacientes graves
- ✓ Uso empírico basado en principios
- ✓ Controversias en confirmación por laboratorio
- ✓ Aumento de costos y toxicidad
- ✓ Sinergia – antagonismo – aditivo – indiferente

Racionalidad clínica

- ✓ Aumento de espectro antimicrobiano
- ✓ Actividad bactericida sinérgica contra algún agente
- ✓ Minimizar toxicidad
- ✓ Minimizar resistencia

Consideraciones microbiológicas



- I. Los métodos utilizados para determinar la naturaleza de interacciones ATB son heterogéneos: E test, curvas de tiempo de muerte, ensayos de tablero de ajedrez, actividad bactericida del suero, actividad bactericida del suero intracelular.
- II. Se reportaron inconsistentes interacciones
- III. Se correlacionaron pobremente con eficacia.
- IV. Fallos en reportar sinergia, antagonismo o indiferencia.
- V. Diferentes concentraciones de ATB cambiaban naturaleza de interacción.
- VI. Diferentes interacciones según el método usado
- VII. Dificultades en obtener conclusiones generales de estudios in vitro.

POCA UTILIDAD. RESULTADOS ALTAMENTE METODOS-DEPENDIENTES.

RIFAMPICINA



- Altamente activa y bactericida.
- Altas concentraciones celulares.
- Target: polimerasa RNA dependiente. Diversidad sitio activo. Bloquea síntesis proteica. Actividad antimicrobiana concentración dependiente.
- Uno de los pocos ATB que penetra biofilms.
- Elimina organismos en distintas fases de crecimiento
- Disminuye la producción de PVL por cepas toxigénicas de S. aureus y tiene un efecto postantibiótico prolongado.
- Desarrollo rápido de resistencia
- Agente terapéutico útil SOLO EN COMBINACION excepto colonización
- Así se minimiza pero no se previene completamente la emergencia de R
- Activa el sistema CYPA P450. Puede afectar clinda, doxiciclina, TMS.
- Presentación oral o endovenosa.

AMINOGLUCOSIDOS



- Activos en ribosomas, inhiben síntesis proteica.
- Bactericidas potentes, concentración dependiente.
- Uso frecuente con B lactámicos para actividad sinérgica y retardar emergencia de resistencia. Impacto clínico no demostrado fuera de HIC neutropénicos y en *Pseudomonas sp.*
- Sinérgicos in vitro también con glucopéptidos
- En gram positivos mejora la muerte bacteriana a los agentes activos contra pared celular en infecciones serias.
- Controversias sobre el rol. Los beneficios clínicos no han sido documentados como sustansiables, mientras que la toxicidad renal no es NO COMUN.

ENTEROCOCCUS sp



- **Infecciones neonatales:** 10% de las BSI. Precoz y tardía. Meningitis
- **Niños mayores:** 3er causa de BSI en internados, riesgo de EVR. ITU IH. Abscesos intrabdominales post perforación. Endocarditis.
- **B lactámicos son los ATB más activos:** Ampi – Imip – PNC. Con CBM/CIM > 32 son drogas insuficientes solas en infecciones severas. Glicopéptidos: Vancomicina
- Uso concomitante de AG con B lactámico o glicopéptido mejora permeabilidad: uso combinado en BSI, endocarditis y meningitis.
- R a AG En aumento. Intrínseca y adquirida. Alta R a Gentamicina en *E. faecalis*. Confirmar si hay alta resistencia a Estreptomicina y otros AG
- Algunas combinaciones NO en *E. faecium*.
- Nuevas drogas: Linezolid – Daptomicina – Quinupristín - Tigeciclina

STREPTOCOCCUS VIRIDANS



- **Causa más común de endocarditis bacteriana.** Presentación insidiosa. La mayoría con cardiopatía de base. Bacteriemia por extracción dental.
- **Sepsis en niños con cáncer.** Citarabina a altas dosis. Mucositis y NTP prolongada
- **BSI en neonatos:** 3-5%. Con factores de riesgo. Cuadro similar a SGB.
- R a PNC en aumento por el amplio uso. R a AG usados como monoterapia: sinergia bactericida en combinación con un agente activo en pared celular
- R relativa de *Abiotrophia* y *Granulicatella* sp.
- Sepsis, meningitis y otras infecciones severas: PNC +/- AG. Vanco en alergia a PNC o alta R a PNC.
- Oncológicos con sepsis: TEI Vanco, Linezolid o Daptomicina

TABLE 121-2. Suggested Therapy for Native Valve Endocarditis Due to Viridans Streptococci According to Penicillin Minimum Inhibitory Concentration (MIC)^{a,b}

Isolates with Penicillin MIC ≤0.12 µg/mL		Isolates with Penicillin MIC >0.12 µg/mL and <0.5 µg/mL		Isolates with Penicillin MIC ≥0.5 µg/mL	
Antibiotic	Duration (Weeks)	Antibiotic	Duration (Weeks)	Antibiotic	Duration (Weeks)
1. Penicillin G <i>or</i> Ceftriaxone	4	1. Penicillin G <i>or</i> Ceftriaxone <i>plus</i> Gentamicin ^c	4	1. Penicillin G <i>plus</i> Gentamicin ^c	4–6
2. Penicillin G <i>or</i> Ceftriaxone	2	2. Vancomycin	4	2. Ampicillin <i>plus</i> Gentamicin ^c	4–6
* <i>plus</i> Gentamicin ^c	2		2	3. Vancomycin <i>plus</i> Gentamicin ^c	4–6
3. Vancomycin ^d	4				4–6

^aNumbers indicate alternate, independent regimens.

^bSuggested dosages: penicillin G, 150,000–200,000 U/kg per day (not to exceed 20 million U/day) intravenously either continuously or in six equally divided doses; gentamicin, 2.0–2.5 mg/kg per dose intravenously or intramuscularly q8 hours; streptomycin, 15 mg/kg/dose (not to exceed 500 mg) q12 hours; vancomycin, 30–40 mg/kg per day divided q8–12 hours; ceftriaxone, 75 mg/kg per day divided q12 hours. Aminoglycoside and vancomycin serum levels should be monitored and the dose adjusted accordingly.

^cStreptomycin is a suitable alternative to gentamicin.

^dVancomycin therapy is suggested for penicillin-allergic patients.

Table derived from data in Baddour et al.²¹

TABLE 37-8. Antimicrobial Agents for Treatment of Pediatric Infective Endocarditis Caused by Gram-positive Cocci

Definitive Therapy	Agent	Prosthetic Material or Artificial Valves	
		Duration, if Absent	Duration, if Present
STREPTOCOCCI			
Highly susceptible to penicillin (MIC ≤ 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$) includes most viridans, and nonenterococcal group D (<i>Streptococcus bovis</i>)	Penicillin G (or ampicillin) <i>or</i>	4 weeks	6 weeks
	Ceftriaxone <i>or</i>	4 weeks	6 weeks (± 2 weeks gentamicin)
	Penicillin G <i>plus</i> gentamicin <i>or</i>	2 weeks	Not applicable
	Ceftriaxone <i>plus</i> gentamicin <i>or</i>	2 weeks	Not applicable
	Vancomycin ^a	4 weeks	6 weeks
Relatively resistant to penicillin (MIC >0.12 to ≤ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	Penicillin G	4 weeks	6 weeks (± 6 weeks gentamicin)
	<i>or</i> Ceftriaxone <i>plus</i> gentamicin	4 weeks (gentamicin 2 weeks)	6 weeks (± 6 weeks gentamicin)
	<i>or</i> Vancomycin ^a	4 weeks	6 weeks
Resistant to penicillin (MIC >0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (<i>Abiotrophia</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> spp.)	Penicillin G (or ampicillin) <i>or</i> Ceftriaxone <i>plus</i> gentamicin <i>or</i>	4–6 weeks	6 weeks (+ 6 weeks gentamicin)
	Vancomycin ^a	6 weeks	6 weeks
ENTEROCOCCI			
Susceptible to penicillin, vancomycin, gentamicin ^c	Ampicillin (or penicillin) <i>plus</i> streptomycin	4–6 weeks	4–6 weeks (+4–6 weeks gentamicin ^c)
	Vancomycin ^a <i>plus</i> gentamicin ^c	6 weeks	6 weeks (+6 weeks gentamicin ^c)
Resistant to penicillin, susceptible to vancomycin	B-lactamase-producer	Ampicillin-sulbactam <i>plus</i> gentamicin ^b	6 weeks
		Vancomycin <i>plus</i> gentamicin ^b	6 weeks
Resistant to penicillin, vancomycin, aminoglycoside <i>E. faecium</i>	Intrinsic resistance	Linezolid <i>or</i>	≥ 8 weeks
		Quinupristin-dalfopristin	≥ 8 weeks
STAPHYLOCOCCI			
Susceptible to oxacillin	<i>Staphylococcus aureus</i> or coagulase-negative staphylococci	Oxacillin (or nafcillin) <i>plus</i> (optional gentamicin)	6 weeks (3–5 days)
		Cefazolin <i>plus</i> (optional gentamicin)	6 weeks (3–5 days)
Resistant to oxacillin	Vancomycin	6 weeks	≥ 6 weeks <i>plus</i> ≥ 6 weeks <i>plus</i> rifampin <i>plus</i> 2 weeks gentamicin

MIC, minimal inhibitory concentration.

^aIf unable to tolerate β -lactam agent.

^bIf susceptible to gentamicin.

^cIf resistant to gentamicin, use streptomycin.

Table modified from reference 1.

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE



- Infecciones neonatales: Ampicilina + Gentamicina: sinergia in vivo e in vitro.
- Monitorear concentraciones séricas de Gentamicina, pico y valle
- Se puede suspender AG cuando: se confirmó SGB, hay respuesta clínica, esterilización de hemocultivos y se documentó esterilidad del LCR.
- Tiempos totales de ATB: meningitis 14 a 21 días, artritis 2 a 3 semanas, osteomielitis 3 a 4 semanas y endocarditis 4 semanas.
- No es necesario de rutina CIM y CBM a PNC. Considerar en pobre respuesta clínica o bacteriológica, recaída inexplicada o recurrencia, infección en inmunodeficiencia.
- En recurrencias pensar en foco persistente, dosis inadecuada, reinfección o recurrencia en paciente no inmune. En el enfoque considerar Rifampicina oral después terapia IV para erradicar colonización mucosa por 4 días.

STREPTOCOCCUS A, C, G



- Faringitis recurrente por *S. pyogenes*: 4 últimos días agregar Rifampicina
- **Infecciones invasivas Grupo A: Sin evidencias de uso. Recordar CLINDAMICINA.**
- C y G: uso combinado de PNC + AG en endocarditis si hay tolerancia (CBM/CIM > 152)
- Otras infecciones severas por C o G: sepsis neonatal, endocarditis, bacteremia, absceso cerebral y shock tóxico.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

- Meningitis: si el aislamiento es R a PNC y R intermedia o alta a Cefalosporinas de 3era continuar con Vancomicina + Cefalosporinas de 3era y agregar Rifampicina.



STAPHYLOCOCCUS COAG NEG



- Considerar en IRC, en sepsis neonatal de comienzo tardío
- R a Genta en aislamientos hospitalarios. Ver riesgo R a Vanco, I o alta.
- Vancomicina + Rifampicina en terapia de IR a devices médicos (Ej shunts IV)
- Vanco + Rifam o Genta en endocarditis.
- 3 drogas en endocarditis protésica en adultos por 2 semanas, luego + Rifam 4 semanas. Endocarditis nativa: es incierto si la combinación es mejor
- Nuevos agentes: Daptomicina – Linezolid.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS y RIFAMPICINA



- En estudios in vitro la asociación con rifampicina tiene efecto con frecuencia antagónico o indiferente, con menos frecuencia aditivo y raramente sinérgico.
- Sinergia en: procesos que cursan con formación de biofilms (osteomielitis crónica, infecciones de prótesis o material extraño), con microorganismos intracelulares o posible crecimiento en endotelio (bacteriemia persistente o recidivante sin foco aparente).
- No se aconseja Rifampicina en los primeros días de tratamiento antes del debridamiento o drenaje quirúrgico porque: puede antagonizar la actividad ATB de la mayoría de los ATB y riesgo de R alto cuando la carga bacteriana es elevada.
- La asociación con Vancomicina puede plantearse en el tratamiento de Neumonía y meningitis por SAMR, dada la limitada difusión de Vancomicina en estas áreas. La asociación no evita la R a Rifampicina y puede ser cruzada y abarcar ambos ATB.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS y AMINOGLUCOSIDOS



- **La CIM aumenta notablemente en ambiente anaerobio y en medio con ph ácido. DISMINUYE ACTIVIDAD INTRACELULAR.**
- **Amikacina puede ser activa en cepas R a Genta.**
- **Asociación en endocarditis por SAMS beneficio marginal con toxicidad renal. Puede considerarse la adición de Gentamicina durante los primeros 3 a 5 días en endocarditis de válvula nativa por SAMS o SAMR**
- **Asociación con Cloxacilina o Vanco y Rifam durante los primeros 15 días se sigue recomendando en endocarditis de válvula protésica.**
- **La asociación con fluoroquinolonas suele ser indiferente**

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children

I. What is the management of skin and soft-tissue infections (SSTIs) in the era of community-associated MRSA (CA-MRSA)? *SSTIs*

Pediatric considerations

9. For children with minor skin infections (such as impetigo) and secondarily infected skin lesions (such as eczema, ulcers, or lacerations), mupirocin 2% topical ointment can be used (A-III).
10. Tetracyclines should not be used in children <8 years of age (A-II).
11. In hospitalized children with cSSTI, vancomycin is recommended (A-II). If the patient is stable without ongoing bacteremia or intravascular infection, empirical therapy with clindamycin 10–13 mg/kg/dose IV every 6–8 h (to administer 40 mg/kg/day) is an option if the clindamycin resistance rate is low (eg, <10%) with transition to oral therapy if the strain is susceptible (A-II). Linezolid 600 mg PO/IV twice daily for children ≥12 years of age and 10 mg/kg/dose PO/IV every 8 h for children <12 years of age is an alternative (A-II).

6. The use of rifampin as a single agent or as adjunctive therapy for the treatment of SSTI is not recommended (A-III).

III. What is the management of MRSA bacteremia and infective endocarditis?

Bacteremia and Infective Endocarditis, Native Valve

Pediatric considerations

29. In children, vancomycin 15 mg/kg/dose IV every 6 h is recommended for the treatment of bacteremia and infective endocarditis (A-II). Duration of therapy may range from 2 to 6 weeks depending on source, presence of endovascular infection, and metastatic foci of infection. Data regarding the safety and efficacy of alternative agents in children are limited, although daptomycin 6–10 mg/kg/dose IV once daily may be an option (C-III). Clindamycin or linezolid should not be used if there is concern for infective endocarditis or endovascular source of infection but may be considered in children whose bacteremia rapidly clears and is not related to an endovascular focus (B-III).

30. Data are insufficient to support the routine use of combination therapy with rifampin or gentamicin in children with bacteremia or infective endocarditis (C-III); the decision to use combination therapy should be individualized.

31. Echocardiogram is recommended in children with congenital heart disease, bacteremia more than 2–3 days in duration, or other clinical findings suggestive of endocarditis (A-III).

IV. What is the management of MRSA pneumonia?

Pneumonia

Pediatric considerations

35. In children, IV vancomycin is recommended (A-II). If the patient is stable without ongoing bacteremia or intravascular infection, clindamycin 10–13 mg/kg/dose IV every 6–8 h (to administer 40 mg/kg/day) can be used as empirical therapy if the clindamycin resistance rate is low (eg, <10%) with transition to oral therapy if the strain is susceptible (A-II). Linezolid 600 mg PO/IV twice daily for children ≥12 years of age and 10 mg/kg/dose every 8 h for children <12 years of age is an alternative (A-II).

V. What is the management of MRSA bone and joint infections?

Pediatric considerations

47. For children with acute hematogenous MRSA osteomyelitis and septic arthritis, IV vancomycin is recommended (A-II). If the patient is stable without ongoing bacteremia or intravascular infection, clindamycin 10–13 mg/kg/dose IV every 6–8 h (to administer 40 mg/kg/day) can be used as empirical therapy if the clindamycin resistance rate is low (eg, <10%) with transition to oral therapy if the strain is susceptible (A-II). The exact duration of therapy should be individualized, but typically a minimum 3–4-week course is recommended for septic arthritis and a 4–6-week course is recommended for osteomyelitis.

48. Alternatives to vancomycin and clindamycin include the following: daptomycin 6 mg/kg/day IV once daily (C-III) or linezolid 600 mg PO/IV twice daily for children \geq 12 years of age and 10 mg/kg/dose every 8 h for children <12 years of age (C-III).

VI. What is the management of MRSA infections of the CNS?

Meningitis

49. IV vancomycin for 2 weeks is recommended (B-II). Some experts recommend the addition of rifampin 600 mg daily or 300–450 mg twice daily (B-III).

50. Alternatives include the following: linezolid 600 mg PO/IV twice daily (B-II) or TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV every 8–12 h (C-III).

51. For CNS shunt infection, shunt removal is recommended, and it should not be replaced until cerebrospinal fluid (CSF) cultures are repeatedly negative (A-II).

Brain abscess, subdural empyema, spinal epidural abscess

52. Neurosurgical evaluation for incision and drainage is recommended (A-II).

53. IV vancomycin for 4–6 weeks is recommended (B-II). Some experts recommend the addition of rifampin 600 mg daily or 300–450 mg twice daily (B-III).

54. Alternatives include the following: linezolid 600 mg PO/IV twice daily (B-II) and TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV every 8–12 h (C-III).

Septic Thrombosis of Cavernous or Dural Venous Sinus

55. Surgical evaluation for incision and drainage of contiguous sites of infection or abscess is recommended whenever possible (A-II). The role of anticoagulation is controversial.

56. IV vancomycin for 4–6 weeks is recommended (B-II). Some experts recommend the addition of rifampin 600 mg daily or 300–450 mg twice daily (B-III).

57. Alternatives include the following: linezolid 600 mg PO/IV twice daily (B-II) and TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV every 8–12 h (C-III).

Pediatric considerations

58. IV vancomycin is recommended (A-II).

X. What is the management of persistent MRSA bacteremia and vancomycin treatment failures in adult patients?

71. A search for and removal of other foci of infection, drainage or surgical debridement is recommended (A-III).

72. High-dose daptomycin (10 mg/kg/day), if the isolate is susceptible, in combination with another agent (e.g. gentamicin 1 mg/kg IV every 8 h, rifampin 600 mg PO/IV daily or 300-450 mg PO/IV twice daily, linezolid 600 mg PO/IV BID, TMP-SMX 5 mg/kg IV twice daily, or a beta-lactam antibiotic) should be considered (B-III).

73. If reduced susceptibility to vancomycin and daptomycin are present, options may include the following: quinupristin-dalfopristin 7.5 mg/kg/dose IV every 8 h, TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV twice daily, linezolid 600 mg PO/IV twice daily, or telavancin 10 mg/kg/dose IV once daily (C-III). These options may be given as a single agent or in combination with other antibiotics.

XI. What is the management of MRSA infections *Neonatal pustulosis*

74. For mild cases with localized disease, treatment with mupirocin may be adequate in full-term young infants (A-III).

75. For localized disease in a premature birthweight infant or more-extensive disease in sites in full-term infants, IV vancomycin is recommended, at least initially, until bacteremia is resolved (A-II).

Neonatal MRSA sepsis

76. IV vancomycin is recommended, dosing as in the Red Book (A-II) [160].

77. Clindamycin and linezolid are alternative options for neonatal endovascular infections (B-II).

Guidelines for the prevention and management of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A perspective for Canadian health care practitioners

6.2.5 Confirmed CA-MRSA life-threatening infections Recommendations

- Treatment options include parenteral vancomycin, clindamycin (provided susceptibility confirmed with D test) and TMP-SMX. (AIII)
- Some experts recommend against the use of bacteriostatic agents such as clindamycin alone for the treatment of life-threatening infections. (CIII) Fusidic acid and rifampin should not be used alone because of rapid emergence of resistance. (AIII)
- Newer drug therapies, such as linezolid, tigecycline or quinupristin-dalfopristin, should be guided by an infectious disease specialist. In particular, drugs such as quinupristin-dalfopristin and daptomycin should be used with caution in pediatric populations in which there are limited data for their use. (CIII)
- Linezolid is preferred over vancomycin for the treatment of MRSA pneumonia because of its superiority in clinical trials for adults with HA-pneumonia (123), possibly explained by better penetration into the lung parenchyma (124). (I)
- In follow-up, routine screening for colonization nares or other body sites is not recommended. (C)

6.2.6 Adjunctive therapy

Recommendations

- Combination of first-line drugs with rifampin or gentamicin to enhance killing in serious invasive disease should be decided on a case-by-case basis in discussion with an infectious disease specialist (125) (BIII)
- Other adjunctive therapy, such as intravenous immunoglobulin, may play a role in neutralizing toxin-mediated effects and may be considered for selected patients with severe disease as guided by an infectious disease or critical care specialist (126). (CIII)

10.0 DIRECTIONS FOR FUTURE RESEARCH

The Working Group meeting identified numerous areas in need of further research, classified here by category.

10.3 Clinical outcomes and management

- Within the pediatric population, define the safety and efficacy of newer agents, such as daptomycin.
- Investigate the use of options other than antibiotic therapy, including anticytokines, immunomodulators or intravenous immunoglobulin.
- Study the effect of combination therapy (eg, addition of fusidic acid or rifampin to standard antibiotic regimens).

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

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

Localización	Tratamiento		Comentarios ²
	SASM ¹	SARM	
Osteomielitis aguda	Cloxacilina	Linezolid	<p>- En caso de infección por SASM el tratamiento de la fase aguda con cloxacilina iv puede seguirse, por vía oral, con la asociación de levofloxacino y rifampicina o con monoterapia con clindamicina, linezolid o cotrimoxazol.</p> <p>- En caso de infección por SARM, tras el tratamiento de la fase aguda por vía iv puede seguirse, por vía oral, con linezolid, cotrimoxazol o clindamicina (según la sensibilidad de la cepa).</p>
Artritis	Clindamicina	Daptomicina Clindamicina Vancomicina Teicoplanina	
Infección del material protésico osteoarticular	Cloxacilina iv (5-7 días) seguida de: Levofloxacino +/- rifampicina Linezolid ± rifampicina Cotrimoxazol o clindamicina + rifampicina	Daptomicina + rifampicina (5-7 días) seguido de: Linezolid ± rifampicina Cotrimoxazol o clindamicina + rifampicina	- El tratamiento antibiótico inicial de la infección de gravedad moderada o alta debe administrarse por vía iv durante los primeros 5-7 días.

<p>Bacteriemia primaria o asociada a infección del catéter vascular</p>	<p>Cloxacilina</p>	<p>Daptomicina Vancomicina Linezolid Teicoplanina</p>	<p>- Si los hemocultivos se negativizan en las primeras 24-48 horas de tratamiento, después de la fase inicial de terapia por vía iv, el paciente afebril, estable y sin evidencia clínica de metástasis puede completar el tratamiento por vía oral. En caso de infección producida por SASM puede emplearse amoxicilina-clavulánico, clindamicina, o minociclina en monoterapia o una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino) asociada a rifampicina. En caso de infección por SARM puede emplearse linezolid, cotrimoxazol o minociclina.</p> <p>En la bacteriemia persistente (>5-7 días) o recidivante, sin foco endovascular aparente⁵, asociar un segundo antibiótico anti-estafilocócico con o sin rifampicina. Si el paciente estaba recibiendo tratamiento con cloxacilina añadir daptomicina ± rifampicina. Si recibía daptomicina añadir linezolid, fosfomicina o cloxacilina ± rifampicina. Si recibía vancomicina sustituirla por daptomicina + cloxacilina ± rifampicina.</p>
<p>Endocarditis⁶ Válvula nativa</p>	<p>Cloxacilina ± gentamicina⁷ (3-5 días)</p>	<p>Daptomicina + fosfomicina y/o gentamicina (3-5 días) Vancomicina</p>	<p>- En caso de infección por SASM, si el filtrado glomerular es menor de 40 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica evitar el empleo de gentamicina o sustituirla por daptomicina⁷.</p> <p>- En la infección por SASM con CMI de vancomicina >1 mg/L, criterios de sepsis grave o bacteriemia >5-7 días, considerar la adición de daptomicina.</p> <p>- En caso de infección por SARM la adición a daptomicina de fosfomicina y/o gentamicina depende de la sensibilidad de la cepa y del riesgo de toxicidad renal. Si la cepa es resistente a fosfomicina (CMI>32 mg/L) considerar la sustitución por cloxacilina o cotrimoxazol.</p> <p>- La pauta con vancomicina solo debe considerarse si la CMI es <1 mg/L. En caso de que la CMI sea ≥1 mg/L, antes de utilizar vancomicina es necesario descartar la existencia de heteroresistencia, tolerancia o efecto inóculo.</p>

Localización	Tratamiento		Comentarios ²
	SASM ¹	SARM	
Válvula protésica	Cloxacilina + gentamicina ⁷ (15d) + rifampicina	Daptomicina + rifampicina + fosfomicina y/o gentamicina Vancomicina + gentamicina (15d) + rifampicina	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de infección por SASM, si el filtrado glomerular es menor de 40 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica considerar la sustitución de gentamicina por daptomicina⁷ o por una quinolona (si la cepa es sensible). Iniciar el tratamiento con rifampicina a partir del 3^o-5^o día. - En la infección por SASM con CIM de vancomicina > 1 mg/L, criterios de sepsis grave o bacteriemia > 5-7 días, considerar la adición de daptomicina. - En la infección por SARM asociar fosfomicina y/o gentamicina según la sensibilidad de la cepa y el riesgo de toxicidad renal. Si la cepa es resistente a fosfomicina (CMI > 32 mg/L) considerar la sustitución por cloxacilina o cotrimoxazol.
			<ul style="list-style-type: none"> - La pauta que contiene vancomicina solo debe considerarse si la CMI de ésta es < 1 mg/L. En caso de que la CMI sea ≥ 1 mg/L antes de utilizar vancomicina es necesario descartar la existencia de heteroresistencia, tolerancia o efecto inóculo.
Neumonía	Cloxacilina	Linezolid Vancomicina ± rifampicina	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de infección por una cepa productora de PVL, el tratamiento debe incluir linezolid o clindamicina. - Si la infección por SARM cursa con bacteriemia considerar la asociación de linezolid con daptomicina.
Infección del sistema nervioso central Meningitis Absceso cerebral o epidural Empiema subdural Trombosis séptica de los senos venosos	Cloxacilina	Linezolid Vancomicina ± rifampicina, fosfomicina o cotrimoxazol	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de infección por SASM con CMI de vancomicina > 1 mg/L o criterios de sepsis grave, considerar la adición a cloxacilina de linezolid o fosfomicina (si CMI ≤ 2). - En caso de infección por SARM que curse con bacteriemia considerar la adición de daptomicina a linezolid. - Vancomicina puede administrarse por vía intratecal en dosis de 10 mg.

TABLA IV. Tratamiento intravenoso específico de osteomielitis y artritis según aislamientos.

<i>S. aureus</i>	Cloxacilina (SAMS) Vancomicina (SAMR) +/- Rifampicina
SGA/ <i>S. pneumoniae</i>	Ampicilina (200 mg/kg/d) o Cefotaxima (200 mg/kg/d)
<i>N. gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona (100 mg/kg/d, c/24 h)
Prótesis (clavos), sospecha de SAMR	Linezolid (10 mg/kg/dosis, c/8-12 h) o vancomicina ± rifampicina

TABLA IV. Criterios diagnósticos de shock tóxico estafilocócico.

Fiebre: temperatura $\geq 38,9^{\circ}$ C

Hipotensión

Descamación: 1-2 semanas tras el inicio predomina en palmas y plantas

Exantema: eritrodermia maculopapular difusa

Compromiso multiorgánico	Afectación gastrointestinal (vómitos y diarrea)
	Afectación muscular (mialgias graves o \uparrow CPK)
Tres o más de:	Afectación de mucosas: hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntival
	Afectación renal (piuria o de creatinina)
	Afectación hepática (bilirrubina o transaminasas)
	Plaquetopenia < 100.000
	Afectación del SNC
Resultados negativos de:	Hemocultivo (excepto para <i>S. aureus</i>)
	Cultivo de LCR
	Cultivo faríngeo
	Serología frente a: sarampión, <i>Rickettis</i> y <i>Leptospira</i>

Caso confirmado si se producen los seis criterios o 5 pero el paciente fallece antes de que se produzca la descamación. Caso probable si se cumplen 5 criterios⁽⁵³⁾.

Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom

Table 1. Recommendations for therapy

Agent	Use as monotherapy?	Key indications	Unwanted effects	Comments
Aminoglycosides	no	use in prophylaxis	ototoxicity especially in renal impairment; nephrotoxicity, especially when used with vancomycin	
Chloramphenicol	yes	CNS infections	rare cause of marrow aplasia	
Clindamycin	yes	skin and soft tissue infections; bone and joint infections	<i>C. difficile</i> colitis and antibiotic-associated diarrhoea	evidence of efficacy as sole agent against strains with macrolide resistance, but risk of emergence of resistance
Co-trimoxazole	yes	skin and soft tissue infections; eradication therapy in combination	Stevens–Johnson syndrome and marrow hypoplasia associated with sulphonamide usage	trimethoprim alone may be preferred
Daptomycin	Yes	bacteraemia; skin and soft tissue infections	skeletal muscle necrosis; monitor creatine kinase	inactivated by surfactant and not to be used in respiratory infections; adjust dose in severe renal impairment
Fusidic acid	no, except when used topically	skin and soft tissue infections; elimination of carriage; adjunct for bone infections	jaundice on parenteral therapy; highly protein bound	resistance—an emerging problem with topical and systemic use; hepatic excretion
Linezolid	yes	pneumonia; serious soft tissue infections; bacteraemia; GISA and glycopeptide-resistant <i>S. aureus</i> (GRSA) infection	5% to 10% incidence of marrow suppression; caution in pre-existing liver insufficiency; peripheral neuropathy; cortical blindness, interactions with anaesthetic agents and monoamine oxidase inhibitors	no information on combination therapy with antimicrobials against MRSA; limited data in severe renal impairment; recommended maximum duration of therapy of 28 days limits use in bone and joint infection; availability of oral agent attractive

Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom

Mupirocin	yes (nasal carriage as sole site)	impetigo; use in eradication therapy	minor	high-level resistance is a problem
Quinupristin/dalfopristin	yes	reserve drug; GISA and GRSA infections	flu-like syndrome with joint pains; thrombocytopenia; P450 cytochrome oxidase-related drug interactions	central line administration required; no oral formulation
Rifampicin	never	bone and joint infections; use in skin and soft tissue infections; eradication therapy; adjunct treatment in management of prosthetic infections such as joints and intravascular catheters	possible jaundice with fusidic acid; hepatic enzyme changes; drug interactions and hepatic enzyme induction	emergence of resistance during therapy a hazard; active against organisms in biofilms
Teicoplanin	yes	serious soft tissue infections; bacteraemia (but loading doses essential and adequate levels unpredictable)	high protein binding	not orally absorbed; dose adjustment required in renal impairment; poorly predictable blood levels mean monitoring essential in serious infection
Tetracyclines	yes	skin and soft tissue infections; urinary tract infections; eradication of carriage	avoid in renal impairment or use doxycycline	emergence of resistance

Conclusiones

- ✓ Aminoglucósidos y Rifampicina son drogas disponibles para tratamiento de infecciones por cocos positivos
- ✓ No deben emplearse nunca como monoterapia en esta indicación
- ✓ Debe plantearse siempre su necesidad de uso considerando indicaciones avaladas, riesgo de toxicidades o intolerancias, promoción de resistencia, posibilidad de otros tratamientos, costos innecesarios y potencial indiferencia o antagonismo.
- ✓ Considerar Aminoglucósidos en Endocarditis bacteriana de válvula nativa por SAU.
- ✓ Considerar Rifampicina en osteomielitis crónica, infecciones con prótesis o material extraño y bacteriemias persistentes.



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCION

gcezcurra@gmail.com