

Infecciones de piel y partes blandas por grampositivos multirresistentes

Carlos Pigrau^a y José Barberán^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Gómez Ulla, Madrid, España.

***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es el microorganismo grampositivo multirresistente de mayor prevalencia en las infecciones de la piel y los tejidos blandos. En este capítulo se comentan las alteraciones genéticas, los factores de virulencia y la epidemiología del SARM adquirido en la comunidad, que en la actualidad es la etiología más frecuente de las infecciones cutáneas supuradas en Estados Unidos y que ha hecho que en este país se proceda a replantear el tratamiento empírico idóneo de estas infecciones. Asimismo, se comentan la epidemiología y las manifestaciones cutáneas del SARM adquirido en el hospital. Se discute el papel de fármacos clásicos como la vancomicina, la teicoplanina y también el cotrimoxazol o la clindamicina en el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos, tanto comunitarias como las adquiridas en el hospital, y la aportación de los nuevos antibióticos: linezolid, daptomicina, tigeciclina, ceftobiprole y los nuevos glucopéptidos: telavancina y dalbavancina. Por último se realiza un breve comentario sobre otras medidas adyuvantes en el tratamiento de las formas graves de las infecciones de la piel y los tejidos blandos.**

Palabras clave: Infecciones cutáneas. Infecciones de piel y partes blandas. SARM. Infecciones grampositivas.

Skin and soft tissue infections due to multiresistant Gram-positive microorganisms

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is the most highly prevalent multiresistant Gram-positive microorganism in skin and soft tissue infections. The present article discusses the genetic alterations, virulence factors, and epidemiology of community-acquired MRSA, which is currently the most frequent cause of suppurative cutaneous lesions in the United States and has led to reconsideration of the most suitable empirical treatment of these infections. The epidemiology and cutaneous manifestations of hospital-acquired MRSA are also discussed. The role of classical drugs such as vancomycin

and teicoplanin, as well as cotrimoxazole and clindamycin, in the treatment of both community- and hospital-acquired cutaneous and soft tissue infections and the contribution of the new antibiotics (linezolid, daptomycin, tigecycline, ceftobiprole) and the new glycopeptides (telavancin, dalbavancin) are discussed. Lastly, a brief commentary is provided on other adjuvant measures in the treatment of severe cutaneous and soft tissue infections.

Key words: Cutaneous infections. Skin and soft tissue infections. MRSA. Gram-positive infections.

Introducción

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) es el microorganismo grampositivo multirresistente de mayor prevalencia en las infecciones de la piel y los tejidos blandos, y el que más problemas de tratamiento presenta.

Las infecciones por SARM, detectadas inicialmente en un paciente hospitalizado (SARM-H) en 1961, se han incrementado en los últimos años en relación con infecciones de origen nosocomial, donde el SARM constituye uno de los patógenos más comunes, o asociadas con contactos con el sistema sanitario, con una incidencia del 40-50% de las infecciones estafilocócicas. En la última década, en distintos países se han descrito, en pacientes sin los factores de riesgo clásicos conocidos, infecciones en la comunidad causadas por nuevas cepas de SARM no relacionadas con los factores de riesgo clásicos, denominadas SARM-CO, que afectaban a individuos jóvenes previamente sanos¹⁻⁴. Estas infecciones, con relativa frecuencia graves, causaban sobre todo infecciones cutáneas, en ocasiones en forma de fascitis necrosante y con menor frecuencia neumonía necrosante grave, y se diseminaron rápidamente por la comunidad; en la actualidad, en Estados Unidos constituyen la causa más frecuente de las infecciones cutáneas supuradas¹.

SARM adquirido en la comunidad

EL SARM comunitario (SARM-CO) se ha distinguido del SARM clásico por sus características genéticas y los factores de virulencia.

Alteraciones genéticas y factores de virulencia de SARM-CO

Como es conocido, la resistencia de *S. aureus* a la meticilina es el resultado de la alteración en la proteína PBP2a, que a su vez está codificada por un elemento gené-

Correspondencia: Dr. C. Pigrau.
Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona, España.
E-mail: cpigrau@vhebron.net

tico móvil conocido como Staphylococcal Chromosomal Cassette mec (SCCmec). Basándose en su complejo genético, se han identificado 5 tipos de SCCmec distintos, de los cuales los tipos II y III contienen múltiples determinantes genéticos causantes de la resistencia del SARM clásico a los antibióticos no betalactámicos². Las cepas del SARM comunitario tienen como característica la posesión del SSCmec IV y, a diferencia del SARM clásico, suele ser sensible a los antibióticos no betalactámicos, como clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclinas, fluoroquinolonas y, con menor frecuencia, a los macrólidos^{5,6}. Es conocido que el SCCmec IV es prevalente en las cepas de *S. epidermidis* desde la década de 1970 y se ha señalado que la aparición de estas nuevas cepas comunitarias podría ser el resultado de un intercambio genético entre distintas especies estafilocócicas⁷. Una característica adicional de estas cepas es la de poseer distintos factores de virulencia, tanto de adherencia, como la proteína adhesiva del colágeno, como superantígenos, como distintas enterotoxinas, toxinas exfoliativas, bacteriocinas, alfa-hemolisinas y, especialmente, la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV), una leucotoxina, que contribuyen a la necrosis tisular y a la formación de abscesos, y son los causantes de la mayor gravedad de estas infecciones; ocasionan fundamentalmente infecciones cutáneas y neumonía necrosante². La LPV en contacto con los neutrófilos y el sistema monocítico-macrofágico causaría, por un mecanismo osmótico, la formación de poros en dichas células y su lisis, lo cual activaría la producción de interleucinas y otros mediadores de la inflamación que causarían finalmente la necrosis tisular^{2,8}. En la actualidad, la mayoría de estas infecciones en Estados Unidos están causadas por la denominada cepa USA 300¹⁻⁴. En diversos estudios se ha señalado que el SARM-CO crece más rápidamente que el SARM nosocomial (SARM-NO), en el cual el gasto total metabólico necesario para generar la multirresistencia afectaría a la reproducción del microorganismo, lo cual contribuiría a explicar la mayor agresividad del SARM-CO^{2,9}.

Epidemiología de SARM comunitario

La infección por SARM-CO, que era excepcional hace una década, empezó a diseminarse en Estados Unidos y otros países; inicialmente involucró a colectivos cuyos individuos tenían un contacto más o menos estrecho, y afectó a niños y jóvenes en los que causaba fundamentalmente infecciones cutáneas graves, a personas que practicaban deportes de contacto, y a usuarios de drogas por vía parenteral, homosexuales, prisioneros, personal militar, comunidades religiosas, individuos portadores de tatuajes y vagabundos^{1-4,10-18}. Posteriormente, la infección se extendió a toda la comunidad^{1,4}. En este sentido, en 2 trabajos recientes, el SARM-CO fue la etiología más frecuente de las infecciones cutáneas supuradas¹. En un estudio realizado en Georgia (Atlanta), de un total de 389 infecciones cutáneas estafilocócicas, el 72% fue debido a SARM y el 63% (244/389) a SARM-CO⁴. En otro estudio multicéntrico realizado en 11 servicios de urgencias norteamericanos, el 76% de las infecciones cutáneas supuradas fueron estafilocócicas y, de ellas, el 78% por SARM (lo cual representa el 59% del total); asimismo, el 98% de estos aislados presentó las características del SARM-CO, es decir, el SCCmec IV y la LPV, lo cual ha hecho replantear el tratamiento empírico idóneo de las infecciones cutáneas supuradas¹.

Epidemiológicamente, es importante conocer la prevalencia del SARM-CO en nuestro medio, en especial del SARM con factores de virulencia en los que se incluya la LPV o su equivalente. En un estudio reciente realizado en un área urbana de Estados Unidos, donde la prevalencia de SARM-CO es elevada, el 7,3% de los pacientes estaba colonizado por SARM, de los cuales el 30% (2,2% del total) era SARM-CO¹⁹. Por otro lado, en un metaanálisis reciente, el 30% de los SARM hospitalarios fue SARM-CO, mientras que en la comunidad y en individuos sin factores de riesgo, la prevalencia de SARM-CO fue del 0,2%, lo que indica que los esfuerzos dirigidos a la prevención de la diseminación del fenómeno debía realizarse fundamentalmente en el ámbito hospitalario²⁰.

En España, el SARM-CO es, de momento, un problema muy poco frecuente, aunque ya se ha publicado un estudio de 7 pacientes pediátricos, 4 de ellos ecuatorianos, y en la última reunión de la SEIMC se han notificado también casos aislados de infección por este microorganismo, la mayoría de ellas cutáneas²¹⁻²³.

Manifestaciones clínicas del SARM comunitario

La mayoría de las infecciones por SARM-CO afecta a la piel y los tejidos blandos. La furunculosis es la infección más frecuente y en su forma más característica presenta un centro de color violáceo, expresión de la necrosis asociada, que se ha relacionado con la presencia de la LPV que se encuentra en la mayoría de las cepas de SARM-CO y sólo en el 2% de los *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM)¹⁻⁴. Con frecuencia se forman abscesos y placas celulíticas (50-70%). Más raramente se presenta en forma de impétigo, pústulas o nódulos, o un síndrome de la piel escaldada, el cual se ha relacionado con la presencia de toxinas exfoliativas. Aunque la infección suele quedar localizada en la zona cutánea, puede extenderse y causar bacteriemia (en la actualidad, en Estados Unidos, la cepa USA 300 representa el 20% de todos los SARM nosocomiales y el 28% de los SARM relacionados con el sistema sanitario)²⁴, shock séptico y un síndrome similar al shock tóxico estreptocócico, que en estos pacientes está producido por otras toxinas, ya que habitualmente no se detecta el gen *tst* que codifica la toxina 1 estreptocócica^{2,25}. De manera excepcional, la infección cutánea puede ser el foco de origen de una endocarditis infecciosa²⁶.

Otra de las manifestaciones características del SARM-CO productor de toxinas tipo LPV es la neumonía, descrita inicialmente en niños e individuos jóvenes, aunque también puede afectar a individuos adultos. La afectación pulmonar a menudo es multilobar y, a diferencia de la causada por SARM-HO, suele progresar con rapidez, se abscesifica y/o puede cursar con hemorragia y acompañarse de bacteriemia, shock séptico, distrés respiratorio y una elevada mortalidad^{2,27}. En la necropsia suele observarse una neumonía necrosante hemorrágica bilateral, que se ha relacionado también con la presencia de la LPV, así como de alfa-hemolisinas y otras toxinas, y que contiene abundantes estafilococos. Recientemente, también se han descrito casos asociados con el virus de la gripe¹⁸.

Otras manifestaciones menos frecuentes son la piomiositis²⁸, la artritis séptica, la osteomielitis y la endocarditis²⁶, en cuya patogenia influiría la presencia en las cepas de la proteína adhesiva del colágeno. Es decir, determinados clones parecen relacionados con infecciones específi-

cas, como la reciente epidemia de infección de catéter por SARM, asociada con una cepa denominada TW, cuyo origen aparentemente fue nosocomial²⁹.

Aunque algunos datos clinicoepidemiológicos pueden contribuir a diferenciar entre infección por SARM del SARM-CO, como una edad más joven, la presencia de infección cutánea o el antecedente de un familiar afectado por una infección cutánea previa, la ausencia de comorbilidades, la pertenencia a alguno de los colectivos de riesgo (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], uso de drogas, etc.), en un estudio reciente se concluía que no había ningún parámetro realmente característico de la infección por SARM-CO en norteamérica²⁹. Por ello, en áreas de elevada prevalencia de este SARM-CO se aconseja que el tratamiento empírico cubra siempre esta posibilidad y se adopten sistemáticamente las medidas de prevención de transmisión del microorganismo (utilización de guantes, lavado de manos, etc.)³⁰. Un dato epidemiológico de interés obtenido en un estudio reciente¹ es el antecedente de picadura de araña, que estuvo presente en el 29% de 249 pacientes con SARM-CO.

En la tabla 1 se resumen las principales diferencias entre el SARM-CO y el SARM-HO en un estudio realizado en Sacramento, California³¹. Como cabía esperar, la diabetes, la presencia de insuficiencia renal crónica y la neoplasia fueron más frecuentes en los pacientes con SARM hospitalario. Por otro lado, el uso de drogas por vía parenteral fue más común en los pacientes con SARM comunitario (el 49 frente al 19%). La cepa USA 300 fue más frecuente en el SARM-CO, aunque también se detectó en el 33% de los SARM-HO y la cepa USA 100, en el SARM-HO. Como se ha comentado con anterioridad, el SARM-CO era generalmente sensible a cotrimoxazol, clindamicina, rifampicina y tetraciclinas, y en cerca de la mitad de los casos, sensible

a las quinolonas. En los pacientes con SARM-HO portadores de la cepa USA-300, el antibiograma era parecido al de las cepas de SARM-CO, aunque la sensibilidad a las quinolonas fue inferior³¹.

Tratamiento del SARM comunitario

En áreas con una elevada prevalencia de SARM-CO (sean o no productores de LPV), los betalactámicos han dejado de ser el tratamiento empírico de elección en las infecciones cutáneas, recomendándose el uso de vancomicina en los casos graves, en pacientes previamente colonizados por SARM y/o en los individuos con factores de riesgo de SARM-HO^{1,4,32-35}. Teicoplanina y los nuevos glucopeptidos (telavancina, oritavancina, dalbavancina) podrían constituir alternativas terapéuticas, aunque falta experiencia en esta indicación. Considerando la toxicidad y los fracasos observados con la vancomicina y ya comentados en el editorial, la daptomicina podría ser una opción eficaz en los pacientes con insuficiencia renal y/o con bacteriemia sin afectación pulmonar, dada la inactividad de ésta en el tejido pulmonar. Linezolid podría constituir una alternativa terapéutica en los pacientes con afectación pulmonar concomitante, aunque sería mejor restringir su uso si el paciente presenta bacteriemia asociada.

Considerando que en el SARM-CO la mayoría de las cepas son sensibles a cotrimoxazol, tetraciclinas, clindamicina y un porcentaje no despreciable a las fluoroquinolonas (60%)³¹, estos agentes pueden constituir buenas alternativas terapéuticas empíricas en pacientes con infecciones cutáneas no graves o para completar el tratamiento ambulatorio. La potencial utilidad de fármacos antiguos como el cotrimoxazol o la clindamicina se está reexplorando en la actualidad³²⁻³⁶. En un estudio reciente se concluyó que el cotrimoxazol era una opción apropiada para el tratamiento de las infecciones cutáneas, con escasos efectos adversos (5,3%)³⁶. Si se emplea clindamicina, debe descartarse la presencia de resistencia inducible a ésta (zona D en la difusión en disco), ya que muchas cepas son resistentes a la eritromicina y se han descrito fracasos terapéuticos. Debemos ser cautos con el uso de cotrimoxazol y clindamicina en el tratamiento empírico de las infecciones cutáneas no supuradas (celulitis), ya que es posible que la infección sea de origen estreptocócico y resistente a dichos antibióticos.

Aunque en algún estudio, la evolución de la infección cutánea no se relacionó con la instauración de un tratamiento empírico adecuado^{1,37} si el paciente había sido desbridado correctamente, en otros trabajos, un tratamiento inicial inadecuado se asociaba con un peor pronóstico³⁶. Por todo ello, en áreas de elevada prevalencia de SARM-CO se insiste en la necesidad de remarcar la importancia de efectuar un drenaje adecuado³⁷, el cual se ha asociado con unas tasas mayores de respuesta y menores de recurrencia³⁷ y puede ser suficiente para curar las infecciones cutáneas simples. Asimismo, se insiste en la necesidad de remitir siempre una muestra para estudio microbiológico, lo cual facilitará el tratamiento ulterior. Curiosamente, en el mismo estudio se observó que los pacientes con infecciones cutáneas por SARM-CO tenían unas mayores tasas de curación y un menor porcentaje de reingresos que los infectados por SARM; asimismo, el peor pronóstico de éstos se había atribuido a la presencia de más comorbilidades, entre ellas, diabetes mellitus³⁷.

TABLA 1. Principales diferencias entre el SARM comunitario y asociado a la atención sanitaria (hospitalario) según un reciente estudio de Sacramento, California

	SARM comunitario	SARM hospitalario	p
Edad media	39 ± 13	54 ± 18	< 0,001
Estancia hospitalaria (media)	1,5	13	< 0,001
Localización infección			
Bacteriemia	3 (2%)	17 (11%)	0,005
Respiratorio	3 (2%)	50 (32%)	< 0,001
Cutánea-partes blandas	109 (86%)	65 (42%)	< 0,001
Urinaria	1 (1%)	13 (8%)	0,004
Otra*	11 (9%)	11 (7%)	NS
Tipo de cepa			
USA 300	108 (87%)	48 (33%)	< 0,001
USA 100	6 (5%)	69 (47%)	< 0,001
Sensibilidad antimicrobiana (% susceptibles)			
Meticilina	0%	0%	NS
Ciprofloxacino	53%	14%	< 0,001
Clindamicina	96%	48%	< 0,001
Eritromicina	7%	8%	NS
Gentamicina	100%	98%	NS
Tetraciclinas	80%	88%	NS
Rifampicina	100%	98%	NS
Cotrimoxazol	100%	98%	NS
Vancomicina	100%	100%	NS

NS: no significativo; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina.

*Endocarditis, osteomielitis, artritis, ocular, pie diabético.

Tomada de Huang et al³¹.

Nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos

En los últimos años se han publicado diversos estudios comparativos, la mayoría de ellos con vancomicina y/o betalactámicos antiestafilocócicos, de los nuevos antibióticos activos frente a grampositivos tales como linezolid, telavancina, daptomicina, tigeciclina, dalbavancina y ceftobiprole. En ellos se obtienen unas tasas de curación clínica y erradicación microbiológica similares para los patógenos que convencionalmente causan infecciones cutáneas, así como por las causadas por SARM y, como cabía esperar, unos menores efectos secundarios, en especial en cuanto a nefrotoxicidad, respecto a la vancomicina; el mayor coste de estos nuevos antibióticos se justifica en parte por su menor toxicidad y, en algunos casos (linezolid), por la reducción de la estancia hospitalaria (y por lo tanto de los costes), al disponer de una opción por vía oral. Sin embargo, no se han efectuado estudios comparativos frente a agentes clásicos como cotrimoxazol y clindamicina, de los que disponemos tanto de la dispensación oral como intravenosa, y frente a los cuales tanto el SARM clásico como el recientemente descrito SARM-CO son sensibles en un elevado porcentaje de casos y por lo tanto constituyen potenciales opciones terapéuticas, como han demostrado algunos estudios recientes de tratamiento del SARM-CO. Dado que el coste de estos agentes es extremadamente inferior, creemos que el médico o los facultativos que se enfrentan con el tratamiento de las infecciones cutáneas y de tejidos blandos por grampositivos multirresistentes deben reflexionar profundamente antes de elegir uno de los nuevos agentes mencionados con anterioridad. La experiencia personal previa, como la obtenida con la utilización de cotrimoxazol, es sin duda de ayuda en la elección terapéutica frente a esta infección.

Linezolid

Linezolid fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos basándose en 2 estudios comparativos, uno de ellos en infecciones no complicadas (dosis de 400 mg/12 h) y el otro en infecciones cutáneas complicadas con dosis de 600 mg/12 h. Como hemos comentado previamente³⁸, en las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos por microorganismos sensibles se dispone de numerosas opciones terapéuticas (betalactámicos, macrólidos, clindamicina, fluoroquinolonas y cotrimoxazol), por lo que linezolid debería reservarse para el tratamiento por microorganismos multirresistentes. En un estudio aleatorizado abierto se observó que linezolid era equivalente a vancomicina en el tratamiento de estas infecciones, pero superior a vancomicina en las causadas por SARM, tanto en lo que hacía referencia a la curación clínica como a la erradicación bacteriológica (tabla 2)³⁹. Sin embargo, llama la atención que la evolución clínica y la erradicación bacteriológica fueran similares en los pacientes con infección por SARM, hecho que se ha intentado explicar por la mayor gravedad o por las mayores tasas de heteroresistencia a la vancomicina que presentan los pacientes infectados por SARM^{39,40}. Además, al analizar los datos mediante criterios estadísticos de las guías CONSORT, en las infecciones por SARM el porcentaje de erradicación clínica fue superior en el grupo con linezolid, pero el porcentaje de curación clínica fue similar con ambos

antibióticos⁴¹. Estos datos, unidos al hecho de que el estudio fuera abierto, y la mayor incidencia de efectos secundarios (diarrea y trombopenia), no permiten concluir de una forma definitiva que linezolid sea superior a vancomicina en el tratamiento de estas infecciones. En un estudio similar de infecciones por SARM de herida quirúrgica, las tasas de curación clínica fueron similares y la erradicación microbiológica fue mayor en el grupo linezolid⁴². Aunque el coste de linezolid es muy superior a de la vancomicina, en estudios fármacoecónómicos se ha señalado que el coste real es similar al reducir la estancia hospitalaria por disponer de la formulación oral⁴³.

Linezolid (\pm aztreonam) también ha sido estudiado en 371 infecciones de pie diabético con una eficacia similar a la combinación betalactámico/inhibidor de la betalactamasa⁴⁴.

En resumen, linezolid puede ser una buena alternativa a la vancomicina en pacientes con insuficiencia renal, en infecciones por SARM con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas a la vancomicina, y por su buena biodisponibilidad oral como terapia secuencial o en infecciones cutáneas asociadas con osteomielitis subyacente. En esta última situación, y especialmente si el tratamiento es prolongado, debe vigilarse de cerca la toxicidad de linezolid, ya que la incidencia de anemia y los efectos secundarios gastrointestinales son elevados (en nuestra experiencia de 23 pacientes con osteomielitis tratados un promedio de 12,3 semanas, en el 43,5% fue preciso retirar el fármaco⁴⁵), en especial en ancianos y pacientes con insuficiencia renal. Aunque la eficacia de linezolid parece similar a la de vancomicina en un grupo reducido de pacientes con bacteriemia estafilocócica⁴⁶, el hecho de tratarse de un agente bacteriostático y el reciente aviso comunicado por la propia empresa farmacéutica hacen que debamos ser precavidos en los pacientes con infección cutánea y bacteriemia asociada.

Daptomicina

La daptomicina pertenece a un nuevo grupo de antibióticos, los lipopéptidos, activos frente grampositivos, incluidos los SARM y *S. aureus* con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos, con rápida acción bactericida y ausencia de nefrotoxicidad⁴⁷. Ha sido comparada, en 2 estudios aleatorizados, con vancomicina o penicilinas isoxazólicas, en 1.092 pacientes. Las tasas de curación clínica y microbiológica fueron similares, incluidas las infecciones causadas por SARM⁴⁸. Cabe destacar que, en este estudio, sólo precisó 4-7 días de tratamiento el 63% de los pacientes del grupo daptomicina frente al 33% del grupo de comparación. En un subestudio en el que se incluyó a 103 pacientes con pie diabético, la tasa de curación fue del 64% con daptomicina frente al 70,4% con penicilinas isoxazólicas, y del 71,4% con daptomicina frente al 69% con vancomicina⁴⁹. Su recientemente demostrada utilidad en los pacientes con bacteriemia⁵⁰ hace que consideremos este fármaco en los pacientes con infecciones cutáneas y de los tejidos blandos graves con una posible bacteriemia asociada, en especial en las infecciones por SARM y riesgo de nefrotoxicidad. Su farmacología, una vez al día, podría conferir utilidad en el tratamiento domiciliario de estas infecciones.

Tigeciclina

La tigeciclina, una gliciliciclina con amplio espectro antibacteriano, activa frente a grampositivos, incluidos SARM

y enterococos resistentes a la vancomicina, gramnegativos, como *Acinetobacter* spp. pero no *P. aeruginosa*, y anaerobios, incluido *Bacteroides* spp., ha sido comparada, en 2 estudios con un total de 1.116 pacientes, con vancomicina más aztreonam (tabla 2). La tasas de curación clínica y microbiológica, tanto globales como en el subgrupo de pacientes con SARM, así como los efectos adversos fueron similares, aunque en el grupo de la tigeciclina la toxicidad gastrointestinal fue superior⁵¹. Al tratarse de un antibiótico bacteriostático, del cual carecemos de experiencia publicada en pacientes con bacteriemia, evitaríamos su uso en esta situación. La tigeciclina podría ser una opción en las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos poli-microbianas, como en pacientes con úlceras sacras infectadas por microorganismos multirresistentes, como las causadas por SARM, *Acinetobacter* y gramnegativos con betalactamasas de espectro extendido.

Telavancina y dalbavancina

Telavancina y dalbavancina, esta última ya comercializada en Estados Unidos, dos nuevos lipoglucoptidos mucho más activos que la vancomicina, han sido estudiadas en un número considerable de pacientes con infección cutánea y de los tejidos blandos (tabla 2), con una elevada eficacia. Telavancina, de posología única diaria, ha sido comparada con vancomicina/penicilinas isoxazólicas en 2 estudios (FAST y FAST 2), con una mayor eficacia frente al SARM; sin embargo, de este trabajo no puede deducirse si la mayor eficacia se obtenía frente a la vancomicina,

ya que no se especifica si en el grupo de comparación habían pacientes tratados con betalactámicos^{52,53}. Aunque la incidencia de efectos adversos en ambos grupos fue similar, el alargamiento del intervalo QT observado con telavancina y el desarrollo de insuficiencia renal en algunos pacientes tratados con este fármaco son preocupantes. Dalbavancina, un glucopéptido de semivida prolongada que permite su administración una vez a la semana, administrado en una dosis inicial de 1 g y una segunda dosis a los 8 días de 500 mg, ha sido comparada con linezolid, con una eficacia, erradicación microbiológica e incidencia de efectos adversos similares, en un estudio aleatorizado 2:1⁵⁴. Estos datos indican que, probablemente, de los nuevos glucopéptidos, incluida la oritavancina, aun en fase de estudio, probablemente el que se va a imponer va a ser dalbavancina, ya que su escasa toxicidad y, sobre todo, la administración semanal facilitarán el tratamiento de los pacientes con infecciones cutáneas y de los tejidos blandos en régimen ambulatorio.

Ceftobiprole

En un total de 784 pacientes con infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, de los cuales el 48% tenía abscesos, ceftobiprole, una nueva cefalosporina de amplio espectro con actividad frente al SARM, ha sido comparado con la vancomicina, con unas tasas de curación clínica, erradicación microbiológica y efectos secundarios similares a las de la vancomicina, en un estudio presentado en el ICAAC de 2006 y aún no publicado⁵⁵. Es conocido que los betalactá-

TABLA 2. Nuevos antibióticos en las infecciones cutáneas y de las partes blandas

Antibióticos y referencia bibliográfica	Dosis	Nº Pacientes	Días tratamiento (media)	Curación Clínica	Erradicación microbiológica
Linezolid (i.v./p.o.) ³⁹	600 mg/12 h	592	11,8	ITT 92,2% (439/476) CE 94,4% (436/462)	88,6% (124/140) SARM 84,9% (90/106) SASM
Vancomicina (i.v.)	1 g/12 h	588	10,9	ITT 88,5% (404/454) CE 90,4% (394/436)	66,9% (97/145) SARM 75,3% (70/93) SASM
Linezolid (i.v./p.o.) ⁴²	600 mg/12 h	66	13,7	ITT 93% (53/57) CE 98% (52/53)	87% (41/49) SARM 89% (8/9) SASM
Vancomicina (i.v.)	1 g/12 h	69	12,8	ITT 87% (48/55) CE 87% (47/54)	48% (14/29) SARM 56% (5/9) SASM
Daptomicina (i.v.) ⁴⁸	4 mg/kg/día	534	?	ITT 71,5% (382/534) CE 83,4% (372/446)	75% (21/28) SARM 86% (170/198) SASM
Vancomicina (i.v.)/ Penicilina isoxazólica	1 g/12 h 4-12 g/día	558	?	ITT 71,1% (397/558) CE 84,2% (384/456)	69% (25/36) SARM 87% (180/207) SASM
Tigeciclina (i.v.) ⁵¹	50 mg/12 h	556	8,2	ITT 79,7% (429/538) CE 86,5% (365/422)	78% (25/32) SARM 89% (119/134) SASM
Vancomicina (i.v.)+ aztreonam	1 g/12 h	550	8,3	ITT 81,9% (425/519) CE 88,6% (364/411)	76% (25/33) SARM 91% (109/120) SASM
Telavancina (i.v.) ⁵²	7,5 mg/kg/día	84	?	ITT 79% (66/84) CE 92% (66/72)	63% (16/19) SARM ? SASM
Vancomicina (i.v.)/ Penicilina isoxazólica	1 g/12 h 4-12 g/día	85	?	ITT 79% (66/84) CE 96% (66/69)	58% (11/19) SARM ? SASM
Telavancina (i.v.) ⁵³	10 mg/kg/día	103	?	ITT 82% (82/100) CE 96% (74/77)	96% (25/26) SARM 96% (48/50) SASM
Vancomicina (i.v.)/ Penicilina isoxazólica	1 g/12 h 4-12 g/día	98	?	ITT 85% (81/95) CE 94% (72/77)	90% (17/19) SARM 90% (37/41) SASM
Dalbavancina (i.v.) ⁵⁴	1-0,5 g/sem	571	14	ITT ? CE 88,9 (386/434)	91% ? SARM ? SASM
Linezolid (i.v./p.o.)	600 mg/12 h	283	14	ITT ? CE 91,2 (206/226)	89% ? SARM ? ? SASM
Ceftobiprole (i.v.) ⁵⁵	500 mg/12 h	?	(total 784 pacientes y 8,5 días)	ITT 77,8% CE 93,3%	91,8% SARM ? SASM
Vancomicina (i.v.)	1 g/12 h	?		ITT 77,5% CE 93,5%	90,0 SARM ? SASM

CE: clínicamente evaluables; ITT: intención de tratamiento; i.v.: intravenoso; p.o.: por vía oral; SARM: *S. aureus* resistente a metilicina; SASM: *S. aureus* sensible a metilicina.

micos constituyen el tratamiento de elección de las infecciones bacteriémicas por SARM, dada su superioridad frente a vancomicina. Ceftobiprole puede ser una alternativa terapéutica en el futuro para el tratamiento de las infecciones cutáneas por tejidos blandos por SARM con bacteriemia asociada, si se demuestra su utilidad en esta situación clínica.

Tratamiento adyuvante de las infecciones graves de piel y tejidos blandos

A pesar de las nuevas terapias antibióticas, en algunas infecciones graves, como la fascitis necrosante estreptocócica, la mortalidad sigue siendo extraordinariamente elevada, por lo que en los últimos años se han introducido nuevos tratamientos, como la administración de oxígeno hiperbárico, cuyo papel es controvertido, y dosis elevadas de inmunoglobulinas, que parecen tener un papel beneficioso en la reducción de la mortalidad⁵⁶.

SARM adquirido en el hospital (SARM-HO)

Epidemiología

S. aureus es uno de los mejores exponentes de supervivencia y adaptación al medio ambiente. Ha sabido sobrevivir al ataque de los antibióticos como ningún otro coco grampositivo. Al poco tiempo del empleo de la penicilina en la lucha contra las enfermedades infecciosas, *S. aureus* ya fue capaz de vencerla mediante la síntesis de «penicilinas», que está presente en la actualidad en más del 90% de los aislados. También ha sabido dar una respuesta a la introducción de las penicilinas isoxazólicas, esta vez mediante un cambio en la diana (PBP), que es lo que hoy se conoce como resistencia a la meticilina. Desde la primera descripción de SARM en 1961 en hospitales del Reino Unido, este microorganismo ha ido aumentando su prevalencia y diseminándose paulatinamente en los países occidentales, primero en el ámbito nosocomial y después en la comunidad en el marco del concepto «adquisición de infección asociada a la atención sanitaria»⁵⁷⁻⁶¹. En España, la tendencia ha sido la misma. A partir del primer aislamiento de SARM en San Sebastián en 1977⁶², la prevalencia no ha dejado de aumentar de forma significativa, sobre todo en la última década, hasta situarse en la actualidad, según el último estudio multicéntrico nacional de vigilancia, por encima del 30% (un 1,5% en el estudio de vigilancia nacional de 1986; $p < 0,001$), con variaciones geográficas y temporales y constituyéndose en una situación endémica en muchos de nuestros hospitales⁶²⁻⁶⁴.

Las causas de la emergencia de SARM son múltiples y entre ellas destacan la situación del huésped (comorbilidad, institucionalización, etc.), las malas prácticas en el control de la infección y la presión antimicrobiana^{65,66}.

El problema de la resistencia a la meticilina alcanza una mayor envergadura con la pérdida de sensibilidad a la mayoría de los antibióticos empleados en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* (macrólidos, lincosamidas, quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas y cloranfenicol), que implica el empleo de glucopéptidos por ser una de las escasas alternativas. En un reciente estudio multicéntrico nacional de vigilancia en el que participaron 143 hospitales y se analizaron 439 aislados de SARM, el 93% fue resistente a ciprofloxacino, el 88,8% a tobramicina, el 68%

a eritromicina, el 60% a clindamicina, el 42,5% a gentamicina, el 18% a mupirocina y alrededor del 5%, a rifampicina y cotrimoxazol⁶⁷.

En este mismo trabajo se han descrito más de 20 patrones de resistencia en SARM de los que 4 engloban el 66% de los aislados: *a*) resistencia a eritromicina, clindamicina, gentamicina, tobramicina y ciprofloxacino (23,9%); *b*) resistencia a tobramicina y ciprofloxacino (17,9%); *c*) resistencia a eritromicina, clindamicina, tobramicina y ciprofloxacino (15,7%), y *d*) resistencia a eritromicina, tobramicina y ciprofloxacino (8,2%)⁶⁷. Por otro lado, mediante electroforesis en campo pulsado se hallaron 31 perfiles, aunque el 80,6% de los aislados se concentraba en 10 clones mayoritarios, de los que 2 variantes del clon ibérico eran predominantes (ST247-MRSA-I)⁶⁷.

Manifestaciones cutáneas del SARM-HO

S. aureus tanto sensible como resistente a meticilina causa un amplio espectro de infecciones cutáneas piógenas de distinta gravedad⁶⁸. Es el principal agente productor de infecciones superficiales leves, como impétigo, foliculitis, furúnculos, ántrax e hidrosadenitis supuradas. También lo es de la celulitis, donde es difícil de distinguir, desde el punto de vista clínico, de las causadas por *Streptococcus pyogenes*⁶⁹. Asimismo, ocupa un lugar destacado en los abscesos y las infecciones de la herida quirúrgica, úlceras por presión y del pie diabético. En las fascitis necrosantes suele formar parte de la flora polimicrobiana que las causa, pero es muy raro como agente único^{70,71}.

La probabilidad de que el agente causal de una infección de la piel y los tejidos blandos sea SARM depende fundamentalmente del riesgo de colonización por este microorganismo, que es notorio cuando el paciente: *a*) ha sido tratado previamente con antibióticos de amplio espectro, como cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas que lo seleccionan; *b*) ha presentado una infección reciente por SARM, y *c*) habita en un centro sanitario (hospital, residencia de ancianos, etc.) con una alta prevalencia de SARM⁷²⁻⁷⁴.

Tratamiento del SARM hospitalario

Vancomicina todavía sigue siendo el patrón de referencia del tratamiento de las infecciones graves de la piel y las partes blandas por SARM-H, aunque no sabemos por cuanto tiempo debido al aumento de fracasos clínicos y a la aparición de nuevos fármacos (linezolid, tigeciclina, daptomicina, telavancina y dalbavancina) igual o más eficaces, con mejor farmacocinética y menor toxicidad^{39,42,48,51,75,76}. Para las infecciones leves, de acuerdo con los patrones de sensibilidad disponibles en nuestro país, las dos únicas alternativas serían cotrimoxazol y rifampicina, con tasas de resistencia en torno al 5%⁶⁷, aunque este último antibiótico nunca debe administrarse en monoterapia, dada la frecuente aparición de resistencias.

Antibióticos clásicos en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos

Vancomicina

La aparición del SARM se siguió de un incremento masivo del uso de vancomicina, sobre todo a partir de la década de 1970, incluso sin que la FDA proporcionara datos de eficacia^{77,78}.

Las resistencias de SARM a la vancomicina han tardado en aparecer. En 1996 se describe en Japón el primer aislado de SARM con sensibilidad intermedia a la vancomicina, los denominados VISA (*vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*), caracterizados por una hiperproducción de D-alanina-D-alanina en el peptidoglicano de la membrana celular que actúa de esponja frente a vancomicina, absorbiéndola antes de que se una a su diana (CMI, 4-8 µg/ml)^{79,80}. Este mecanismo se ha relacionado con fracaso terapéutico, pero es muy poco prevalente^{81,82}. Casi al mismo tiempo, también se detectan en Japón cepas heterorresistentes (hVISA), que corresponden a subpoblaciones con sensibilidad reducida a vancomicina en el seno de una población sensible. Son más comunes que los VISA y se han descrito en varios países, incluido el nuestro, pero difíciles de identificar por falta de métodos estandarizados y de significación clínica no aclarada⁸³⁻⁸⁵.

Por último, en el año 2002 en un paciente diabético con úlceras en los pies, tratado intermitentemente con vancomicina, se detectó SARM con alto nivel de resistencia a vancomicina (CMI ≥ 32 µg/ml), fruto de la transferencia plasmídica del gen *VanA* desde *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina que se aisló de la misma lesión. Por fortuna, estas cepas son muy raras^{86,87}.

A pesar de la baja prevalencia de SARM resistentes a vancomicina, en la actualidad son cada vez más frecuentes los fracasos terapéuticos con este antibiótico en infecciones graves por SARM con CMI ≥ 2 µg/ml o en cepas que contienen el gen accesorio regulador de proteínas de tipo II, lo cual parece indicar una falta de relación entre la sensibilidad *in vitro* y la eficacia clínica⁸⁸⁻⁹⁰. Esto ha llevado recientemente a la bajada del punto de rotura de 4 a 2 µg/ml por parte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁹¹.

Asimismo, el fracaso de la vancomicina se ha asociado con su mala penetración tisular, por la naturaleza hidrofílica y el gran peso molecular de 1.449 Daltons, y la mejorable optimización de su dosificación en relación con el mejor índice farmacodinámico predictor de eficacia, que en la actualidad parece ser área bajo la curva (ABC)/CMI > 400⁹²⁻⁹⁵. Se ha calculado que la dosis media total diaria de vancomicina necesaria para alcanzar este índice con una probabilidad del 100% sería de 70 mg/kg⁹⁶. Otro parámetro señalado para mejorar su eficacia es el de alcanzar una concentración sérica mínima ≥ 15 µg/ml, sin que por el momento se haya relacionado con una mayor eficacia y sí con un significativo aumento de la nefrotoxicidad^{94,97,98}.

Si tenemos en cuenta todas las limitaciones actuales de la vancomicina y la disponibilidad de modernos fármacos como linezolid, daptomicina o tigeciclina, es posible que éstos constituyan la primera elección en infecciones de la piel y los tejidos blandos graves que amenacen la supervivencia del miembro afectado o la propia vida, siempre que haya alta probabilidad de SARM.

Cotrimoxazol

Como ya se ha señalado previamente, la experiencia actual de cotrimoxazol en infecciones de la piel y los tejidos blandos es muy escasa. En un reciente estudio retrospectivo, cotrimoxazol fue el antibiótico más utilizado para las infecciones cutáneas por SARM en el ámbito ambulatorio, donde se mostró muy eficaz³⁶. Sin embargo, en otro estudio prospectivo, aleatorizado doble ciego en infecciones estafi-

locócicas, cotrimoxazol fue significativamente peor que vancomicina y con una tolerabilidad similar en las infecciones bacteriémicas⁹⁹.

A pesar de las escasas pruebas científicas disponibles, el cotrimoxazol es recomendado por la mayoría de las guías de tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos, y para los cuadros no graves producidos por SARM¹⁰⁰⁻¹⁰². En la celulitis no purulenta, donde *Streptococcus pyogenes* es un agente etiológico común, se ha recomendado asociar clindamicina o un betalactámico, en el tratamiento empírico, dadas la ineficacia conocida del cotrimoxazol en las infecciones por *S. pyogenes*^{1,33}.

Rifampicina

Es otro de los antibióticos indicados para las infecciones de la piel y los tejidos blandos leves por SARM. Por la facilidad de *S. aureus* para desarrollar resistencias frente a rifampicina cuando se usa en monoterapia, siempre se recomienda asociada con otro antibiótico, también activo frente a SARM, para evitar la monoterapia. Las combinaciones más aconsejadas son rifampicina y ácido fusídico o cotrimoxazol, aunque las pruebas científicas son escasas^{101,103}.

Clindamicina

La clindamicina tiene una elevada penetración en la piel, los tejidos blandos y el músculo, con porcentajes del 65 al 132%. Además, persiste en dichas estructuras durante períodos prolongados, lo cual permitiría su administración cada 8 h. En más de 21 estudios, la mayoría de ellos realizados en las décadas de 1970 y 1980, se ha observado que la clindamicina administrada en dosis de 150 a 600 mg/6-8 h tenía una elevada eficacia en el tratamiento de las infecciones de la piel y las partes blandas¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Además, dosis bajas de este antibiótico administrado durante 3 meses eran bien toleradas en el 82% de los casos y prevenían las recurrencias, incluso a los 9 meses de haber suspendido el tratamiento¹⁰⁷. En la actualidad figura como una de las alternativas al tratamiento de las celulitis¹⁰⁸. Además, por su capacidad para inhibir la producción de toxinas, su efecto inmunomodulador y el hecho de que su actividad no se halle afectada por el tamaño del inóculo bacteriano (situación frecuente en la gangrena y en la fascitis necrosante estreptocócica, donde las bacterias se hallan en fase estacionaria y falta la expresión de las proteínas fijadoras de penicilina)¹⁰⁸⁻¹¹⁰, actualmente se aconseja añadir clindamicina a un betalactámico en la gangrena gaseosa y en las fascitis necrosantes.

Por otro lado, la clindamicina también se ha aconsejado e utilizado en las infecciones cutáneas por SARM-CO^{1,4,28,33,34}.

No obstante, en las cepas que sean sensibles a la clindamicina y resistentes a la eritromicina es aconsejable descartar la resistencia inducible a ésta mediante la prueba de doble difusión en disco.

Bibliografía

- Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006; 355:666-74.
- Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:275-86.

3. Harbarth S, Pittet D. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2005;5:653-63.
4. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. Ann Intern Med. 2006;144:309-17.
5. Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramoto K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:2637-51.
6. Fey PD, Said-Salim B, Rupp ME, Hinrichs SH, Boxrud DJ, Davis CC, et al. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:196-203.
7. Mongkolrattanothai K, Boyle S, Murphy TV, Daum RS. Novel non-mecA-containing staphylococcal chromosomal cassette composite island containing pbp4 and tagF genes in a commensal staphylococcal species: a possible reservoir for antibiotic resistance islands in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:1823-36.
8. Staali L, Monteil H, Colin DA. The staphylococcal pore-forming leukotoxins open Ca²⁺ channels in the membrane of human polymorphonuclear neutrophils. J Membr Biol. 1998;162:209-16.
9. Laurent F, Lelievre H, Cornu M, Vandenesch F, Carret G, Etienne J, et al. Fitness and competitive growth advantage of new gentamicin-susceptible MRSA clones spreading in French hospitals. J Antimicrob Chemother. 2001;47:277-83.
10. Stankovic C, Majan PV. Healthy children with invasive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Pediatr Emerg Care. 2006;22:361-3.
11. Coronado F, Nicholas JA, Wallace BJ, Kohlerschmidt DJ, Musser K, Schonmaker-Bopp, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in a religious community. Epidemiol Infect. 2007;135:492-501.
12. Skiest D, Brown K, Hester J, Moore T, Crosby C, Mussa HR, et al. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an urban HIV clinic. HIV Med. 2006;7:361-8.
13. Aiello AE, Lowy FD, Wright LN, Larson EL. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among US prisoners and military personnel: review and recommendations for future studies. Lancet Infect Dis. 2006;6:335-41.
14. Gilbert M, MacDonald J, Gregson D, Siushansian J, Zhang K, Elsayed S, et al. Outbreak in Alberta of community-acquired (USA300) methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people with a history of drug use, homelessness or incarceration. CMAJ. 2006;175:149-54.
15. Romano R, Lu D, Holtom P. Outbreak of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections among a collegiate football team. J Athl Train. 2006;41:141-5.
16. CDC. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among healthy newborns. MMWR. 2006;55:329-32.
17. CDC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections among tattoo recipients: Ohio, Kentucky and Vermont, 2004-2005. MMWR. 2006;55:677-9.
18. CDC. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associate with influenza: Louisiana and Georgia, December 2006- January 2007. MMWR. 2007;56:325-9.
19. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. Clin Infect Dis. 2005;41:159-66.
20. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. Clin Infect Dis. 2003;36:131-9.
21. Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergence of a single clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Madrid children. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24:31-5.
22. Villegas ML, Cortes C, del Val B, Cerville R, Alonso-tarres C. Frecuencia de la leucocidina de Pantón-Valentine en infecciones subcutáneas extrahospitalarias. XII Reunión de la SEIMC, Coruña 2007. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007. En prensa.
23. Espejo E, Boada N, Morera MA, SIMO M, Andres M, Pérez J, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM) de origen comunitario. XII Reunión de la SEIMC, Coruña 2007. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007. En prensa.
24. Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, Wang YF, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. Infect Dis. 2006;42:647-56.
25. Dinges MM, Orwin PM, Schlivert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev. 2000;13:16-34.
26. Bahrain M, Vasiliades M, Wolff M, Younus F. Five cases of bacterial endocarditis after furunculosis and the ongoing saga of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Scand J Infect Dis. 2006;38:702-7.
27. Boussaud V, Parrot A, Mayaud C, Wislez M, Antoine M, Picard C, et al. Life-threatening hemoptysis in adults with community-acquired pneumonia due to Pantón-Valentine leukocidin-secreting *Staphylococcus aureus*. Intensive Care Med. 2003;29:1840-3.
28. Pannaraj PS, Hulten KG, González BE, Mason EO Jr, Kaplan SL. Infective pyomyositis and myositis in children in the era of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Clin Infect Dis. 2006;43:953-60.
29. Seybold U, Blumberg H. Reading the leaves or deciphering DNA microarrays: are certain methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones adapted to cause specific infections. Clin Infect Dis. 2007;44:502-5.
30. Miller LG, Quan C, Shay A, Mostafaie K, Bharadwa K, Tan N, et al. A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* skin infection. Clin Infect Dis. 2007;44:483-92.
31. Huang H, Flynn NM, King JH, Monchaud C, Morita M, Cohen SH. Comparisons of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and hospital-associated MRSA infections in Sacramento, California. J Clin Microbiol. 2006;44:2423-7.
32. Tien I. Update on the management of skin, soft-tissue infections, and osteoarticular infections in children. Curr Opin Pediatr. 2006; 18:254-9.
33. Grayson ML. The treatment triangle for staphylococcal infections. N Engl J Med. 2006; 355:724-27.
34. Drew RH. Emerging options for treatment of invasive, multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Pharmacotherapy. 2007;27:227-49.
35. Barnes EV 2nd, Dooley DP, Hepburn MJ, Baum SE. Outcomes of community-acquired, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, soft tissue infections treated with antibiotics other than vancomycin. Mil Med. 2006;171:504-7.
36. Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, Mayer KH. Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an ambulatory clinic. Antimicrob Agents Chemother. 2007;5:423-8.
37. Miller LG, Quan C, Shay A, Mostafaie K, Bharadwa K, Tan N, et al. A prospective investigation of outcomes after hospital discharge for endemic, community-acquired methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* skin infection. Clin Infect Dis. 2007;44:483-92.
38. Pigrau C. Oxazolidinones and glycopeptides. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:157-64.
39. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid CSS-TI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49:2260-6.
40. Howden BP, Charles PG, Johnson PD, Ward PB, Grayson ML. Improved outcomes with linezolid for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: better drug or reduced vancomycin susceptibility? Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:4816.
41. Kalil AC, Puumala S, Stoner J. Is linezolid superior to vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:1910.
42. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Am J Surg. 2004;188:760-6.
43. Plosker GL, Figgitt DP. Linezolid: a pharmacoeconomic review of its use in serious gram-positive infections. Pharmacoeconomics. 2005;23:945-64.
44. Lipsky BA, Itani K, Norden C. Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. Clin Infect Dis. 2004;38:17-24.
45. Herruzo A, Pigrau C, Rodriguez D, Almorante B, Villar M, Pahissa A, et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis. Corfu: 26th Annual Meeting European Bone and Joint Infection Society, septiembre de 2007.
46. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. J Antimicrob Chemother. 2005;56:923-9.
47. Lipopeptidos: una nueva clase de antibióticos para el tratamiento de las infecciones por microorganismos grampositivos. Monografía. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;5:1-71.
48. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; 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.
49. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomy-

- cin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *Antimicrob Chemother.* 2005;55:240-5.
50. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653-65.
 51. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E; Tigecycline 300 cSSSI Study Group; Tigecycline 305 cSSSI Study Group. 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 Suppl 5:S341-53.
 52. Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK, Pien FD, Dunbar LM, Vallee M, et al; FAST Investigator Group. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1601-7.
 53. Stryjewski ME, Chu VH, O'Riordan WD, Warren BL, Dunbar LM, Young DM, et al; FAST 2 Investigator Group. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: FAST 2 study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:862-7.
 54. 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.
 55. Noel GJ, Strauss RS, Pypstra R; 00154 study group. Successful treatment of complicated skin infections due to staphylococci, including methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) with ceftobiprole. Abstract L1212. San Francisco: 46 ICAAC; 2006. p. 374.
 56. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 2007;44:705-10.
 57. Jevons M. Celberin-resistant staphylococci. *BMJ.* 1961;i:308-11.
 58. EARSS annual report 2001. Bilthoven: European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS); 2002.
 59. Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3727-32.
 60. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell T, Jones RN, et al; SENTRY Participants Group. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis.* 2001;32 Suppl 2:S114-32.
 61. Cercenado E, Sanchez-Carrillo C, Alcalá L, Bouza E. Current status of resistance of *Staphylococcus* in Spain. 4th National Study (1996). Work Group on the Study of *Staphylococcus* (in Spanish). *Rev Clin Esp.* 1997;197 Suppl 2:12-8.
 62. Trallero EP, Arenzana JG, Castaneda AA, Grisolia LP. Unusual multiresistant *Staphylococcus aureus* in a newborn nursery. *Am J Dis Child.* 1981;135:689-92.
 63. Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. In Spain: Five Nationwide Prevalence Studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4240-5.
 64. Del Valle O, Trincado P, Martín MT, Gomez E, Cano A, Vindel A. The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* phagotype 95 in the Hospitales Vall d'Hebron of Barcelona (in Spanish). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1999;17:498-505.
 65. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:999-1005.
 66. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002;136:834-44.
 67. Cuevas O, Cercenado E, Bouza E, Castellares C, Trincado P, Cabrera R, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: a multicentre prevalence study (2002). *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:250-6.
 68. Jones ME, Schmitz FJ, Fluit AC, Acar J, Gupta R, Verhoef J, and the SENTRY participants group. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections during 1997 from an international surveillance programme. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18:403-8.
 69. Swartz MN. Cellulitis. *N Engl J Med.* 2004;350:904-12.
 70. DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53 Suppl 2:ii37-ii50.
 71. Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:501-13.
 72. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:999-1005.
 73. 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.
 74. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52 Suppl 1:i13-17.
 75. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1700-5.
 76. Stryjewski ME, Chu VH, O'Riordan WD, Warren BL, Dunbar LM, Young DM, et al; FAST 2 Investigator Group. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft tissue infections caused by gram-positive bacteria: FAST 2 study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:862-7.
 77. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1303-4.
 78. Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1536-42.
 79. 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;40:135-6.
 80. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med.* 1999;340:517-23.
 81. Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know. *Clin Infect Dis.* 2001;32:108-15.
 82. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:327-32.
 83. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet.* 1997;350:1670-3.
 84. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3040-5.
 85. Ariza J, Pujol M, Cabo J, Peña C, Fernández N, Liñares J, et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. *Lancet.* 1999;353:1587-8.
 86. Sievert DM, Boulton ML, Stolman G, Johnson D, Stobiersky MG, Downes FP, et al. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin: United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51:565-7.
 87. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al; Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Investigative Team. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N Engl J Med.* 2003;348:1342-7.
 88. 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.
 89. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1700-5.
 90. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006;166:2138-44.
 91. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. Standard M100-S17. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.
 92. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006;42:S35-9.
 93. 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.
 94. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest.* 2006; 130:947-55.

95. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms [accedido 1 Mar 2007]. Disponible en: <http://217.70.33.99/Eucast2/>
96. Del Mar Fernandez de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, Dominquez-Gil A, Sanchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2006; 33:279-85.
97. US Food and Drug Administration, Anti-Infective Drugs Advisory Committee. Briefing information: Cubist Pharmaceuticals, Inc. Cubicin (daptomycin for injection) briefing material. 6 March 2006 [accedido 30 Abr 2007]. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-572_Cubicin.htm.
98. Jeffres MN, Micek ST, Isakow W, et al. Increased incidence of nephrotoxicity with higher vancomycin serum trough concentrations [abstract K-789]. In: Program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington: American Society for Microbiology; 2006. p. 327.
99. 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.
100. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1373-406.
101. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:589-608.
102. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie del diabético. *Rev Esp Quimioterap.* 2007;20:77-92.
103. Faoagali JL, Thong ML, Grant D. Ten years' experience with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a large Australian hospital. *J Hosp Infect.* 1993;20:113-9.
104. Wilson DH. Clindamycin in the treatment of soft tissue infections: a review of 15 019 patients. *Br J Surg.* 1980;67:93-6.
105. Schumer W, Nicols RL, Miller B, Samet ET, McDonald GO. Clindamycin in the treatment of soft-tissue infections. *Arch Surg.* 1973;106:578-81.
106. Le Frock JL, Prince RA, Klainer AS, et al. Parenteral clindamycin in the treatment of aerobic, anaerobic and mixed aerobic-anaerobic infections. *Curr Ther Res.* 1977;212:289-314.
107. Klemper MS, Styrt B. Prevention of recurrent staphylococcal skin infections with low-dose oral clindamycin therapy. *JAMA.* 1988;260:2682-5.
108. Guía de tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. *Rev Esp Quimioterap.* 2006;19:378-94.
109. Stevens DL, Laine BM, Mitten JE. Comparison of single and combination antimicrobial agents for prevention of experimental gas gangrene caused by *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31: 312-6.
110. Stevens DL, Madera-Kelly K, Richards D. In vitro antimicrobial effects of various combinations of penicillin and clindamycin against four strains of *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42:1266-8.