



N° 397 -2024-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 24 de OCTUBRE de 2024

Visto, el expediente con Registro DG-017055-2024, que contiene el Memorando N° 810-2024-DG/INSN, con el cual se hace llegar el documento técnico "DIRECTIVA SANITARIA: USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN EL INSN", elaborada por la Unidad Funcional del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño;

CONSIDERANDO:0.

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, mediante Memorando N°581-DEIDAEMNA-INSN-2024 de fecha 02 de octubre del 2024, la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y Adolescente, remite su opinión favorable para el documento "DIRECTIVA SANITARIA: USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN EL INSN", elaborada por la Unidad Funcional del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Que, con Memorando N° 810-2024-DG/INSN, de fecha 09 de octubre de 2024, la Dirección General autoriza la aprobación de la "DIRECTIVA SANITARIA: USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN EL INSN", elaborada por la Unidad Funcional del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Con la opinión favorable de la Dirección General, Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente, la Oficina de Gestión de la Calidad y la visación de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA;





SE RESUELVE:

Artículo Primero. – Aprobar la DIRECTIVA SANITARIA: "USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN EL INSN", elaborada por la Unidad Funcional del Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño, que consta de 40 páginas.



Artículo Segundo. - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la "DIRECTIVA SANITARIA: USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A METICILINA EN EL INSN", en la página web Institucional.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
M.C. CARLOS URBANO DURAND
DIRECTOR GENERAL
C.M.P. 18710 - R.N.E. 18686

- CLUD/REK**
DISTRIBUCIÓN:
() DG
() DEIDAEMNA
() OEI
() OGC
() INTERESADOS



Líder en Pediatría

**Directiva Sanitaria:
Uso de Antimicrobianos de
Reserva para el Tratamiento de
Infecciones por *Staphylococcus
aureus* Resistente a Meticilina**

**Unidad Funcional del Programa de Optimización
de Uso de Antimicrobianos (PROA)**

Julio 2024



Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y Adolescente:

Dra. Nancy Olivares Marcos

Autores:

Dr. Jorge Candela Herrera
Medico Pediatra , Subespecialista en Infectología Pediátrica
Coordinador de la Unidad Funcional PROA

Revisores:

Oficina de Gestión de la Calidad – INSN
Servicio de Infectología - INSN
Servicio de Farmacia - INSN
Servicio de Microbiología - INSN



ÍNDICE

I. FINALIDAD	3
II. OBJETIVO	3
III. ÁMBITO DE APLICACIÓN	3
IV. BASE LEGAL	3
V. CONSIDERACIONES GENERALES :	4
5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS	4
5.2 ETIOLOGÍA	5
5.3 FISIOPATOLOGÍA	5
5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	7
5.5 FACTORES DE RIESGO	9
VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	10
6.1 CUADRO CLÍNICO	10
6.2 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	11
VII. RESPONSABILIDADES	31
VIII. ANEXOS	32
ANEXO 8.1: DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS	32
ANEXO 8.2: INSUMOS, EQUIPOS BIOMÉDICOS Y/O MEDICAMENTOS UTILIZADOS:	33
ANEXO 8.3: JUSTIFICACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA	36
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS :	38



I. FINALIDAD

Contribuir al uso óptimo de antimicrobianos de vigilancia y reserva en el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* Resistente a la Meticilina (MRSA).

II. OBJETIVO

Estandarizar y Optimizar el uso de antimicrobianos de reserva para el tratamiento de infecciones por MRSA.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Esta directiva es de aplicación transversal e involucra a todos los Servicios de Áreas Críticas (UCI, UCIN y Emergencias), Hospitalización y Consulta Externa del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN).

IV. BASE LEGAL

- **Ley N° 26482:** Ley General de Salud.
- **Decreto Legislativo 1161**, que aprueba la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud.
- **Ley 29459:** Ley de Los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N°013-2006-SA, que aprueba el Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N°016-2011-SA, que aprueba el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N°008-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud y sus modificatorias.
- Decreto Supremo N°010-2019-SA, que aprueba el Plan Multisectorial para enfrentar la Resistencia a los Antimicrobianos 2019-2021 y crear la Comisión Multisectorial de naturaleza permanente, dependiente del Ministerio de Salud (MINSA),
- Resolución Ministerial N°753-2024-MINSA, que aprueba la NTS N°020-MINSA/DIGSP-V.01. "Norma Técnica de Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias".
- Resolución Ministerial 523-2020-MINSA, que aprueba la NTS 163-MINSA/2020/CDC, "Norma Técnica de Salud para la Vigilancia de las Infecciones Asociadas a los Servicios de Salud.
- Resolución Ministerial 1240-2004-MINSA, que aprueba la Política Nacional de Medicamentos.
- Documento de Gestión: Política Nacional Multisectorial de Salud al 2030.
- Resolución Ministerial N°829-2010-MINSA. que aprueba la NTS N°086-MINSA/DIGEMID-V.01. "Norma Técnica de Salud para la Organización y Funcionamiento de los Comités Farmacoterapéuticos a nivel Nacional."
- Resolución Ministerial N°663-2023/MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.



- Resolución Ministerial 540-2011/MINSA, modificada por la Resolución Ministerial 721-2016/MINSA, que aprueban la NTS N°091-MINSA/DIGEMID-V.0 “Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos No Considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial 170-2022/MINSA, que aprueba la NTS N°184-MINSA/DIGEMID - 2022 “Norma Técnica en Salud para la Implementación del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos a Nivel Hospitalario”.
- Resolución Directoral N°216-2017-INSN-DG, que aprueba la Directiva Sanitaria 001-2017-OGC-DG: “Notificación, Registro y Análisis de Incidentes, Eventos Adversos y Eventos Centinelas del Instituto Nacional de Salud del Niño”.
- Resolución Directoral N°30-2022-INSN-DG, que establece el “Plan Anual de Actividades del Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto Nacional de Salud del Niño y Anexos”.
- Resolución Directoral N°235-2022-INSN-DG, que establece la creación del Unidad Funcional “Equipo de Trabajo de Optimización del Uso de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Salud del Niño”. sus funciones y equipo conductor.

V. CONSIDERACIONES GENERALES :

5.1 DEFINICIONES OPERATIVAS (1,2)

- ***Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina (SASM):** Aislado de *S. aureus* con una concentración inhibidora mínima (CIM) de oxacilina ≤ 2 mcg/ml
- ***Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina (MRSA):** El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) define: SARM como una concentración inhibitoria mínima para oxacilina (CIM) ≥ 4 ug/mL, CIM ≤ 2 u/mL se considera susceptible
- ***Staphylococcus aureus* sensible a la vancomicina:** aislado de *S. aureus* con una CMI de vancomicina ≤ 2 mcg/ml
- **Colonización:** Identificación en cultivos de sitios no estériles (secreción nasofaríngea, aspirado traqueal, etc.). La colonización es un factor de riesgo para la infección
- **Infección:** Identificación en cultivos de sitios estériles (sangre, líquido pleural, líquido articular, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, etc.) debe interpretarse como una infección verdadera en pacientes con manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio o imágenes compatibles con infección.
- **Antimicrobiano de Vigilancia:** Antibióticos de 1ra o 2da elección para limitados y específicos síndromes infecciosos o por bacterias resistentes a antibióticos de categoría Acceso según clasificación AWaRe OMS. Tienen potencial riesgo de generar, seleccionar o inducir resistencia
- **Antimicrobiano de Reserva:** Antimicrobiano de eficacia comprobada con potencial para seleccionar resistencia antimicrobiana (según clasificación AwaRe OMS), de importancia en salud pública o alto costo, con restricción de uso establecido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.



- **Optimización del uso de antimicrobianos (OAM):** Conjunto de estrategias o acciones organizacionales que promueven el uso responsable de los antimicrobianos, que incluye, pero no se limitan a los siguientes objetivos:
 - La correcta elección del fármaco
 - Adecuado ajuste de la dosis según peso, la función hepática o renal, interacciones, localización del proceso infeccioso, agente etiológico y comorbilidades
 - Inicio oportuno de la terapia
 - Adecuada Duración de la misma

5.2 ETIOLOGÍA (2,3)

Staphylococcus aureus es la especie más virulenta del género *Staphylococcus* y es uno de los patógenos más frecuentes causantes de infecciones superficiales y profundas en pacientes pediátricos. *Staphylococcus aureus* es un coco Gram positivo aerobio y anaerobio facultativo que puede persistir en ambientes adversos como condiciones de acidez, altas concentraciones de sodio y amplia variedad de temperaturas. La característica que definen a *S. aureus* son la producción de la enzima extracelular coagulasa y la proteína A.

5.3 FISIOPATOLOGÍA (2,3)

La patogenicidad de *S. aureus* refleja su habilidad para adquirir e integrar elementos genéticos accesorios que le confieren virulencia. *S. aureus* es responsable de infecciones adquiridas en la comunidad, infecciones asociadas a la atención en salud y enfermedades mediadas por toxinas y estas son una importante causa de mortalidad. Este patógeno es capaz de desarrollar estrategias para evadir la acción de los antibióticos, dejando así opciones terapéuticas limitadas. Las manifestaciones clínicas de la infección pueden resultar en invasión tisular, diseminación hematogena o liberación de toxinas que activan la cascada inflamatoria y el daño tisular.

Factores de virulencia:

- Polisacárido capsular (serotipo 5 y 8)
- Pared celular (proteína A)
- Proteínas de superficie: adhesinas, coagulasa, factores de aglutinación A y B
- Toxinas: hemolisinas, leucocidinas, proteasas, lipasas, enzimas modificadoras de ácidos grasos, deoxiribonucleasas y hialuronidasas
- Exotoxinas y enterotoxinas: Toxina exfoliativa A y B, toxinas del shock tóxico (TSST-1), enterotoxina B (SEB) y C (SEC), y enterotoxina A
- La leucocidina de Panton-Valentine (PVL) se encuentra entre los factores de virulencia mejor estudiados; es una citotoxina que causa destrucción de leucocitos y necrosis tisular. A menudo se encuentra en cepas de *S. aureus* con elementos genéticos móviles SCC mec tipo IV y V, y se observa con menos frecuencia entre cepas con SCC mec tipos I, II y III]. Con poca frecuencia, también se ha observado PVL en algunas cepas de *S. aureus* susceptibles a la meticilina. Las cepas de *S. aureus* que contienen PVL se han asociado con mayor frecuencia con infecciones de la piel y tejidos blandos (IPTB) y neumonía necrotizante.



El papel de la PVL en la patogénesis y propagación de la infección es controvertido. La expresión de PVL puede ser variable; en un estudio que incluyó 31 cepas de *S. aureus* de pacientes con infecciones de diversa gravedad; la cantidad de PVL producida in vitro no se correlaciona con la gravedad de la infección. Los datos clínicos más convincentes incluyen la asociación de PVL con piomiositis y neumonía necrotizante después de una infección por influenza. (2)

Mecanismo de resistencia a Meticilina:

- Gen *mecA* y PBP2a :La presencia del gen *mec* es necesaria para la expresión constante de resistencia a la meticilina. El gen *mec* está contenido dentro del cassette *mec* del SCC , un elemento genético móvil. Varios estudios señalan a los estafilococos coagulasa negativos como el origen de la resistencia a la meticilina en *S. aureus*.

El gen *mec* codifica la proteína transportadora de penicilina 2a (PBP2a). Las PBP son enzimas peptidasas en la membrana bacteriana que catalizan reacciones de transpeptidación durante la síntesis de la pared celular.

En aislados de estafilococos sensibles a la meticilina, los betalactámicos se unen covalentemente a las PBP, lo que lleva a la inactivación de la enzima y previene la transpeptidación, lo que resulta en la muerte bacteriana. PBP2a se diferencia de otras PBP en que tiene una baja afinidad por los betalactámicos; Puede sustituir la actividad enzimática de las otras PBP, facilitando la finalización del ensamblaje de la pared celular y, por lo tanto, la supervivencia bacteriana en el contexto de la meticilina.

La presencia de PBP2a facilita la resistencia a la meticilina, así como a otros betalactámicos semisintéticos resistentes a la penicilinasas: meticilina, nafcilina , oxacilina y cefalosporinas (las excepciones incluyen ceftarolina y ceftobiprol) .

- Expresión fenotípica variable de resistencia: La mayoría de los aislados clínicos de MRSA son heterogéneos en su expresión de resistencia a la meticilina. En condiciones de crecimiento habituales (es decir, 37 °C, medios sin suplementos), la mayoría de los aislados (≥99,9 por ciento) parecen susceptibles a los betalactámicos. Sin embargo, si las células se cultivan entre 30 y 35°C o en presencia de un 6,5% de cloruro de sodio, se vuelven más homogéneamente resistentes y expresan resistencia a los betalactámicos con una frecuencia mucho mayor.

El crecimiento de cepas heterogéneas en presencia de un betalactámico conduce a la selección de un fenotipo homogéneo. Por el contrario, el paso en serie de estas células en ausencia de antibiótico conduce a una lenta reversión al estado heterogéneo. También se ha descrito una resistencia límite a la meticilina; los mecanismos son inciertos.



Algunas cepas con resistencia límite a la meticilina carecen del gen *mecA* (y por lo tanto de PBP2a); En estas cepas, puede haber alteraciones en otras PBP, lo que resulta en una reducción de la afinidad por los betalactámicos o la disponibilidad de más enzimas para la síntesis de peptidoglicanos.

La prueba de difusión en disco de cefoxitina es el ensayo fenotípico más preciso para detectar la presencia del gen *mecA* o *mecC*. La cefoxitina se utiliza porque es un inductor más potente de la expresión del gen *mecA* / *mecC* que otros agentes como la oxacilina. La prueba consiste en incubar un inóculo del aislado de prueba en agar Mueller Hinton + 2% de cloruro de sodio en condiciones estandarizadas con un disco de cefoxitina (30 mcg). La prueba requiere incubación durante un aproximado de 12 horas,

Según el Instituto de Normas de Laboratorio Clínico (CLSI) y el Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST), una zona de inhibición del crecimiento alrededor del disco de cefoxitina de ≥ 22 mm descarta MRSA; un tamaño de zona < 22 mm indica que el gen *mecA* está presente y el aislado debe informarse como MRSA.

Resistencia y susceptibilidad reducida a otros antibióticos:

- Linezolid: se ha observado resistencia a linezolid entre aislados de MRSA, principalmente en cepas asociadas con la atención médica.
- Ceftarolina: también se ha informado y se analiza por separado una susceptibilidad reducida a la ceftarolina (concentración inhibidora mínima de ≥ 2 mcg/ml)
-

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS (2,3)

Los humanos y mamíferos son reservorios naturales de *S. aureus*. La colonización asintomática es frecuente en humanos, y tradicionalmente las narinas anteriores son el sitio predominante. Sin embargo, la piel, uñas, faringe, axila, perineo, recto y vagina son sitios comúnmente colonizados.

Se estima una la tasa de colonización del 25% a 50%, siendo más altas en niños, condiciones dermatológicas (eczema), usuarios de inyecciones endovenosas, dispositivos intravasculares, y personal de salud. Tradicionalmente la portación nasal ha sido considerada como factor de riesgo para el desarrollo de infección. Aunque la mayoría de colonizados no están infectados.

MRSA se ha clasificado tradicionalmente en asociación a la atención sanitaria (HA-MRSA) y asociado a la comunidad (CA-MRSA). Sin embargo, desde un punto de vista molecular, las clasificaciones HA-MRSA y CA-MRSA ya no son distintas. HA-MRSA puede transmitirse a contactos comunitarios, y CA-MRSA es una causa importante de infección asociada a la atención médica. Por lo tanto, algunas autoridades, incluido el Sistema de Vigilancia del Núcleo Bacteriano Activo (CDC ABC) de los Centros para



el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, subdividen HA-MRSA según el lugar de aparición (hospital o comunitario).

Cepas HA-MRSA: Las cepas HA-MRSA tienden a tener resistencia a múltiples fármacos y portan SCC mec tipo II o SCC mec tipo III. Las cepas HA-MRSA se caracterizan por un patrón PFGE (electroforesis en gel de campo pulsado) USA100 o USA200. SCC mec tipo IV, que es más típico de las cepas CA-MRSA, también se encuentra en algunos tipos HA-MRSA PFGE.

Cepas CA-MRSA: La mayoría de las cepas CA-MRSA son susceptibles a los antibióticos no betalactámicos. Sin embargo, la resistencia a los antibióticos comúnmente recetados (clindamicina, fluoroquinolonas, tetraciclinas, mupirocina, trimetoprim-sulfametoxazol) parece estar aumentando. Los patrones locales de susceptibilidad a los antimicrobianos influyen en el tratamiento de infecciones por *S. aureus* sospechadas o confirmadas.

La mayoría de las cepas CA-MRSA portan SCC mec tipo IV o V. Estos tipos son más pequeños y, en teoría, más fácilmente transferibles entre organismos que los tipos SCC mec I a III. Las cepas CA-MRSA se caracterizan por un patrón PFGE USA300 o USA400.

Las cepas CA-MRSA con frecuencia portan genes para PVL, una citotoxina que confiere una mayor virulencia tanto en MSSA como en MRSA. La presencia de PVL se asocia con una mayor morbilidad en niños con osteomielitis y una mayor mortalidad en pacientes con neumonía por *S. aureus*.

En Unidades de Cuidados Intensivos pediátricas en USA, *S. aureus* es uno de los principales patógenos en infecciones asociadas a la atención en salud, es responsable 9% de infecciones del torrente sanguíneo, 17% de neumonías y 20% de infecciones del sitio de cirugía. Los patrones actuales de HA-MRSA aislados revelan una disminución de las tasas de resistencia a antibióticos no betalactámicos, esto sugiere una variación en la epidemiología de las infecciones por MRSA adquiridas en el hospital que probablemente reflejan una adaptación del CA-MRSA en el hospital.

En USA, a finales de 1990 emergieron las infecciones por CA-MRSA, estas infecciones ocurrieron con más frecuencia en niños sin un factor riesgo identificable de MRSA y frecuentemente se manifestaban como infecciones de piel y tejidos blandos. Algunas infecciones serias requirieron hospitalización o fueron fatales.

A nivel institucional reportes de susceptibilidad para *Staphylococcus aureus* hacia el año 2023 identificaron los hallazgos presentados en las tablas a continuación descritas.

Susceptibilidad de aislamientos de en hemocultivos de muestras tomadas antes de las 24 horas de admisión al Servicio de Emergencias en pacientes con diagnóstico de infección, INSN 2023. Tabla 1



Microorganismo	N° aislamientos	LVX %S	CIP %S	SXT %S	OXA %S	VAN %S	ERY %S	CLI %S	PEN %S
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	6	100	90	63	100	54	90	0

CIP: ciprofloxacina, SXT: sulfametoxazol trimetropin, OXA: oxacilina, VAN: vancomicina, ERY: eritromicina, CLI: clindamicina, PEN: penicilina

Fuente: Mapa microbiológico INSN 2023, Servicio de Microbiología INSN

Susceptibilidad de aislamientos de *Staphylococcus aureus* Tabla 2

Servicio	N°	CIP %S	SXT %S	OXA %S	VAN %S	ERY %S	CLI %S	PEN %S
Ambulatorio	56	85.7	8.9	69.2	100	25	71.7	5.6
Hospitalizados	80	89.5	7.1	62	100	36.9	75.3	4.9

CIP: ciprofloxacina, SXT: sulfametoxazol trimetropin, OXA: oxacilina, VAN: vancomicina, ERY: eritromicina, CLI: clindamicina, PEN: penicilina

(Fuente: Mapa microbiológico INSN 2023, Servicio de Microbiología INSN)

El 33% de los aislamientos de *S. aureus* en pacientes atendidos en emergencia, consulta externa y hospitalizados en el periodo 2023 presentaron resistencia a las meticilina (MRSA) expresando en su mayoría un fenotipo CA-MRSA

5.5 FACTORES DE RIESGO (4)

HA-MRSA de inicio hospitalario: Los factores de riesgo de infección por HA-MRSA se enumeran a continuación; Cabe mencionar que los primeros tres de ellos tradicionalmente definen a un HA-MRSA:

- Presencia de un dispositivo invasivo en el momento del ingreso.
- Historia de infección o colonización por MRSA
- Historial de cirugía, hospitalización o diálisis.
- Hospitalización prolongada (>14 días)
- Cirugía o infección del sitio quirúrgico.
- Ingreso a unidad de cuidados intensivos o unidad de quemados
- Endotraqueal/traqueotomía/sonda nasogástrica
- Nutrición parenteral/alimentación enteral
- Proximidad a otras personas con colonización o infección por MRSA

El análisis de los brotes de CA-MRSA indica varios factores de riesgo para su aparición, sin embargo es importante mencionar que tienen un valor predictivo relativamente pobre para la identificación de CA-MRSA:

- Traumatismos cutáneos (quemaduras, laceraciones o abrasiones, afeitado corporal cosmético, perforaciones corporales, colocación de tatuajes)
- Contacto frecuente piel con piel
- Compartir artículos personales o equipos potencialmente contaminados que no se limpian ni lavan entre usuarios (p. ej., maquinillas de afeitarse, equipos deportivos, toallas)
- Hacinamiento
- Deficiente mantenimiento de la limpieza e higiene personal



- Acceso limitado a la atención sanitaria.
- Exposición frecuente a agentes antimicrobianos
- Por lo tanto, se debe considerar CA-MRSA en cualquier niño que presente en la comunidad una infección cuya etiología potencial sea S. aureus.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO (4)

El espectro clínico de la infección por MRSA varía desde la colonización asintomática hasta la infección de la piel y los tejidos blandos (IPTB) y la infección invasiva potencialmente mortal .

- **Infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB):** Los aislados de CA-MRSA se asocian con mayor frecuencia con IPTB, que han representado hasta el 96% de los casos de infección por CA-MRSA en varias series limitadas a niños. La predilección de las cepas CA-MRSA por causar IPTB puede estar relacionada, al menos en parte, con la presencia de leucocidina Pantón-Valentine.

Se han cultivado cepas de CA-MRSA a partir de pústulas, furúnculos (folículos pilosos con abscesos o "forúnculos"), ántrax (masas fusionadas de furúnculos) y abscesos cutáneos. El papel de MRSA en la celulitis es menos claro ya que rara vez se obtienen cultivos. Tanto los pacientes como los médicos pueden confundir las IPTB estafilocócicas con la mordedura de arañas reclusas (Género Loxosceles). Las IPTB por CA-MRSA son mucho más frecuentes que las picaduras de arañas.

- **Enfermedad invasiva:** CA-MRSA es una causa importante de enfermedad invasiva, aunque con menos frecuencia que la IPTB. La enfermedad invasiva puede ocurrir espontáneamente en pacientes sin infecciones previas, pero a menudo con alteraciones cutáneas menores o como una complicación de IPTB. La enfermedad diseminada puede ocurrir como consecuencia de la bacteriemia.

La osteomielitis hematógena aguda es la enfermedad invasiva más común causada por CA-MRSA en niños

Otros tipos de enfermedad invasiva por MRSA reportada en niños incluyen:

- Artritis séptica
- Bacteriemia sin foco
- Neumonía (a menudo necrotizante) y empiema, a veces como complicación fatal de la influenza
- Meningitis aguda
- Piomiositis y fascitis necrotizante
- Sinusitis (complicaciones asociadas como absceso epidural)
- Infecciones del espacio profundo del cuello, incluido el absceso retrofaringeo y el síndrome de Lemierre
- Celulitis orbitaria
- Endocarditis
- Sepsis (con o sin síndrome de Waterhouse-Friderichsen)



Otros sitios de infección incluyen:

- Otitis media y otitis externa
- Infección del tracto urinario (que es invasiva si afecta el tracto urinario superior [es decir, pielonefritis])
- **Infecciones asociadas a la atención médica (HA-MRSA):** Entre el 30 y el 60 por ciento de los pacientes hospitalizados colonizados con MRSA desarrollan una infección manifiesta.

El MRSA asociado a la atención médica (HA-MRSA) se asocia con una enfermedad invasiva grave en pacientes hospitalizados. MRSA es uno de los pocos patógenos habitualmente implicados en casi todos los tipos de infecciones asociadas a la atención sanitaria. Esto probablemente esté relacionado con su capacidad de formación de biopelículas en dispositivos extraños asociados a la atención médica (p. ej., tubos endotraqueales, catéteres urinarios, catéteres intravasculares).

Los sitios afectados con mayor frecuencia por HA-MRSA son las heridas (infección del sitio quirúrgico, infección del sitio de inserción de catéteres, etc.), y el torrente sanguíneo (infección del torrente sanguíneo asociado a catéteres intravasculares), seguidos por el tracto respiratorio inferior (neumonía asociada a ventilación) y el tracto urinario (infección del tracto urinario asociado a catéter urinario permanente)

6.2 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO (4,5,6,7,8,9,10,11)

Se recomienda hospitalizar a niños con infecciones invasivas que se sospecha que se deben a *S. aureus* y brindar tratamiento inicial con agentes antimicrobianos intravenosos (EV).

Siempre que sea posible, se deben recolectar muestras para cultivo y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos antes de iniciar la terapia antimicrobiana en niños con infecciones invasivas que se sospecha sean causadas por *S. aureus*, dado el número limitado de agentes antimicrobianos con actividad contra *S. aureus* resistente a la metilina y la creciente aparición de cepas multirresistentes.

Todos los estafilococos aislados de sitios normalmente estériles deben someterse a pruebas cuantitativas de susceptibilidad a los antimicrobianos (a antibióticos betalactámicos [p. ej., penicilinas, cefalosporinas, incluida ceftarolina], gentamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, eritromicina, clindamicina, rifampicina, vancomicina, linezolid y posiblemente daptomicina) y pruebas de resistencia inducible por clindamicina.

- 6.2.1 Eliminación del foco infecciosos:** El tratamiento de la infección invasiva por *S. aureus* generalmente requiere la eliminación de posibles focos de infección (p. ej., catéteres intravasculares, colecciones purulentas como empiema, abscesos, osteomielitis, artritis séptica, tejido necrosado, etc). A menudo se requiere la extracción de implantes (p. ej., instrumentación espinal, marcapasos, implante coclear, bomba de baclofeno, prótesis articular) para un tratamiento exitoso de las infecciones por *S. aureus* asociadas a implantes



6.2.2 Elección de la terapia antimicrobianas: La elección del tratamiento parenteral empírico para la sospecha de infección invasiva por *S. aureus* en niños depende del sitio y la gravedad de la infección, de si la infección está asociada a la atención médica, de la prevalencia comunitaria de la infección por *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y de las condiciones locales. patrones de susceptibilidad.

Los ensayos clínicos que evalúan agentes antimicrobianos para infecciones invasivas por *S. aureus* en niños son limitados. Las recomendaciones para el tratamiento se basan en series de casos, pruebas de susceptibilidad in vitro y la experiencia clínica de expertos. En general, las recomendaciones son consistentes con de la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (PIDS)

6.2.3 Antimicrobianos:

Vancomicina: Se recomienda como el antibiótico de elección para infecciones invasivas por MRSA en niños.

Recomendaciones de uso:

Basado en el objetivo de alcanzar una concentración en el área bajo la curva (AUC) de 400 mg.h/L a 600 mg.h/L, asumiendo una CIM para vancomicina ≤ 1 mg/L para MRSA, la dosis inicial recomendada de vancomicina en niños con función renal normal y sospecha de infección severa por MRSA (neumonía, piomiositis, osteomielitis, bacteriemia complicada y fascitis necrotizante) es: 60 a 80 mg/kg/día dividido en cada 6 horas para niños de 3 meses a menores de 12 años y 60 a 70 mg/kg/día dividido en cada 6 a 8 horas en \Rightarrow 12 años (A-II).

La dosis máxima empírica diaria es usualmente 3,600 mg en niños con adecuada función renal. La mayoría de los niños no requieren dosis mayores de 3000 mg/día, y las dosis deberían ajustarse basadas en las concentraciones para alcanzar el objetivo AUC/CIM. Se recomienda la monitorización temprana cuando la dosis excede los 2,000 a 3,000 mg/día. Es recomendable monitorizar las concentraciones séricas y la función renal en pacientes con depuración renal aumentada o disminuida dado que las resoluciones de estas alteraciones ocurren generalmente dentro de los primeros 5 días de tratamiento.

En pacientes con infecciones por MRSA con concentración inhibitoria mínima (CIM) para vancomicina $= > 2$ mg/L se debe considerar un antibiótico alternativo debido a que hay insuficiente información para recomendar dosis para alcanzar el objetivo terapéutico AUC/MIC. La monitorización terapéutica guiada por AUC de vancomicina debería realizarse preferentemente con la estimación Bayesiana para todos los grupos pediátricos.

Tanto las concentraciones séricas de vancomicina como la función renal deberían monitorizarse dado que la depuración de vancomicina y el la depuración de creatinina no siempre tienen una buena correlación en pacientes pediátricos.



La monitorización terapéutica debería iniciarse dentro de las 24 a 48 horas en pacientes con infecciones severas por MRSA. Se deben ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal, obesos y pacientes que reciben concurrentemente otros fármacos nefrotóxicos. La exposición a vancomicina debería mantenerse por debajo de una concentración sérica valle de 15 mg/L para minimizar la injuria renal aguda (B-II).

Dosis de carga: Existen datos insuficientes para recomendar dosis de carga en población pediátrica no obesa. Las dosis de carga en adultos deberían ser recomendadas en pacientes pediátricos con el propósito de alcanzar rápidamente las concentraciones objetivo en el paciente críticamente enfermo con infección sospechada o confirmada de MRSA. Se debe considerar una dosis de carga de 20 a 35 mg/kg para pacientes con administración de infusión intermitente de vancomicina. La dosis de carga debe estar basada en el peso actual y no exceder los 3,000 mg.

Niño Obeso: Al momento no hay suficiente información para recomendar una dosis empírica por mg/kg de peso diferente de vancomicina en niños obesos comparado con los no obesos. La monitorización terapéutica es de un valor importante en niños obesos tanto para la respuesta terapéutica como para la injuria renal aguda. La dosis de carga total recomendada es 20 mg/kg peso.

Neonatos: La dosis recomendada en neonatos y lactantes menores de 3 meses de edad es 10 a 20 mg/kg cada 8 a 48 horas, dependiendo de la edad gestacional, peso y creatinina sérica (A-II).

Clindamicina: Se incluye entre las posibles alternativas terapéuticas de la infección de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada, producidas por MRSA (o por formas meticilino sensibles (MSSA) en pacientes alérgicos a los betalactámicos), siempre que se haya descartado la existencia de resistencia inducible.

En áreas geográficas donde la prevalencia de *S. aureus* resistente a clindamicina (incluyendo la resistencia inducible) sea inferior al 10%, clindamicina puede indicarse en el tratamiento empírico de la infección leve de piel y partes blandas, de probable etiología estafilocócica. En caso de infección por estreptococo beta hemolítico, clindamicina es una opción preferible al cotrimoxazol y a una tetraciclina (doxiciclina o minociclina).

Clindamicina, como monoterapia o asociada a rifampicina, se incluye entre las posibles alternativas al tratamiento con linezolid de la osteomielitis, e infección del material protésico producidas por MRSA (o por MSSA en pacientes alérgicos a los betalactámicos), siempre que se haya descartado la existencia de resistencia inducible.

No es aconsejable el empleo de clindamicina en monoterapia para tratamiento de la infección estafilocócica grave y la infección que cursa con bacteriemia o con una carga bacteriana elevada, especialmente si se desconoce la sensibilidad de la cepa o ésta expresa el fenotipo de resistencia inducible.



Linezolid: Es una opción de tratamiento de infecciones por MRSA con una biodisponibilidad 100% con extensa distribución en la mayoría de tejidos, puede ser administrado por vía oral (VO) tanto como por vía endovenosa (EV). Inicialmente usado en pacientes pediátricos con infecciones de piel y tejidos blandos con su formulación oral, linezolid también ha sido utilizado como tratamiento para infecciones serias en niños abarcando desde neonatos a adolescentes.

Linezolid 10 mg/kg/dosis (VO/EV) cada 8 a 12 horas es una terapia alternativa en pacientes pediátricos con osteomielitis hematógena por MRSA, neumonía, infecciones relacionadas al sistema nerviosos central, bacteriemia y sepsis.

Varios estudios clínicos pediátricos que han evaluado pacientes con MRSA han demostrado un éxito clínico comparable con las dosis estandarizadas de vancomicina. La erradicación microbiológica ocurrió en el 90% de pacientes pediátricos con infecciones de piel y tejidos blandos por MRSA y fue ligeramente menor (88%) en neonatos. Linezolid parece ser mejor tolerado en pacientes pediátricos con menos supresión de la medula ósea comparado con adultos.

En cualquier infección estafilocócica, originada por una cepa de *S. aureus* productora de leucocidina de Pantón-Valentine, debe considerarse el empleo de linezolid, con independencia de la localización de la infección.

Linezolid es una alternativa en el tratamiento de niños con infección por MRSA que fallan al tratamiento con vancomicina a pesar de optimizar la dosis y el control de la fuente de infección, imposibilidad de adecuado control de la fuente de infección, niños que no toleran la vancomicina o que tienen disfunción renal.

En caso de insuficiencia renal y en pautas de tratamiento de más de 14 días de duración, ha de controlarse la evolución de la cifra de plaquetas y hematíes y, con pautas de más de 28 días, debe vigilarse la posible aparición de neuropatía periférica o de neuritis óptica. Debe tenerse en consideración que la suspensión oral contiene benzoato de sodio, por lo cual, el uso prolongado de la formulación oral en neonatos debe ser monitorizado por el riesgo de "síndrome jadeo".

Daptomicina: Ha mostrado no inferioridad con otros agentes considerados estándar de tratamiento cuando se ha usado para infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Daptomicina se ha estudiado en adultos para endocarditis incluyendo las causadas por MRSA, para la cual ha sido aprobada por la FDA.

Estudios controlados y randomizados que compararon daptomicina con otros agentes considerados estándar de tratamiento en pacientes pediátricos con infecciones por MRSA, encontraron que una dosis diaria de daptomicina fue bien tolerada en niños con bacteriemia y la eficacia fue comparable. Además, ha sido evaluada retrospectivamente en infecciones invasivas musculoesqueléticas con resultados comparables de éxito clínico y no fallas al tratamiento. Aunque los resultados preliminares con daptomicina parecen promisorios, se requieren de mayores estudios prospectivos.



Daptomicina es una opción alternativa para el tratamiento de la bacteriemia por MRSA (o MSSA en el paciente con alergia a betalactámicos), primaria o asociada a un catéter.

Daptomicina, a dosis de 10 mg/kg/día, sola o asociada a otros antimicrobianos, es considerado un tratamiento alternativo de la endocarditis por MRSA (o MSSA en el paciente con alergia a betalactámicos en niños).

Ceftarolina: Es una cefalosporina de quinta generación que se une a la PBP 2A del MRSA con gran afinidad. Ceftarolina está aprobada por la FDA para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad e infecciones de piel y tejidos blandos. Estudios off label en adultos con infecciones severas por MRSA (bacteriemia y endocarditis) en monoterapia o terapia combinada con daptomicina, han mostrado resultados prometedores.

Recientemente un ensayo clínico que comparó daptomicina más ceftarolina versus daptomicina o vancomicina solos, mostró una menor mortalidad con la terapia combinada. Los autores concluyen que se requieren estudios adicionales. En la actualidad 3 ensayos clínicos prospectivos de seguridad y eficacia en niños han sido publicados: infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía adquirida en la comunidad y sepsis neonatal.

Cotrimoxazol: Se incluye entre las posibles alternativas terapéuticas de la infección de piel y partes blandas, de gravedad leve o moderada, producida por MRSA (o por MSSA en pacientes alérgicos a betalactámicos).

Si se elige al cotrimoxazol como pauta de tratamiento empírico de una celulitis de posible etiología MRSA, debe tenerse en cuenta que no es el tratamiento más apropiado para la infección producida por estreptococo betahemolítico. En caso de duda, una opción posible es asociar cotrimoxazol con amoxicilina.

No es recomendable el empleo de cotrimoxazol en monoterapia para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas que cursan con una carga bacteriana elevada (endocarditis), supuración (meningitis, abscesos) o necrosis tisular (fascitis necrosante), especialmente si no puede realizarse un drenaje y/o desbridamiento completo.

No es recomendable el empleo de cotrimoxazol en monoterapia para el tratamiento de la infección estafilocócica crónica o recidivante.

Tetraciclinas: Minociclina y Doxiciclina se incluyen entre las posibles alternativas de tratamiento por vía oral de la infección por MRSA de piel y partes blandas de gravedad leve o moderada.

Minociclina es más activa y tiene un menor riesgo de desarrollo de resistencia en que doxiciclina y, a diferencia de ésta, no se metaboliza a través del CYP3A4. Sin embargo, los efectos adversos, aunque no graves, pueden ser más frecuentes que los observados con doxiciclina.



En el caso de Tigeciclina se incluye entre las posibles alternativas de tratamiento por vía EV de la infección por MRSA de piel y partes blandas, de gravedad moderada. Cabe considerar su elección en caso de infección polimicrobiana.

Regímenes antimicrobianos parenterales para el tratamiento definitivo de la bacteriemia y otras infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilina (MRSA) en niños mayores de 28 días cuando se conoce la susceptibilidad a los antimicrobianos. Tabla 3 (4)

Escenario clínico	Régimen de antimicrobiano	
	Régimen preferido	Régimen alternativo
Infecciones asociadas a la atención médica (HA-MRSA):	Vancomicina 60 a 80 mg/kg/día EV dividido en cada 6 horas. Máximo 4 gr al día	Se recomienda consultar con un experto en enfermedades infecciosas. El régimen preferido varía según las características clínicas, incluido el sitio de infección y la susceptibilidad a los antibióticos del aislado Las posibilidades incluyen (sólo si el aislado es susceptible):
		Linezolid: <12 años: 30 mg/kg por día EV en 3 dosis ≥12 años: 600 mg dos veces al día EV
		Daptomicina: 1 a 6 años: 12 mg/kg por día EV una vez al día De 7 a 11 años: 9 mg/kg por día IV una vez al día 12 a 17 años: 7 mg/kg por día EV una vez al día
Infecciones asociadas a la comunidad (CA-MRSA):		
<ul style="list-style-type: none"> • Septicemia • Endocarditis • Infección del sistema nervioso central • Infección endovascular • Infección complicada por trombosis venosa. 	Vancomicina 60 a 80 mg/kg/día EV dividido en cada 6 horas. Máximo 4 gr al día	Se recomienda consultar con un experto en enfermedades infecciosas. Los agentes alternativos incluyen ceftarolina, daptomicina o linezolid
Influenza que complica la neumonía	Vancomicina 15 mg/kg EV cada 6 horas (dosis diaria máxima 4 g/día) más un segundo agente anti-MRSA	Linezolid Ceftarolina: 15 mg/kg EV cada 8 horas (dosis máxima 600 mg) más terapia antigripal



	(p. ej., clindamicina, o linezolid)	
Neumonía sin gripe concomitante	Clindamicina 40 mg/kg al día EV dividida en 3 o 4 dosis (dosis máxima diaria 2,7 g) (sólo si el aislado es susceptible)	Uno de los siguientes: Vancomicina 15 mg/kg EV cada 6 a 8 horas (dosis máxima diaria 4 g/día) Linezolid (para infecciones causadas por aislados resistentes a clindamicina en niños que no toleran la vancomicina o que tienen disfunción renal) <12 años: 30 mg/kg por día IV en 3 dosis ≥12 años: 600 mg dos veces al día IV
<ul style="list-style-type: none"> • Artritis séptica • Osteomielitis 	Clindamicina 40 mg/kg al día EV dividido en 3 o 4 dosis (dosis máxima diaria 2,7 g) (sólo si el aislado es susceptible y el hemocultivo es negativo)	Uno de los siguientes: Vancomicina 15 mg/kg EV cada 6 a 8 horas (dosis máxima diaria 4 g/día) Linezolid ◊ <ul style="list-style-type: none"> • <12 años: 30 mg/kg por día EV en 3 dosis • ≥12 años: 600 mg dos veces al día EV Daptomicina ◊ § <ul style="list-style-type: none"> • 1 a 6 años: 12 mg/kg por día EV una vez al día • De 7 a 11 años: 9 mg/kg por día EV una vez al día • 12 a 17 años: 7 mg/kg por día EV una vez al día Ceftarolina ◊ 15 mg/kg IV cada 8 horas (dosis máxima 600 mg)

6.2.4 Duración de la terapia antibiótica: (4)

La duración del tratamiento para la infección invasiva por *S. aureus* depende del sitio pero generalmente es de al menos cuatro semanas para endocarditis, osteomielitis, neumonía necrotizante e infección diseminada, siempre que el niño responda clínica y microbiológicamente.

Adicionalmente otros factores importantes del huésped como el estado inmune, la posibilidad del control de la fuente de infección y la respuesta general a la terapia deberían ser consideradas cuando se determine la duración del tratamiento de infecciones por MRSA.



6.2.5 Especificaciones Técnicas por Medicamentos (12, 13)

LINEZOLID	
Categoría AWaRe	Reserva
Mecanismo de acción	Se une a la porción 50S ribosomal y bloquea la síntesis proteica.
Mecanismo de Resistencia	La resistencia puede deberse a: A. Mutaciones en una o más copias de ARN ribosomal 23S, B. Mutaciones en las proteínas ribosómicas L3 y L4, C. Adquisición del gen CFR1 o CFR2 (metilasa del 23S ARN ribosomal), D. Presencia del gen oprA (bomba de expulsión activa)
Espectro de actividad	Gram positivos: Activo frente a cocos gram positivos (MIC \leq 4mg/L). estafilococos, estreptococos, enterococos y neumococos, incluyendo cepas resistentes a penicilina, meticilina y vancomicina. Activo frente a bacilos y cocobacilos gram positivos como: <i>Corynebacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Rhodococcus equi</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Listeria</i> y <i>Bacillus cerius</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Rothia mucilaginosa</i> y <i>Aerococcus urinae</i> (CIM \geq 2mg/L). <i>Bordetella pertussis</i> (CIM 4 mg/L), activo frente a <i>Nocardia spp.</i>
	Gram negativos: Activo frente a <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Weeksella zoohelcum</i> y <i>Chrysobacterium meningosepticum</i> (CIM 0 2mg/L). <i>Legionella</i> y <i>Moraxella catarrhalis</i> (CIM0 8mg/L). La mayoría de BGN entre ellos enterobacteriales y BGN no fermentadores son resistentes porque disponen de bombas que extraen linezolid del citoplasma celular
	Anaerobios: Activo frente a <i>Peptoestreptococcus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Finegoldia magna</i> , <i>Cutibacterium acnés</i> (CIM \leq 2 mg/L) y un porcentaje elevado de bacteroides y <i>Clostridium spp</i> (CIM \leq 8mg/L)
	Otros microorganismos: <i>Micobacterium tuberculosis</i> y varias especies de micobacterias no tuberculosas de crecimiento lento (<i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. Kansasi</i>). Escasa actividad frente a MAC y micobacterias de crecimiento rápido
Parámetros farmacocinéticos	La actividad es bacteriostática frente a estafilococos y enterococos y bactericida frente a estreptococos y neumococo. Tiene efecto post antibiótico de 1-3 horas. El efecto inóculo es pequeño con inóculos menores de 10 UFC/ml T1/2: 5h



	<p>Fijación a proteínas: 30%</p> <p>Vd: 0.6-0.7 L/Kg</p> <p>Metabolismo: Hepático 60%, oxidación no enzimática. No interfiere con actividad de las isoenzimas del citocromo P450</p> <p>Excreción: renal, 80% (30% inmodificado y 50% en forma de metabolitos); fecal 10% en forma de metabolitos</p> <p>Difusión SNC: ABC en LCR de 90% ABC en suero.</p> <p>FC/FD: eficacia clínica óptima: $T > CIM \geq 85\%$ del intervalo entre dosis consecutivas. $ABC/CIM \geq 80-120$ ($CIM > 2 \text{ mg/L}$ se correlaciona con un valor de $ABC/CIM \geq 80$). Se recomienda mantener la CIM 2-7 mg/L para una exposición óptima con mínima toxicidad hematológica. Umbral de toxicidad hematológica: $CIM \leq 7 \text{ mg/L}$ y $ABC > 300-350$</p>
Dosis	<p>RN < 7 días y prematuros: 10 mg/kg 12h EV</p> <p>RN > 7 días hasta los 11 años edad: 10 mg/Kg/ 8 h EV (máximo 600 mg por dosis)</p> <p>≥ 12 años: 600 mg cada 12 h EV</p> <p>No se requiere ajustar la dosis cuando se cambia la administración de vía endovenosa a vía oral</p> <p>Insuficiencia renal: sin cambios</p>
Interacciones	<p>La asociación con aminoglucósidos, betalactámicos y glucopéptidos es indiferente. La asociación con fosfomicina puede ser sinérgica; clindamicina puede competir por el lugar al ribosoma (evitar asociación). Linezolid produce inhibición débil y reversible de la MAO, especialmente la isoenzima B, por lo que se recomienda evitar ingesta simultánea de alimentos ricos en tiramina (quesos, vino tinto, cerveza, soya) y el tratamiento con adrenérgicos, serotoninérgicos o los inhibidores de la recaptación de serotonina. Rifampicina puede disminuir la concentración sérica del linezolid probablemente por inducción de la actividad de CIP 3A4</p>
Efectos secundarios	<p>Alteraciones gastrointestinales, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. En tratamientos mayores de 2 semanas se ha observado trombocitopenia y anemia reversibles al retirar el tratamiento (10% casos). En caso de insuficiencia renal ($FG < 50 \text{ ml/minuto}$) el riesgo de aparición de trombocitopenia con tratamientos prologados es mayor. La suspensión oral contiene fenilalanina (contraindicada en pacientes con fenilcetonuria).</p> <p>Neuritis óptica y polineuritis con tratamientos prolongados (parcialmente reversibles al retirar el fármaco). Acidosis láctica, hipoglicemia y candidiasis</p>



CLINDAMICINA	
Categoría AWaRe	Acceso
Mecanismo de acción	Se une a la porción 50S del ribosoma, en el dominio V del ARNr 23S, cerca del centro peptidil-transferasa y bloquea el túnel de salida de la cadena peptídica nascente. El resultado es la inhibición de la síntesis proteica, que se traduce en una actividad antibacteriana generalmente bacteriostática y con efecto postantibiótico y en la reducción de la producción de exotoxinas.
Mecanismos de resistencia	El desarrollo de resistencia suele deberse a la presencia de una metilasa del ARNr 23S codificada por genes <i>erm</i> que pueden expresarse de forma constitutiva o inducible. Los macrólidos son buenos inductores de la actividad del gen, y una vez, inducido el aislado se hace resistente a lincosamidas y ketólidos
Espectro de Actividad	<p>Gram positivos: Es activa frente a microorganismos grampositivos con CIM50 ≤ 0,25 mg/L para estreptococos, neumococos y estafilococos. Los enterococos son resistentes. Los cocos grampositivos con resistencia a eritromicina inducible (D-test positivo) deben considerarse resistentes a clindamicina (fenotipo MLSB *). Los resistentes a eritromicina por un mecanismo de expulsión activa (fenotipo M) son sensibles a clindamicina. Las cepas de <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina pueden ser sensibles a clindamicina (D-test negativo). <i>C. diphtheriae</i>, <i>B. anthracis</i>, <i>Gardnerella vaginalis</i> y <i>Nocardia</i> son generalmente sensibles.</p> <p>Gram negativos: A la concentración que se alcanza en los tejidos, con la dosificación habitual, los bacilos gramnegativos aerobios son resistentes, debido a la baja permeabilidad de su pared externa. <i>C. canimorsus</i>, <i>C. jejuni</i>, y algunas cepas de <i>Flavobacterium</i> son sensibles.</p> <p>Anaerobios: Activa frente al 80% de <i>Clostridium spp</i> y el 90% de <i>Peptococcus</i>, <i>Peptostreptococcus</i>, <i>Eubacterium</i>, <i>Cutibacterium</i>, <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus spp</i>. Activa frente al 60% de <i>Bacteroides</i> del grupo <i>fragilis</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Porphyromonas</i>, <i>Fusobacterium</i> y <i>Sutterella</i>. <i>E. corrodens</i> es resistente.</p> <p>Otros microorganismos: Actividad marginal frente a <i>Mycoplasma</i>, <i>Coxiella burnetii</i> y <i>Leptospira</i>. Es activa frente a <i>Chlamydia pneumoniae</i>. Es activa frente a los siguientes protozoos: <i>Plasmodium falciparum</i> (incluyendo los resistentes a la cloroquina), <i>P. vivax</i>, <i>Pneumocystis jirovecii</i>, <i>Toxoplasma gondii</i> y <i>Babesia</i>.</p>



Parámetros farmacocinéticos	<p>Biodisponibilidad oral: 90%</p> <p>T1/2: 2.5 (en la IRG: 5h)</p> <p>Fijación a proteínas: 60-90% (unión a la alfa-1-glucoproteína)</p> <p>Vd: 1 L/Kg</p> <p>Metabolismo: Hepático a través del CIP3A4 y 3A5. Algunos de los metabolitos (N-demetil-clindamicina) son más activos que el producto original</p> <p>Excreción: Renal 10-15% inmodificado. Biliar, 85%, concentración biliar superior a la sérica.</p> <p>Difusión SNC: ABC en LCR < 5% del ABC en suero. Si se administran dosis altas por vía EV es posible alcanzar, una concentración de hasta 4 mg/L en abscesos del parénquima cerebral.</p> <p>Concentración intracelular: En el citoplasma de leucocitos y macrófagos, la concentración es superior a la sérica (transporte activo).</p> <p>PK/PD: Eficacia clínica: $ft > CIM$. Valor óptimo no establecido.</p>
Dosis	<p>VO: 10-20 mg/kg/día oral en 3-4 dosis (máximo 450 mg/dosis). EV: 20-40 mg/kg/día en 3-4 dosis (máximo 900 mg/dosis).</p> <p>Hepatopatía Sí Child-Pugh A-B: sin cambios. Child-Pugh C: evitar el empleo de dosis elevadas, especialmente si además existe insuficiencia renal.</p> <p>Insuficiencia renal sin cambios</p>
Interacciones	<p>Las asociaciones con cloranfenicol, macrólidos, ketólidos y oxazolidinonas, pueden ser antagónicas. Puede potenciar la acción de fármacos neurobloqueantes. Puede disminuir la concentración sérica de ciclosporina y de micofenolato.</p> <p>Los viales son incompatibles con ampicilina, aminofilina, difenilhidantoína, gluconato cálcico y sulfato de magnesio. La administración conjunta con colestiramina, pectina o caolín reduce la absorción de clindamicina. La asociación con rifampicina disminuye significativamente la concentración sérica de clindamicina probablemente por inducción del metabolismo hepático.</p>
Efectos secundarios	<p>Reacciones de hipersensibilidad.</p> <p>Diarrea en el 20% de pacientes, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Colitis por <i>C. difficile</i> (< 5%). Discreto aumento de transaminasas y excepcionalmente hepatotoxicidad grave, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia (muy raros).</p> <p>Dosis EV 600 mg no diluidas pueden producir excepcionalmente arritmias y paro cardíaco. Se han observado casos de esofagitis en relación con la administración oral en forma de cápsulas</p>



COTRIMOXAZOL	
Categoría AWaRe	Acceso
Mecanismo de acción	Produce un bloqueo secuencial en la síntesis de ácido fólico. El efecto puede ser sinérgico y bactericida (en orina la actividad es a menudo bacteriostática). La presencia de pus y los restos de tejido necrótico inhiben la actividad antibacteriana de cotrimoxazol. El efecto se debe a la presencia de timidina procedente del catabolismo del ADN, que antagoniza el efecto de la sulfonamida. La actividad de trimetoprim aumenta a pH alcalino. La asociación no evita el desarrollo de resistencia
Mecanismo de resistencia	La asociación no evita el desarrollo de resistencia, que suele deberse a cambios estructurales de la hidrofolato reductasa o a su sobreproducción, de origen cromosómico o plasmídico.
Espectro de actividad	<p>Gram positivos: Es activo frente a <i>S. aureus</i> y estafilococos coagulasa negativa incluyendo <i>S. saprophyticus</i>. Las cepas resistentes a meticilina pueden ser sensibles a cotrimoxazol. In vivo los estafilococos coagulasa-negativa pueden ser resistentes por la presencia de timidina en el foco infeccioso. Estreptococos del grupo A, estreptococos del grupo "milleri" y neumococos son sensibles. La tasa de resistencia en neumococos varía desde el 10 a más del 50%, según el área geográfica. La sensibilidad de <i>Enterococcus spp</i> in vitro es variable. Depende de la concentración de timidina en el medio. In vivo los enterococos deben considerarse resistentes, especialmente si la infección es grave. Los enterococos pueden utilizar el ácido folínico, la timina o la timidina exógenos. <i>Corynebacterium diphtheriae</i>, <i>Rhodococcus equi</i>, la mayoría de cepas de <i>Listeria</i> y algunas especies de <i>Nocardia</i> son sensibles. <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>, <i>Bacillus cereus</i>, <i>B. anthracis</i> y <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> son generalmente resistentes</p> <p>Gram negativos: Las Enterobacteriaceas (<i>E. coli</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus</i>, <i>Providencia</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Hafnia</i>, <i>Edwardsiella</i>, y <i>Serratia</i>) son sensibles a cotrimoxazol. Sin embargo, según el área geográfica, existen tasas de resistencia muy variables y especialmente elevadas frente a <i>E. coli</i>. <i>Moraxella</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>H. ducreyi</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Aeromonas</i>, <i>Plesiomonas</i>, <i>Vibrio</i>, <i>Pasteurella multocida</i> y <i>Brucella spp</i> son sensibles. <i>Neisseria</i>, <i>Bordetella pertussis</i> y <i>Bartonella</i>, son moderadamente sensibles.</p>



	<p><i>Legionella pneumophila</i> es sensible in vitro. <i>Campylobacter</i> y <i>Helicobacter</i> son resistentes. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y otras especies de <i>Pseudomonas</i>, son resistentes.</p> <p>Otros BGN no fermentadores como: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Burkholderia</i>, <i>Ochrobactrum</i>, <i>Ralstonia</i>, <i>Sphingomonas</i>, <i>Agrobacterium</i>, <i>Alcaligenes</i> y <i>Comamonas</i>, son a menudo sensibles.</p> <p>Anaerobios: En general son poco sensibles a cotrimoxazol</p>
	<p>Otros microorganismos: <i>Mycoplasma</i>, <i>Ureaplasma</i>, <i>Treponema</i>, <i>Leptospira</i> y <i>Rickettsia spp</i>, son resistentes. <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>C. pneumoniae</i> y <i>Tropheryma whipplei</i>, suelen ser sensibles. <i>Mycobacterium marinum</i>, <i>M. avium</i>, <i>M. fortuitum</i> y <i>M. scrofulaceum</i> pueden ser sensibles. <i>Toxoplasma</i> es sensible y <i>Plasmodium spp</i> lo son también in vitro. <i>Cyclospora cayetanensis</i> e <i>Isospora belli</i> son sensibles. <i>Pneumocystis jirovecii</i> es sensible.</p>
Parámetros farmacocinéticos	<p>Biodisponibilidad oral: 85-90% T1/2: 9 h * (en la IRG: 20-50 h) (sulfametoxazol). Fijación a proteínas: 70% Vd: 0.28-0.38 L/kg Metabolismo: Hepático 15-25%, por acetilación y glucuronoconjugación con formación de metabolitos inactivos. Excreción: Renal, 70% (FG y ST), inmodificado (30%) y el resto como metabolitos inactivos, concentración urinaria (pico) de 300mg/L con 800 mg oral; biliar concentración inferior a la sérica. El pH alcalino disminuye la excreción urinaria de trimetoprim y aumenta la de sulfametoxazol. La proporción final de trimetoprim y sulfametoxazol puede variar entre 1:1 en la orina ácida y 1:5 en la orina alcalina Difusión SNC: ABC en LCR 30-50% del ABC en suero. PK/PD: La eficacia clínica se relaciona con la Cmáx y el cociente ABCo-24 / CIM, el valor óptimo no se ha establecido</p>
Dosis	<p>VO o EV: 10-20 mg TMP por Kg/d en 2 dosis En caso de Hepatopatía con Child-Pugh A-B: sin cambios. Child-Pugh C: reducir la dosis o evitar su empleo. Evitar en embarazo si existe otra alternativa (principalmente el 1er y 3er trimestre). lactancia: puede emplearse. No administrar en prematuro, niños con hiperbilirrubinemia ni pacientes con déficit de G6PD En Nefropatía: TFG < 30 ml/minuto/1.73 mt2 necesita corrección de dosis</p>



	Revisar: Guía de dosis de Antimicrobianos en Insuficiencia Renal. Hospital Garrahan
Interacciones	<p>Cotrimoxazol puede aumentar el metabolismo de la ciclosporina A y reducir su concentración sérica. Puede potenciar la toxicidad de amantadina. La administración con otros fármacos antifólicos (metotrexate) puede aumentar la depresión medular. Puede disminuir el efecto de los anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos y mercaptopurina. La asociación con rifampicina, colistina o amikacina puede ser sinérgica.</p> <p>Cotrimoxazol es un inhibidor moderado de los CIP2C8 y CIP2C9. Puede aumentar la concentración sérica de: (CIP2C8) apalutamida, dabrafenib, enzalutamida, ozanimod, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, selexipag, tucatinib, velpatasvir. (CIP2C9) acenocumarol, celecoxib, diclofenaco, etravirina, flurbiprofeno, fiuvastatina, gliburida (glibenclamida), gliclazida, glimepirida, lesinurad, losartán, meloxicam, nateglinida, fenitoína, siponimod, tolbutamida, warfarina.</p>
Efectos secundarios	<p>La mayoría se deben a la sulfonamida. Probablemente son menos frecuentes que cuando ésta se emplea sola, porque la dosis de la asociación es menor. Meningitis aséptica. Los pacientes con SIDA presentan efectos adversos (en piel y médula ósea) con mayor frecuencia que el resto de población (la hipersensibilidad a cotrimoxazol en pacientes con SIDA se observa especialmente en los que tienen el fenotipo acetilador lento). Puede aparecer leucopenia, trombocitopenia, exantema y aumento de enzimas hepáticas y de creatinina, generalmente hacia el 7-14 día de tratamiento.</p> <p>Toxicidad hepática después de un periodo de latencia de varias semanas. Suele ir acompañada de eosinofilia, erupción cutánea y otras características de una reacción de hipersensibilidad, incluido el síndrome de DRESS. En la mayoría de los casos, la lesión hepática se autolimita. La hepatotoxicidad es atribuible al sulfametoxazol. Es más frecuente en pacientes con infección por el VIH. Asociación de trimetoprim/sulfametoxazol puede originar hiperpotasemia, a través del bloqueo de los canales de sodio del túbulo distal, sensibles a la amilorida (probablemente a la similitud estructural de trimetoprim con amilorida). La administración simultánea inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), los B-bloqueantes y la espironolactona, pueden agravar la hiperpotasemia</p> <p>Se han descrito casos de muerte súbita, probablemente relacionada con la hiperpotasemia. Si es necesario mantener el tratamiento con cotrimoxazol, la hiperpotasemia puede controlarse</p>



	<p>umentando la diuresis con la administración de fluidos EV, añadiendo un diurético de asa y alcalinizando la orina.</p> <p>Puede aumentar la concentración sérica de creatinina, porque compite con su secreción.</p>
--	---

DOXICICLINA	
Categoría AWaRe	Acceso
Mecanismo de acción	Doxiciclina se une de forma reversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano e impide la incorporación del ARNt al lugar A. El resultado es el bloqueo de la síntesis de proteínas. Además, inhibe los ribosomas mitocondriales (unión a la unidad 70S) de algunos protozoos. Tiene actividad bacteriostática tiempo-dependiente y efecto postantibiótico.
Mecanismo de resistencia	El desarrollo de resistencia obedece a la inducción o sobreexpresión de bombas de extracción y/o la producción de proteínas que protegen al ribosoma. Con menor frecuencia la resistencia se debe a mutaciones en la diana, degradación enzimática o disminución de permeabilidad.
Espectro de actividad	<p>Gram positivos: Es activa frente a más del 90% de aislados de estafilococos (incluyendo 80% de los Staphylococcus aureus resistentes a meticilina). Los enterococos suelen ser resistentes</p> <p>Gram negativos: Es activa frente a enterobacterales (excepto la mayoría de Proteus, Serratia, y un porcentaje importante de Klebsiella pneumoniae y Enterobacter). Vibrio spp, Haemophilus, Moraxella, N meningitidis, Aeromonas, Helicobacter, Campylobacter jejuni, C. fetus (excepto las cepas resistentes a ciprofloxacino). Brucella, Bartonella, Burkholderia, Erlichia y Anaplasma son sensibles</p> <p>Anaerobios: Es activa frente a fusobacterium, Prevotella, Peptostreptococcus y Clostridium spp</p>
	<p>Otros microorganismos: Mycoplasma pneumoniae y con menor frecuencia M hominis y ureoplasma urealyticum son sensibles. Chlamydia; Chlamydia, espiroquetas (Borrelia, Leptospira y T pallidum) son sensibles. Micobacterias de crecimiento rápido (M chelonae, M fortuitum) y M marinum son a menudo sensibles (mayor actividad que doxiciclina).</p>



Parámetros farmacocinéticos	Biodisponibilidad oral: >95% (absorción casi completa en el duodeno); la administración con comida o leche reduce la absorción en un 20% Actividad bacteriostática, tiempo-dependiente y ABC/CIM T1/2: 14 h (en la IRG: 12-18) Fijación a proteínas: 90%. El porcentaje de fármaco unido a proteínas disminuye, con el aumento de la concentración sérica Vd: 0.7 L/kg Metabolismo: Hepático escaso es sustrato del CIP3A4) Excreción: Renal 40% (FG) , biliar 35%, concentración en bilis >10 veces la sérica. Difusión a través de la pared del intestino delgado Difusión SNC: concentración en LCR 1 mg/L con 200 mg/día VO FC/FD: ABC ₂₄ /CIM > = 15-25.
Dosis	No se recomienda en menores de 8 años < 45 Kg: 2.2 mg/Kg/12 h VO > 45 Kg (igual que adulto): Dosis inicial 200 mg seguido 100 mg /12h VO o EV Insuficiencia renal sin cambios Insuficiencia hepática sin cambios
Interacciones	Barbitúricos, hidantoínas, carbamazepina, rifampicina, y el alcoholismo disminuyen la concentración sérica de doxiciclina por inducción del CIP3A\$. Doxiciclina puede aumentar la concentración sérica de ciclosporina y el efecto anticoagulante de los dicumarínicos. Hidroxicloroquina puede aumentar la eficacia de doxiciclina frente a la infección por Coxiella burnetti y Tropheryma whipplei por alcalinización del fagolisosoma y posible atrapamiento iónico. La administración con alimentos o fármacos que contienen cationes divalentes o trivalentes (antiácidos, sucralfato, didanosina, multivitaminas) puede disminuir la absorción de todas las tetraciclina (el efecto es menor para doxiciclina)
Efectos secundarios	Las cápsulas pueden originar una úlcera esofágica (dolor retroesternal y odinofagia), si quedan retenidas en el esófago. El daño probablemente se debe a la elevada acidez de la solución. El riesgo es menor, si el preparado se ingiere en bipedestación, con al menos 100 ml de líquido. Alteraciones gastrointestinales (náuseas, epigastralgia, diarreas, anorexia, glositis) con menor frecuencia que con el clorhidrato de tetraciclina. Fotosensibilidad y reacciones de sensibilidad cutánea. Candidiasis genital. En pacientes < 8 años de edad puede producir pigmentación de los dientes, por formación de complejos con el ortofosfato cálcico de la dentina que se oscurecen con la exposición a la luz solar (doxiciclina tiene menor avidez por el calcio que otras tetraciclinas). Hipertensión intracraneal benigna, por



	interferencia con el metabolismo del AMPc en las granulaciones aracnoideas
--	--

DAPTOMICINA	
Categoría AWaRe	Reserva
Mecanismo de acción	Es una molécula anfifílica. En presencia de Ca, se solubiliza formando micelas que se comportan como un péptido catiónico. A través de un radical lipofílico se inserta en la membrana citoplasmática. Las uniones de varias moléculas forman canales por los que la bacteria pierde potasio, la membrana se despolariza y se interrumpe la síntesis de ácidos nucleicos y probablemente, la síntesis de proteínas. El resultado es una actividad bactericida de rápida concentración dependiente y con efecto pos antibiótico. La actividad se mantiene, en menor grado, sobre población bacteriana en fase estacionaria.
Mecanismo de resistencia	El desarrollo de resistencia obedece a mutaciones que aumentan la carga eléctrica de la membrana citoplasmática. Las mutantes resistentes experimentan una re sensibilización a los beta-lactámicos (efecto balancin)
Espectro de actividad	Gram positivos: Activo frente a Staphylococcus spp (CIM90=0.5mg/L) incluyendo cepas resistentes a meticilina; neumococos, incluyendo resistentes a penicilina y estreptococos beta-hemolíticos (CIM90=0.25 mg/L), estreptococos del grupo viridans (CIM90=1 mg/L) y Enterococcus faecalis y E. faecium (CIM 90 de 4 y 8 mg/L respectivamente), incluyendo cepas resistentes a glucopeptidos. Activa frente a Leuconostoc, Listeria, Erysipelothrix, Abiotrophia, granulicatella, gemella, Rothia y Corynebacterium jeikeium y otras especies de Corynebacterium
	Gram negativos: Son resistentes (debido a su elevada masa molecular, daptomicina no puede atravesar la pared bacteriana de los BGN)
	Anaerobios: Activa frente a Clostridium spp y Peptostreptococcus
Parámetros farmacocinéticos	Actividad bactericida rápida concentración dependiente y con efecto post antibiótico T1/2: 8 a 9 h Fijación a proteínas: 92% Vd: 0.1 L/Kg Metabolismo: Escaso (no induce ni inhibe el citocromo P450) Excreción: renal, 78% (2/3 inmodificado)



	<p>Difusi3n SNC: concentraci3n en LCR <5% de la s3rica. : Eficacia cl3nica: ABC 0-24h/CIM>= 660-800. Una Cmin < 3.2 mg/L se ha relacionado con malos resultados cl3nicos. Umbral de toxicidad (miopat3a, elevaci3n de CK): Cmin > 24 mg/l.</p>
Dosis	<p>Insuficiencia renal: TFG > 30: sin cambios 2 a 11 aïos de edad: 8-10 mg/Kg/d3a (a esta edad el aclaramiento renal es superior al del adulto) >11 aïos de edad: 6-10 mg/Kg/d3a. Para el tratamiento de infecciones graves se emplean dosis de 8-12 mg/Kg/d3a). No se recomienda en menores de 1 aïo</p>
Interacciones	<p>No se han descrito interacciones significativas con otros f3rmacos. No se dispone de informaci3n sobre el empleo concomitante de warfarina. In vitro se ha observado sinergia con aminogluc3sidos, rifampicina, fosfomicina y algunos betalact3micos (cloxacilina, ampicilina, cefaloridina, ceftobiprol)</p>
Efectos secundarios	<p>Miopat3a t3xica (m3sculo esquel3tico) reversible al retirar el tratamiento. No afecta el miocardio ni el m3sculo liso. Con dosis de 6 a 8 mg/kg/d3a se produce aumento de CK en un 7-10% de pacientes. El aumento se observa hacia la segunda semana de tratamiento especialmente si la concentraci3n en el valle es >=25 mg/L (emplear daptomicina bajo vigilancia en pacientes con fallo renal avanzado). Evitar el empleo simult3neo de estatinas y fibratos. El f3rmaco debe retirarse en caso de mialgias con aumento de CK > 5 veces el valor normal, o en caso de aumento aislado de CK >10 veces el valor normal. Neumon3a eosin3fila , generalmente a partir de la segunda semana de tratamiento. Leucopenia en tratamiento prolongado. Aumento de transaminasas y bilirrubina</p>



TIGECICLINA	
Categoría AWaRe	Reserva
Mecanismo de acción	<p>Se une a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias (concretamente al ARNr 16S) y bloquea la unión del aminoacil ARNt al sitio aceptor (A) en el complejo ARNm-ribosoma. Tigeciclina tiene una afinidad por el lugar de unión al ribosoma, 5 veces superior a la de minociclina. Tigeciclina es activa frente a cepas que se han hecho resistentes a otras tetraciclinas (incluida la minociclina) por la presencia de proteínas que impiden la unión al ribosoma o por la existencia de bombas de eflujo. Tiene actividad bacteriostática, tiempo-dependiente y efecto postantibiótico</p>
Mecanismo de resistencia	<p>El desarrollo de resistencia se ha observado en particular en <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacter spp</i> y <i>Bacteroides fragilis</i>. Se produce por la aparición de mutaciones en las proteínas Tet (mutaciones en Tet (X), Tet (A), Tet (k), y/o Tet (M)) y/o por la sobreexpresión de bombas de eflujo codificadas por cromosomas (Bombas de tipo RND (resistencia-Nodulación-División) como AdeABC, AdeFGH, AdelJK, MexXY, AcrAB).</p>
Espectro de actividad	<p>Gram positivos: Es activa frente a <i>Staphylococcus spp</i> sensibles o no a meticilina (CIM₉₀ < 0,5 mg/L), <i>Enterococcus spp</i> resistentes o no a vancomicina (CIM₉₀ 0,25 mg/L), <i>S. pneumoniae</i> sensibles o no a penicilina y <i>Streptococcus spp</i> (CIM₉₀ = 0,12 mg/L). Activa frente a <i>Listeria</i> CIM90= 0,125 mg/L y <i>Corynebacterium</i> CIM90= 0,5 mg/L. La CIM frente a <i>Nocardia spp</i> es de 4 mg/L (actividad inferior a la de minociclina).</p> <p>Gram negativos: Es activa frente a Enterobacterales excepto <i>Proteus spp</i>, <i>Providencia</i> y <i>Morganella</i> y cerca del 50% de <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i> y <i>Serratia spp</i>. <i>Haemophilus</i>, <i>Moraxella</i>, <i>Neisseria</i>, <i>Brucella melitensis</i> y <i>Pasteurella multocida</i> son sensibles. <i>Legionella pneumophila</i> es moderadamente sensible. Entre los bacilos gramnegativos no fermentadores es activa frente a un buen número de <i>Acinetobacter</i> y <i>Stenotrophomonas spp</i> (CIM₉₀ 2 mg/L). <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Burkholderia cepacia</i> son resistentes.</p> <p>Anaerobios: Es activa frente a <i>Clostridium perfringens</i>, <i>C. difficile</i>, <i>Anaerococcus</i>, <i>Finexgoldia</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Actinomyces</i> y <i>Peptostreptococcus spp</i>. <i>Fusobacterium</i> y <i>Prevotella spp</i> y</p>



TIGECICLINA	
	<p>muchas cepas de Eikenella corrodens son sensibles. Bacteroides fragilis es a menudo resistente (CIM₉₀ 8 mg/L).</p>
	<p>Otros microorganismos: Es activa frente a Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae y M. hominis. Ureaplasma urealyticum es resistente. Borrelia burgdorferi, Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii y Orientia tsutsugamushi son sensibles, M. tuberculosis, y las micobacterias de crecimiento rápido (M. abscessus, M. chelonae, M. fortuitum) suelen ser sensibles (CIM <= 2 mg/L) Las micobacterias de crecimiento lento son resistentes. Acanthamoeba castellanii es sensible.</p>
Parámetros farmacocinéticos	<p>Actividad bacteriostática, tiempo-dependiente y ABC/CIM T1/2: 40 h (en la IRG: probablemente la misma). Fijación a proteínas: 71-89%. El porcentaje de fármaco unido a proteínas disminuye, con el aumento de la concentración sérica Vd: 7L/kg Metabolismo: Hepático (glucuronidación). Excreción: Renal 30% (5% como metabolitos glucuronoconjugados. y el resto inmodificado); biliar, 60% (5-20% en forma de metabolitos glucuronoconjugados y el resto inmodificado). Difusión SNC: ABC en LCR 15% del ABC en suero. Concentración intracelular: Concentración en el líquido de revestimiento alveolar y especialmente en los macrófagos alveolares superior a la concentración de fármaco libre en suero (concentración en el citoplasma celular >= 10 veces superior a la sérica). FC/FD: Eficacia clínica óptima si ABC₂₄/CIM > = 15-20. Para evitar la selección de mutantes resistentes ABC₂₄/CIM > =50.</p>
Dosis	<p>No se recomienda en menores de 8 años 8 a 11 años: 1,2-2 mg/kg/12h EV (máximo 50 mg/dosis) > 12 años: como en el adulto. (Dosis inicial de 100 mg seguida de 50 mg/12 h EV administrados en 30-60 min. Considerar el empleo de una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg/12 h en caso de infección grave o producida por microorganismos (Acinetobacter baumannii resistente a carbapenem) con CIM = 1 mg/L. Para la administración por vía EV: reconstituir con 5,3 mL de SF o SG 5% (concentración de 1 mg/mL), diluir la dosis en 100 mL de SF o SG5% y administrar en 30-60 min. Insuficiencia Renal sin cambios Insuficiencia hepática: Child-Pugh A-B: sin cambios. Child-Pugh C: 25 mg/12 h (dosis de mantenimiento). Dado que la mayor parte del fármaco se elimina por el hígado, es</p>



TIGECICLINA	
	aconsejable evitar su empleo en caso de insuficiencia hepática grave, hasta disponer de mayor información.
Interacciones	<p>Los inhibidores de la bomba de protones pueden antagonizar in vitro la actividad intrínseca de tigeciclina (antagonismo concentración dependiente). Sólo pantoprazol, con la dosis habitual, puede alcanzar una concentración sérica capaz de inhibir moderadamente la actividad de tigeciclina.</p> <p>Tigeciclina puede potenciar la actividad de claritromicina frente a M. avium.</p>
Efectos secundarios	<p>Náuseas y vómitos en un 20% de pacientes. No mejoran aumentando el tiempo de infusión. Diarrea, dolor abdominal, cefalea.</p> <p>Alteración leve o moderada de la función hepática (10%), aumento de transaminasas y de FA, patrón de colestasis. Pancreatitis. Posible disminución de la concentración plasmática de fibrinógeno y aumento del INR (riesgo de sangrado), cuando se emplean dosis altas y/o tratamientos prolongados. Tromboflebitis. Acidosis metabólica aguda asociada a disfunción mitocondrial. Pustulosis exantemática generalizada aguda. Síndrome de Steven-Johnson.</p>



VII. RESPONSABILIDADES (1)

Responsable	Responsabilidad
Unidad Funcional PROA	<ul style="list-style-type: none"> Dirige y evalúa los mecanismos establecidos de control y evaluación para el adecuado uso de ATM (Antimicrobianos) de reserva Realiza monitoreo del proceso de autorización de los ATM de reserva en coordinación con el médico evaluador Analiza la información en relación al uso de los ATM de reserva remitida por el servicio de Farmacia
Médico Evaluador (Médico asistente del Servicio de Infectología, INSN Breña).	<ul style="list-style-type: none"> El médico evaluador es responsable de la autorización del uso de ATM de vigilancia y reserva, y participa activamente en los procesos de evaluación de la utilización de ATM de reserva Responsable de verificar el llenado adecuado del Formato de Justificación de Uso de Antimicrobianos de Vigilancia y reserva
Servicio de Farmacia	<ul style="list-style-type: none"> Implementará el Sistema de Dispensación de Antimicrobianos de reserva autorizados por el médico evaluador Consolida las solicitudes de prescripción de ATM de reserva Garantiza el cumplimiento de las buenas prácticas de dispensación de los ATM de reserva Brinda seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes con ATM de reserva con la finalidad de prevenir y resolver problemas relacionados al medicamento Es responsable de la generación y manejo de información en relación al uso de los ATM de reserva debiendo remitir informe a la Unidad Funcional PROA
Comité Farmacoterapéutico	<ul style="list-style-type: none"> Recopila y valida todas las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos asociadas a los ATM de reserva
Servicio de Microbiología	<ul style="list-style-type: none"> Proveer información rápida y confiable, acerca de la susceptibilidad de los microorganismos para apoyar las decisiones clínicas, particularmente para ayudar a decidir terapia empírica, estar vigilantes en los brotes hospitalarios para evitar la diseminación de mecanismos de resistencia



VIII. ANEXOS

ANEXO 8.1: DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El/los elaborador(es), el/los revisor(es) y el/los Jefe(s) declaran no tener ningún conflicto de interés potencial con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de la Guía Técnica:(nombre de la guía técnica)

ELABORADO POR:

Jorge Luis Candela Herrera

Firma y Sello

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
M.C. JORGE LUIS CANDELA HERRERA
Infectología Pediátrica
Programa de Optimización de Antimicrobianos
C.M.P. 16293 R.N.E. 10622 / 26576

Fecha, hora y lugar:

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

REVISADO POR:

LIC. MARIA DEL CARMEN QUISPE MANCO
TECNOLOGO MEDICO
C.T.M.P. 2859

Firma y Sello:

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
SERVICIO DE FARMACIA
Q. F. MYRIAN B. ASTUCURI CHUCO
C.Q.F.P. 14593

Fecha, hora y lugar:

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DRA. LUISA VERÓNICA FARRÓNAY LIZA
Médico Asistente del Servicio de Infectología
CMP: 42634 / RNE: 26365

APROBADO POR:

Jefe de Departamento: Lucy Nancy Olivares Herrera

Jefe de Servicio:

Firmas y Sellos:

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
Dra. LUCY NANCY OLIVARES MARCOS
Directora Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención
Especializada en Medicina del Niño y del Adolescente
C.M.P. 19033 R.N.E. 011755 - 033870



ANEXO 8.2: INSUMOS, EQUIPOS BIOMÉDICOS Y/O MEDICAMENTOS UTILIZADOS:

Instrucción: detallar de manera ordenada en el cuadro las características de los medicamentos con D.C.I.(Denominación Común Internacional), concentración, forma farmacéutica, presentación y dosis.

N°	DCI	Concentración	Forma Farmacéutica	Presentación	Dosis
	Linezolid	600mg	Inyectable	Bolsa de solución para perfusión de 300 ml	<p>RN < 7 días y prematuros: 10 mg/kg 12h EV</p> <p>RN > 7 días hasta los 11 años edad: 10 mg/Kg/ 8 h EV o VO (máximo 600 mg por dosis)</p> <p>>= 12 años: 600 mg cada 12 h EV o VO</p>
	Tigeciclina	50mg	Liofilizado para solución Inyectable	Caja Vial x 1 unid.	<p>Niños 8-12 años: dosis inicial de 1,2-2 mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días (dosis máxima: 50 mg/12 h).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adolescentes de 12-18 años: 50 mg de tigeciclina cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días. • Niños <8 años: uso no recomendado.



					Dosis basadas en pequeños estudios; utilizar solo si no hay alternativa. Dosis de carga: 1,5-3 mg/kg, seguidos de 1-2 mg/kg cada 12 horas
	Daptomicina	300 mg 600 mg	Polvo para solución inyectable Polvo para solución inyectable	Caja Vial x 1 unid. Caja Vial x 1 unid.	2 a 11 años de edad: 8-10 mg/Kg/día (a esta edad el aclaramiento renal es superior al del adulto) >11 años de edad: 6-10 mg/Kg/día. Para el tratamiento de infecciones graves se emplean dosis de 8-12 mg/Kg/día). No se recomienda en menores de 1 año
	Trimetroprima/sulfametoxazol	80mg/400mg 160mg/800mg	Suspensión Tab		8 a 10 mg/kg Trimetroprima por día dividido en 2 dosis
	Doxiciclina	100mg	Tab		2.2 mg/kg/dosis cada 12 horas. Máx 100mg dosis



ANEXO 8.3: JUSTIFICACIÓN DE USO DE ANTIMICROBIANOS DE RESERVA



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO - BREÑA



FORMATO DE JUSTIFICACIÓN DE USO ANTIMICROBIANO DE VIGILANCIA Y RESERVA

SERVICIO SOLICITANTE		FECHA:		HORA:	
APELLIDO PATERNO		APELLIDO MATERNO		NOMBRES	
EDAD:		PESO:		TALLA:	
SEXO: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>				HC	
				CAMEA:	
MOTIVO DE USO DE ANTIMICROBIANO Tratamiento: <input type="checkbox"/> Profilaxis <input type="checkbox"/> Empírica <input type="checkbox"/> Confirmación microbiológica: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Inicio de tratamiento <input type="checkbox"/> Continuación de tratamiento <input type="checkbox"/> Resultado microbiológico <input type="checkbox"/> Rotación de antibióticos <input type="checkbox"/> Profilaxis antimicrobiana <input type="checkbox"/> Reacción adversa a medicamento <input type="checkbox"/> Desuso/rotación <input type="checkbox"/> Rotación a nivel oral					
COMORBILIDAD <input type="checkbox"/> Cardíaca <input type="checkbox"/> Broncopulmonar <input type="checkbox"/> Renal <input type="checkbox"/> Hepática <input type="checkbox"/> Neurológica <input type="checkbox"/> VIH/SIDA <input type="checkbox"/> Inmunocomprometido <input type="checkbox"/> Oncológico <input type="checkbox"/> Otros:					
Dispositivo Médico <input type="checkbox"/> VMI <input type="checkbox"/> CVC <input type="checkbox"/> CUP <input type="checkbox"/> Derivación SNC <input type="checkbox"/> Catéter peritoneal <input type="checkbox"/> Otros:					
DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN A TRATAR					
IAAS: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>					
Cultivo: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Fecha:..... Muestra: Sangre <input type="checkbox"/> Orina <input type="checkbox"/> Heces <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Otros:.....					
AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO: NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> En Proceso <input type="checkbox"/> Agente:.....					
FENOTIPO DE RESISTENCIA: BetaL <input type="checkbox"/> Meticilina <input type="checkbox"/> BLEE <input type="checkbox"/> AmpC <input type="checkbox"/> Carbapenemasa <input type="checkbox"/> Vancom <input type="checkbox"/> Otros:.....					

ANTIMICROBIANO:	Considerar edad, peso, SC, función renal y hepática, estado inmunológico, sitio de infección, severidad, comorbilidad, agente etiológico y patrón de susceptibilidad			
	DOSIS(mg/kg/día)	INTERVALO(horas)	VIA	DURACION (días)

Firma y Sello de Médico Solicitante

MEDICO EVALUADOR: JEFE DE SERVICIO <input type="checkbox"/>	MEDICO DE INFECTOLOGIA <input type="checkbox"/>
AUTORIZACION: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
OBSERVACIONES:	
Firma y sello de Médico Evaluador	



Médico evaluador	Médico Servicio de Infectología
Antimicrobianos de vigilancia o Reserva	Vancomicina
	Linezolid
	Daptomicina
	Tigeciclina



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

1. Ministerio de Salud. NTS N°184 -MINS/DIGEMID- 2022. Norma Técnica de Salud para la Implementación del Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos a Nivel Hospitalario. [Internet], [Última Actualización: 2022]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2878122/NTS%20N%C2%BA%20184-MINS/DIGEMID-2022.pdf>.
2. Freeman J, Morris A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): Microbiology and laboratory detection. [Internet]. UpToDate; [Última Actualización: 20 de Febrero 2023, Accedido Abril 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa-microbiology-and-laboratory-detection?search=Methicillin-resistant%20Staphylococcus%20aureus%20%28MRSA%29%3A%20Microbiology%20and%20laboratory%20detection&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
3. Daum R. Staphylococcus aureus. En Long SS, Prober CG, Fischer M, Kimberlin D. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases 6ed. United States. Elsevier Health Sciences; 2022
4. Kaplan S. Staphylococcus aureus in children: Overview of treatment of invasive infections. [Internet]. UpToDate; [Última Actualización 10 Enero de 2024, Accedido Abril 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/staphylococcus-aureus-in-children-overview-of-treatment-of-invasive-infections?search=Staphylococcus%20aureus%20in%20children%3A%20Overview%20of%20treatment%20of%20invasive%20infections.&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
5. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036. PMID: 32191793.
6. Avedissian SN, Rhodes NJ, Shaffer CL, Tran L, Bradley JS, Le J. Antimicrobial prescribing for treatment of serious infections caused by Staphylococcus aureus and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in pediatrics: an expert review. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021 Sep;19(9):1107-1116. doi: 10.1080/14787210.2021.1886923. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33554692.



7. Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care*. 2017 Aug 14;21(1):211. doi: 10.1186/s13054-017-1801-3. PMID: 28807042; PMCID: PMC5557425.
8. Mahjabeen F, Saha U, Mostafa MN, Siddique F, Ahsan E, Fathma S, Tasnim A, Rahman T, Faruq R, Sakibuzzaman M, Dilnaz F, Ashraf A. An Update on Treatment Options for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Bacteremia: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Nov 14;14(11):e31486. doi: 10.7759/cureus.31486. PMID: 36523711; PMCID: PMC9749567.
9. Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus therapy: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58 Suppl 1:S20-7. doi: 10.1093/cid/cit614. PMID: 24343828.
10. Holmes NE, Tong SY, Davis JS, van Hal SJ. Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: vancomycin and beyond. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):17-30. doi: 10.1055/s-0034-1397040. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25643268.
11. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, Alvarez-Rocha L, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. *Rev Esp Quimioter*. 2013 Jan;26 Suppl 1:1-84. Spanish. PMID: 23824510.
12. Organización Mundial de la Salud. Guías AwaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS para el uso de antibióticos. [Internet]. OMS; [2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375875/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02-spa.pdf?sequence=1>.
13. Soriano Viladomiu A, Mensa Pueyo J, López Suñé E, Zboromyrska Y, Llinares Mondejar P, Barberán López J. Guía de terapéutica antimicrobiana : 2022: Mensa Gatell. Barcelona: Editorial Antares; 2022.