

## Revisión

# Ácido fusídico

J.A. García-Rodríguez, N. Gutiérrez Zufiaurre y J.L. Muñoz Bellido

*Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca*

El ácido fusídico es un antimicrobiano miembro de la clase de los fusidanos que deriva del hongo *Fusidium coccineum*. Consiste en una molécula con estructura esteroidea, relacionada químicamente con antibióticos como el ácido helvólico y la cefalosporina P1 (1).

A pesar de que se han desarrollado numerosos derivados del ácido fusídico, únicamente la sal sódica (fucidina) muestra actividad antimicrobiana. Desde 1962, fecha en que se introdujo en la práctica clínica, su uso se ha centrado en el tratamiento de infecciones por grampositivos, especialmente infecciones estafilocócicas, debido a su buena actividad frente a estos microorganismos y a la ausencia de resistencia cruzada con otros antimicrobianos (meticilina, macrólidos, rifampicina) como consecuencia de su peculiar mecanismo de acción.

Estructuralmente, el ácido fusídico es un triterpenoide tetracíclico relacionado con la cefalosporina P<sub>1</sub>. Difiere de ella en la adición de varios grupos acetilo que aumentan la actividad antimicrobiana (Fig. 1). La presencia del doble enlace entre C17 y C20 y del grupo carboxilo próximo a C20 parece ser imprescindible para la actividad antimicrobiana (2). También está relacionado con otros grupos de antimicrobianos, incluyendo ácidos hevólicos y ácidos viridómicos. Diversos dermatófitos, como *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* y *Epidermophyton floccosum* (3), producen ácido fusídico o compuestos similares.

Desde el punto de vista estructural, posee propiedades comunes a moléculas tetracíclicas, como corticosteroides y sales biliares, sobre todo colato y taurocolato (1).

Pese a su similitud estructural con la cefalosporina P<sub>1</sub>, su mecanismo de acción es totalmente diferente, ya que se comporta como un inhibidor de la síntesis proteica, interfiriendo con el factor G de elongación implicado en la translocación (4, 5). Aunque el mecanismo no es bien conocido en su totalidad, parte de la acción del ácido fusídico consiste en unirse al complejo formado por el factor de elongación proteica G y complejos de fosfato inorgánico, inhibiendo la función GTPasa de dicho factor. De este modo se inhibe la hidrólisis del GTP, y como consecuencia se impide la translocación (6) y se bloquea la elongación de la cadena polipeptídica en formación (2).

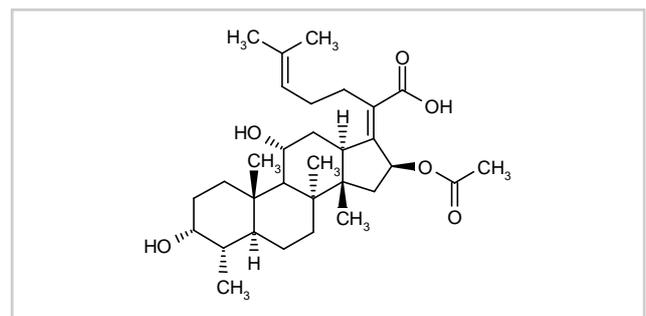


Figura 1. Estructura química del ácido fusídico.

**Tabla 1. Actividad *in vitro* del ácido fusídico (10-36).**

Microorganismo	Intervalo CMI <sub>90</sub> (mg/l)*
<b>Grampositivos</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina	0,06-0,12
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	0,06-4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,01-0,2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2-4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4-16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4-16
<i>Enterococcus faecalis</i>	4-25
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,04-12
<i>Clostridium tetani</i>	0,01
<i>Clostridium difficile</i>	0,25-2
<i>Listeria monocytogenes</i>	4
<i>Nocardia asteroides</i>	1-8
<b>Gramnegativos</b>	
<i>Enterobacteriaceae</i>	>100
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,01-0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,25-2
<i>Legionella pneumophila</i>	0,5
<i>Bordetella pertussis</i>	0,03-0,5
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5-16
<i>Fusobacterium</i> spp.	>0,25->128
<b>Micobacterias</b>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4-64
<i>Mycobacterium kansasii</i>	2-64
<i>Mycobacterium avium</i>	1->128
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	16->128

\*Intervalos de CMI<sub>90</sub> obtenidos de varios estudios.

Aunque se considera un antibiótico básicamente bacteriostático, se ha observado que a altas concentraciones puede comportarse como bactericida, sobre todo en *Staphylococcus aureus*, al inhibir la unión del aminoacil-RNA al ribosoma (7). No obstante, este comportamiento depende también de otros factores, como el inóculo y la sensibilidad de la cepa (1, 8).

El ácido fusídico presenta buena actividad frente a estafilococos, incluyendo cepas resistentes a meticilina, *Neisseria* spp., *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium* spp. y microorganismos grampositivos anaerobios (*Clostridium* spp.), y tiene una actividad moderada frente a estreptococos, enterococos y anaerobios gramnegativos. No es activo frente a nocardias y micobacterias (Tabla 1).

Los puntos de corte establecidos por el NCCLS para este antimicrobiano son de  $\leq 0,25$  mg/l para la categoría de sensibles, 0,5-1 mg/l para los intermedios y  $\geq 2$  mg/l para los resistentes (9).

El ácido fusídico muestra una alta actividad, de manera específica, frente a *S. aureus*. La CMI<sub>90</sub> de la mayoría de los estudios se encuentra entre 0,06 y 0,12 mg/l (10-15), incluyendo cepas productoras de betalactamasas. Aunque no se ha descrito resistencia cruzada con la meticilina, los aislamientos resistentes al ácido fusídico son más frecuentes entre aquellos *S. aureus* resistentes a la meticilina, del mismo modo que ocurre con otros antimicrobianos como las fluoroquinolonas. Presenta buena actividad frente a estafilococos coagulasa negativos (10, 11, 15-19), aunque algunas especies se muestran más resistentes (*Staphylococcus saprophyticus*), y corinebacterias incluyendo *Corynebacterium diphtheriae* (20).

Como se ha comentado anteriormente, el ácido fusídico muestra una actividad discreta frente a estreptococos y enterococos (CMI<sub>90</sub> para *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* entre 4 y 16 mg/l) (13, 17, 18, 21-25), y no existe resistencia cruzada con otros antimicrobianos, incluidas las penicilinas (25).

Respecto a los microorganismos gramnegativos, es activo frente a *Neisseria gonorrhoeae* (CMI 0,03-1 mg/l) (13, 26, 27), *Neisseria meningitidis* (CMI 0,01-0,5 mg/l) (27) y *Moraxella catarrhalis* (13). La mayor parte de los bacilos gramnegativos aerobios y facultativos son resistentes (10), aunque se han comunicado éxitos terapéuticos en el tratamiento de legionelosis (28).

Tanto los cocos como los bacilos grampositivos anaerobios son sensibles (29-33), excepto *Actinomyces israelii* (34). No obstante, frente a los bacilos gramnegativos su actividad es variable, con CMI<sub>90</sub> entre 0,5 y 16 mg/l para la mayor parte de las especies de *Bacteroides* (20).

Aunque muestra escasa actividad frente a *Nocardia* spp. y *Mycobacterium tuberculosis* (35, 36), el ácido fusídico podría ser útil en el tratamiento de infecciones causadas por cepas multirresistentes.

Finalmente, según algunos estudios, tiene actividad frente a *Plasmodium* spp. (37), *Giardia* spp. (38, 39) *Mycoplasma* spp. (40) y *Coxiella burnetii* (41).

La resistencia al ácido fusídico puede desarrollarse por varios mecanismos. El primero y más frecuente, sobre todo en *S. aureus*, es la alteración del factor de elongación, que fue descrita por primera vez mediante estudios de selección de resistencias (42). El factor de elongación G es codificado por un gen cromosómico: *fusA*. La presencia de mutaciones en dicho gen, fundamentalmente en la región situada entre los residuos 451 y 464 (particularmente el residuo de histidina en posición 457) (43), da lugar a una disminución de la actividad del ácido fusídico (44). También se ha descrito resistencia por adquisición plasmídica del gen *fusB* (43, 45).

El segundo mecanismo es de naturaleza plasmídica y fue descrito en cepas de *S. aureus*. La resistencia se produce por disminución de la permeabilidad debido a alteraciones en la pared celular y la membrana plasmática (46, 47).

En la mayoría de las cepas de *S. aureus* resistentes al ácido fusídico, esta resistencia está condicionada por plásmidos y suele aparecer en aislamientos resistentes a otros antimicrobianos (48, 49).

La resistencia por enzimas que inactivan al ácido fusídico se describió inicialmente en gramnegativos como *Escherichia coli* (50, 51). Se debe a la presencia de una cloranfenicol-acetiltransferasa (CAT) tipo I de adquisición plasmídica, la cual se une a los fusidanos y los inactiva. Por el contrario, la CAT II y la CAT III carecen de esta actividad. No obstante, aunque esta enzima se ha detectado en aislamientos de *S. aureus*, tales cepas se muestran sensibles al ácido fusídico. También se ha detectado en *Streptomyces* spp. una esterasa que desacetila al ácido fusídico en el carbono 16 (52).

Por último, aunque no ha sido demostrado, es posible que en la resistencia a este antimicrobiano estén implicadas bombas de expulsión de fármacos que producen multiresistencia (53).

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA

El número de estudios sobre la prevalencia de microorganismos resistentes al ácido fusídico es bastante limitado. Además, la mayoría de ellos hacen referencia a la resistencia en *S. aureus*, y han sido publicados fundamentalmente en las décadas de 1960 y 1970 (53). En general, se puede afirmar que la resistencia a este antimicrobiano es baja (53, 54), aunque es mayor en determinadas áreas hospitalarias (UCI, unidades de quemados y dermatología) (53).

A pesar de que no existe resistencia cruzada entre el ácido fusídico y la meticilina, se ha observado un mayor porcentaje de aislamientos resistentes en las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina. Así, mientras que la resistencia al ácido fusídico en las cepas sensibles a la meticilina se encuentra entre un 1% y un 6% (16, 55, 56), en las cepas resistentes está en torno al 2% a 12% (10, 57-61). No obstante, se encuentran diferencias significativas entre los países, probablemente debido al uso más generalizado de este antimicrobiano en algunos de ellos. Actualmente esta afirmación está en controversia y se requieren más estudios para confirmar la relación entre el uso de ácido fusídico y el aumento de las cepas resistentes.

Recientemente se ha observado un aumento de las cepas resistentes al ácido fusídico en *S. aureus* sensibles a la meticilina, de un 6% en 1998 al 11,5% en 2001 (62), con

cifras de hasta el 17,3% en Gran Bretaña (63), y de un 9,7% a un 23,4% en cepas resistentes a la meticilina en los Países Bajos (64).

La prevalencia de resistencia en otros microorganismos es baja, aunque existen variaciones geográficas. Se recogen cifras de un 3% a 10% de estafilococos coagulasa negativos resistentes al ácido fusídico en Dinamarca, Canadá y Francia (65-67), de un 20% en los países bálticos (68, 69) y de un 30% en Gran Bretaña (70).

Los datos de resistencia al ácido fusídico en España son muy escasos. Según un estudio multicéntrico realizado en el año 2000 (71), las cifras de resistencia en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina se encuentran en torno a un 5%.

Con respecto a la posibilidad de que el aumento en el número de aislamientos resistentes observado en los últimos años se deba a una mayor utilización de este antimicrobiano, existen discrepancias según los distintos autores. Es bien conocido que el uso tópico de antibióticos actúa como un potente selector de resistencias, pero en este caso la evidencia es escasa. Algunos estudios no controlados afirman que el uso tópico en la erradicación de *S. aureus* o en el tratamiento de infecciones cutáneas y quemaduras favorece el aumento de cepas resistentes (72-74), afirmación apoyada por el hecho de que en ausencia de presión selectiva la frecuencia de aislamientos clínicos resistentes es baja (75). Sin embargo, otros estudios no encuentran diferencias significativas en las cifras de resistencia en relación al uso (76, 77), incluyendo un estudio controlado (78). Además, estudios publicados recientemente señalan que la frecuencia de selección *in vitro* de cepas resistentes es prácticamente indetectable o muy baja (79), apoyando la hipótesis de que este aumento de cepas resistentes pueda deberse, más que a la presión selectiva por el uso del antimicrobiano, a la diseminación clonal de cepas resistentes de *S. aureus* (53, 80, 81).

Según Shanson (82), el riesgo de aparición de resistencias sería escaso en el tratamiento de corta duración, incluso por vía tópica; sin embargo, la aparición de resistencias es mucho más frecuente en tratamientos largos. Con respecto al empleo del ácido fusídico por vía sistémica, parece ser que la selección de cepas resistentes es más frecuente si se administra en monoterapia que en tratamiento combinado (penicilinas, tetraciclina, macrólidos) (74, 83-85), sobre todo cuando el inóculo inicial es elevado (86). Con el tratamiento combinado, el riesgo de aparición de resistencias descendería de más de un 5% a menos de un 1% (53).

Así pues, son necesarios estudios más consistentes para poder establecer una relación entre el empleo de ácido fusídico, fundamentalmente por vía tópica, y la selección o el

aumento de cepas resistentes (87), aunque es posible que el empleo en terapia combinada con otro antibiótico evite la selección de resistencias (88).

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

El ácido fusídico es un ácido débil, ionizable en plasma y soluble en agua como sal sódica. Se absorbe bien por vía oral. Su unión a las proteínas es muy elevada (91% a 98%), lo que hace que aumente la bilirrubina directa libre. Debido a esto, su administración en enfermos con colestasis debe ser controlada, pero no está contraindicada. Se metaboliza prácticamente en su totalidad en el hígado, por lo cual su concentración en bilis, heces y orina es baja. Se puede administrar en caso de insuficiencia renal debido a su lenta depuración, pero tiende a acumularse tras dosis repetidas. Su vida media es de aproximadamente dos horas, y alcanza concentraciones de 1 mg/l durante 12 horas (Tabla 2).

No obstante, estos parámetros son muy variables en función de las características individuales de los pacientes, sobre todo si presentan determinadas enfermedades de base, como afecciones crónicas, insuficiencia hepática o colestasis (78, 89-91).

Se distribuye ampliamente por tejidos como hueso (16% a 24% con respecto a las concentraciones en sangre) (92-94), próstata, tejido celular subcutáneo, riñón, corazón, líquido sinovial (28% a 78%) (95, 96), secreción bronquial y humores acuoso y vítreo, con valores terapéuticos durante más de 24 horas en estos últimos. Es importante destacar que penetra bien en colecciones purulentas, abscesos (97), quemaduras (98) y piel, aumentando la concentración en caso de seborrea y papilomas.

Finalmente, cabe destacar su lenta acción bactericida frente a *S. aureus* (1, 8), así como el efecto postantibiótico

**Tabla 2. Características farmacológicas del ácido fusídico (78, 89-100).**

Parámetros	
Dosis (mg)	500
Biodisponibilidad oral (%)	91
C <sub>max</sub> (mg/l)	26,2 v.o./35,8 i.v.
T <sub>max</sub> (h)	2-3
Concentración en macrófagos (mg/l, 8 h)	12 v.o./16 i.v.
ABC (mg/h/l)	173-315
t <sub>1/2</sub> (h)	2
V <sub>d</sub> (l/kg)	0,42-0,52
EPA (h)	2-3 ( <i>S. aureus</i> )
Unión a proteínas (%)	91-98
C <sub>i</sub> (ml/min)	20-40

(2 a 3 horas) frente a este microorganismo y otros estafilococos (99), pero no frente a *Enterococcus faecalis* (100).

En la actualidad se encuentran disponibles formulaciones orales (comprimidos 250 mg) como sal sódica y tópica (crema, pomada) (Tabla 3).

## EFFECTOS ADVERSOS

A pesar del número limitado de estudios, se puede afirmar que el ácido fusídico es un fármaco bien tolerado, con escasos efectos secundarios graves. Dada su metabolización hepática, su elevada unión a la albúmina y la interacción con el transporte de sales biliares (101), el efecto secundario más característico es el aumento de la bilirrubinemia directa, sobre todo en las primeras 24 horas tras su administración intravenosa (48% frente al 13% por vía oral) (102, 103). En la mayoría de los casos estos efectos suelen ser transitorios y no es necesario suspender el tratamiento;

**Tabla 3. Formulaciones farmacéuticas disponibles del ácido fusídico.**

Formulación	Vía de administración	Dosis
Hemihidrato	Oral (suspensión)*	0-1 año: 0,3 ml/kg/8 h 1-5 años: 5 ml/8 h 6-12 años: 10 ml/8 h Adultos: 15 ml/8 h
Fusidato sódico	Oral (tabletas)	500 mg/8 h
Fusidato sódico	Intravenosa*	>50 kg de peso: 500 mg/8 h <50 kg de peso: 7 mg/kg/8 h
Ácido fusídico	Oftálmica (gotas viscosas 1%)	Cada 12 h
Ácido fusídico	Tópica (crema 2%)	Cada 12 h
Fusidato sódico	Tópica (pomada 2%)	Cada 12 h
Fusidato sódico	Tópica (gel 2%)*	Cada 12 h

\*No comercializados en España.

sin embargo, debe ser administrado con cautela en los recién nacidos, sobre todo si son prematuros o ictericos (104), y en caso de colestasis (aumento del fusidato libre, con una elevación del volumen de distribución).

En cuanto a la toxicidad hematológica, se han descrito casos de neutropenia grave (105, 106), pero reversible, habitualmente después de tratamientos largos, debido al efecto tóxico sobre los megacariocitos y las células madre.

Se han descrito alteraciones dermatológicas, sobre todo con el uso tópico, si bien es posible que estén implicadas otras moléculas que componen la preparación tópica. Lo más frecuente es la aparición de prurito, reacciones exantémicas y sequedad de la piel. Puede producir dermatitis de contacto (107-109) y excepcionalmente erupción generalizada (110) y acantosis *nigricans*. En ocasiones produce tromboflebitis tras su administración intravenosa (111), por lo cual se debe administrar lentamente (112).

Puede producir alteraciones renales (necrosis tubular), posiblemente debido a la hiperbilirrubinemia y el aumento de sales biliares (113).

## INDICACIONES CLÍNICAS

Aunque no constituye tratamiento de primera elección para ningún tipo de infección, y pese a no existir estudios controlados ni aleatorizados sobre su eficacia, la experiencia clínica muestra la eficacia terapéutica del ácido fusídico en diversos tipos de infecciones, sobre todo en aquellas en que suele estar implicado *S. aureus*.

### Infecciones de piel y tejidos blandos

Se ha empleado por vía sistémica a dosis de 250 a 500 mg/12 horas para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, tanto primarias como secundarias a cirugía, ya que alcanza concentraciones muy superiores a las CMI de *S. aureus* y *S. pyogenes*, principales microorganismos implicados en la etiología de estas infecciones. Cabe recordar que la formulación parenteral no está disponible en este momento en España.

Los porcentajes de curación o mejora se encuentran entre el 90% y el 99% en el caso de infecciones producidas por *S. aureus*, aunque se han descrito fracasos en infecciones por *S. pyogenes* si se emplea a dosis bajas (114-116).

Los estudios comparativos entre el ácido fusídico tópico y otros antimicrobianos tópicos muestran que su eficacia en infecciones de heridas, impétigo y foliculitis es similar a la de la mupirocina (117-120) y el peróxido de hidrógeno (121), y ligeramente inferior a la asociación trimetoprima-polimixina (122). Varios estudios aleatorizados de-

muestran una eficacia similar a la de la eritromicina en caso de eritrasma (123, 124), y a la de la doxiciclina oral, la minociclina oral y la clindamicina tópica en el acné (125, 126). Se ha utilizado también combinado con cloxacilina o flucloxacilina, con buenos resultados, en el tratamiento de abscesos (127, 128).

Finalmente, los estudios revisados muestran una eficacia similar de cotrimoxazol oral más ácido fusídico o mupirocina en la erradicación del estado de portador de *S. aureus* resistente a meticilina (129).

### Osteomielitis y artritis

El hecho de que el agente etiológico más frecuente implicado en la osteomielitis y la artritis sea *S. aureus*, y de que el ácido fusídico alcance altas concentraciones en el tejido vascular y avascular del hueso, hacen que dicho antimicrobiano pueda emplearse en el tratamiento de este tipo de infecciones.

Sin embargo, los resultados de eficacia de los estudios revisados deben ser interpretados con precaución, debido a la existencia de varios inconvenientes:

- Existen pocos ensayos clínicos sobre la eficacia del ácido fusídico en monoterapia, ya que lo más frecuente ha sido su uso combinado con penicilinas, cloxacilina, cotrimoxazol, macrólidos o cirugía.
- La mayoría de ellos carecen de un diseño adecuado (aleatorización, grupo control).
- Los estudios revisados recogen un grupo muy heterogéneo de pacientes debido a la naturaleza variable de la infección y su tratamiento quirúrgico.
- No queda bien definida la implicación en la etiología de la infección de estafilococos coagulasa negativos, ni los criterios de curación y erradicación microbiológica.
- Los periodos de seguimiento son muy variables de unos estudios a otros.
- Muchos casos requirieron cirugía y, sin embargo, son incluidos como resultados de eficacia.

No obstante, tanto en la osteomielitis aguda (130-133) como en la artritis séptica (134-138) parece que los índices de respuesta al ácido fusídico en asociación con otros antimicrobianos son comparables a los de los tratamientos más habituales (flucloxacilina, cefalotina, vancomicina, eritromicina, penicilina).

En el caso de infecciones crónicas (132, 139-142) o infecciones relacionadas con prótesis articulares (143-145), los índices de curación son muy variables y no permiten concluir su eficacia, dada la heterogeneidad de los estudios

(localización de la infección, duración de los síntomas, extensión de la necrosis, ausencia de definición de éxito y fracaso terapéutico).

Finalmente, es posible que en un futuro se emplee este antimicrobiano de forma local en cirugía traumatológica, dada su estabilidad al calor, ausencia de efectos adversos en la osteogénesis y elevada concentración durante largos periodos (146-149).

### Sepsis y endocarditis

Dado que los estudios revisados se basan exclusivamente en la experiencia clínica, los resultados no pueden ser extrapolados. Si bien el tratamiento combinado con ácido fusídico intravenoso y penicilina (150, 151), flucloxacilina (152), tetraciclinas (153) o vancomicina (154, 155), en caso de bacteriemias y endocarditis por *S. aureus*, muestra unos índices de mortalidad similares a los de otros tratamientos o menores (156, 157), puede desempeñar un papel importante en la prevención de recaídas, convirtiéndose por tanto en fármaco de segunda elección (158).

Finalmente, aunque existen pocos datos sobre su eficacia en bacteriemias y endocarditis por otros microorganismos (estafilococos coagulasa negativos, corinebacterias, enterococos), la escasa experiencia clínica refleja unos resultados aceptables (153, 159, 160), aunque siempre en tratamiento combinado. De cualquier forma, en el momento actual este antimicrobiano no está recomendado como tratamiento inicial en infecciones graves, aunque podría emplearse en terapia oral de continuación, pasada la fase aguda, reservándose sobre todo en infecciones por *S. aureus* resistente a la metilicina.

### Otras indicaciones

Considerando su actividad *in vitro*, el ácido fusídico se ha empleado con diferentes resultados en:

- Colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, con resultados similares a los de la vancomicina (161).
- Conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis y profilaxis en cirugía oftálmica, con resultados similares a los del cloranfenicol en infecciones por *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (162-164).
- Infecciones respiratorias por *S. aureus* en fibrosis quística (165, 166).
- Profilaxis en neurocirugía (167).
- Neumonías (168, 169).

- Diálisis peritoneal ambulatoria, donde parece que disminuye la colonización por estafilococos (170).

### Uso no antibiótico

Debido a la estructura esteroidea de este antimicrobiano, se ha estudiado su uso como inmunomodulador, puesto que inhibe la secreción de interleucina 1, interleucina 2 e interferón gamma (171). Asimismo, se ha analizado su eficacia en diversos cuadros con componente inmunitario, como la enfermedad de Crohn, la psoriasis (172), la enfermedad de Behçet (173), la uveítis (174), la esclerodermia (175) y el sida, aunque por el momento las pruebas indican que dicho efecto es bastante escaso.

En conclusión, se puede afirmar que la buena actividad *in vitro* del ácido fusídico frente a microorganismos gram-positivos permite su uso en infecciones por este tipo de patógenos, y en especial por *S. aureus* resistente a la metilicina, sobre todo en tratamientos combinados. Sus características farmacológicas desaconsejan su empleo en monoterapia (176-179), en infecciones graves por *S. aureus* y en la erradicación del estado de portador (180, 181).

---

**Correspondencia:** Prof. J.A. García-Rodríguez, Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca, Pº San Vicente 108, 37007 Salamanca. e-mail: jagarro@usal.es

---

### BIBLIOGRAFÍA

1. Godtfredsen, W., Roholt, K., Tybring, L. *Fusidin. A new orally active antibiotic*. Lancet 1962; i: 928-931.
2. von Daehne, W., Godtfredsen, W.O., Rasmussen P.R. *Structure-activity relationships in fusidic acid-type antibiotics*. Adv Appl Microbiol 1979; 25: 95-146.
3. Perry, M.J., Hendricks-Gittins, A., Stacey, L.M., Adlard, M.W., Noble, W.C. *Fusidane antibiotics produced by dermatophytes*. J Antibiot 1983; 36: 1659-1663.
4. Harvey, C.L., Knights, S.G., Sih, C.J. *On the mode of action of fusidic acid*. Biochem 1966; 5: 3320.
5. Tanaka, N., Kinoshita, T., Masukawa, H. *Mechanism of protein synthesis inhibition by fusidic acid and related antibiotics*. Biochem Biophys Res Commun 1968; 15: 278-283.
6. Mazumder, R. *Sites of action of fusidic acid in eukaryotes; inhibition by fusidic acid of a ribosome-independent GTPase from Artemia salina embryos*. Eur J Biochem 1975; 58: 549-554.
7. Otaka, T., Kaji, A. *Evidence that fusidic acid inhibits the binding of aminoacyl-tRNA to the donor as well as the acceptor site of the ribosomes*. Eur J Biochem 1973; 38: 46-53.
8. Reynaud, A.K., Espaze, E.P., Coste-Burel, M., Richet, H. *In vitro kinetics of the activity of fusidic acid and fluoroquinolone combinations against staphylococci according to methicillin-resistance phenotype: Implications for the treatment of osteoarticular infections*. Path Biol 1992; 40: 466-470.

9. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 6th ed. Approved Standards. NCCLS Document M2-A6. Wayne, Pennsylvania, USA 1997.
10. Verbist, L. *The antimicrobial activity of fusidic acid*. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. B): 1-5.
11. Huebner, J., Kropec, A., Engels, I., Daschner, F. *In vitro susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and slime-producing and non-slime-producing coagulase-negative staphylococci to fusidic acid*. Chemotherapy 1992; 38: 206-210.
12. Coutant, C., Olden, D., Bell, J., Turnidge, J.D. *Disk diffusion interpretive criteria for fusidic acid susceptibility testing of staphylococci by the NCCLS method*. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 25: 9-13.
13. Barber, M., Waterworth, P.M. *Antibacterial activity in vitro of fucidin*. Lancet 1962; i: 931-932.
14. Taylor, G., Bloor, K. *Antistaphylococcal activity of fucidin*. Lancet 1962; i: 935-937.
15. Maple, P.A.C., Hamilton-Miller, J.M.T., Brunfitt, W. *World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Lancet 1989; i: 537-540.
16. Toma, E., Barriault, D. *Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for Gram-positive cocci*. J Clin Microbiol 1995; 33: 1712-1715.
17. Barry, A.L., Thornsberry, C., Jones, R.N. *Evaluation of teicoplanin and vancomycin disk susceptibility tests*. J Clin Microbiol 1986; 23: 100-103.
18. Barry, A.L., Jones, R.N. *In vitro activity of ciprofloxacin against Gram-positive cocci*. Am J Med 1987; 82 (Suppl. 4): 27-32.
19. Shibl, A.M., Ishag, A.H., Durgham, S.M. *Antistaphylococcal activity of teicoplanin in Riyadh; Saudi Arabia*. APMIS 1988; 96 (Suppl. 3): 68-70.
20. Collignon, P., Turnidge, J. *Fusidic acid in vitro activity*. Int J Antimicrob Agents 1999; 12 (Suppl. 2): S45-S58.
21. Jones, R.N., Barry, A.L. *Antimicrobial activity of coumestrol and recommendations for disk diffusion tests with 5 and 15 µg disks*. Diagn Microbiol Infect Dis 1987; 7: 77-82.
22. Hart, A.P., McColl, K., Thomas, C., Orr, N.A. *Performance profiles of topical antimicrobials in vitro*. J Appl Bacteriol 1989; 67: 317-327.
23. Jeljaszewicz, J., Stochmal, I., Switalski, L.M., Pulverer, G. *Susceptibility of viridans streptococci to 27 antimicrobial agents*. Zbl Bakt Hyg I Abt Orig A 1976; 236: 235-244.
24. Jeljaszewicz, J., Stochmal, I., Pulverer, G. *Susceptibility of Streptococcus faecalis to 32 antimicrobial agents: Comparison of patterns in Poland and Federal Republic of Germany*. Zbl Bakt Hyg I Abt Orig A 1976; 235: 386-398.
25. Freeman, C., Robinson, A., Cooper, B., Mazens-Sullivan, M., Quintiliani, R., Nightingale, C. *In vitro antimicrobial susceptibility of glycopeptide-resistant enterococci*. Diagn Microbiol Infect Dis 1995; 21: 47-50.
26. Reyn, A., Benzon, M.W. *A study of the relationships between the sensitivities of Neisseria gonorrhoeae to sodium penicillin G; four semi-synthetic penicillins; spiramycin; and fusidic acid*. Br J Vener Dis 1968; 44: 1450-1450.
27. Miles, R.S., Moyes, A. *Comparison of susceptibility of Neisseria meningitidis to sodium sulphadiazine and sodium fusidate in vitro*. J Clin Pathol 1978; 31: 355-358.
28. Friis-Moller, A., Rechnitzer, C., Nielsen, L., Madsen, S. *Treatment of Legionella lung abscess with erythromycin and fusidic acid*. Eur J Clin Microbiol 1985; 4: 513-515.
29. Steinkraus, G.E., McCarthy, L.R. *In vitro activity of sodium fusidate against anaerobic bacteria*. Antimicrob Agents Chemother 1979; 16: 120-122.
30. Sims, W. *Use of fusidic acid for differentiating homofermentative from heterofermentative lactobacilli*. J Dent Res 1968; 47: 105-107.
31. Canzi, A.M., Weber, P., Boussougant, Y. *Activity of fusidic acid on strictly anaerobic bacteria*. Pathol Biol (Paris) 1987; 35: 577-580.
32. Aronsson, B., Mölby, R., Nord, C.E. *Diagnosis and epidemiology of Clostridium difficile enterocolitis in Sweden*. J Antimicrob Chemother 1984; 14 (Suppl. D): 85-95.
33. Nord, C.E., Lindmark, A., Persson, I. *Susceptibility of Clostridium difficile to LY146032*. Eur J Clin Microbiol 1987; 6: 189.
34. Spiekermann, C. *In vitro sensitivity of Actinomyces israelii, Actinobacillus actinomycetemcomitans and Bacteroides melaninogenicus to cephalothin, cephaloridine, gentamicin, fusidic acid and licomycin*. Int Z Klin Pharmakol Ther Toxikol 1970; 3: 318-320.
35. Hoffner, S.E., Olsson-Liljequist, B., Rydgard, K.J., Svenson, S.B., Kallenius, G. *Susceptibility of mycobacteria to fusidic acid*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 294-297.
36. Goodfellow, M., Orchard, V.A. *Antibiotic sensitivity of some nocardioform bacteria and its value as a criterion for taxonomy*. J Gen Microbiol 1974; 83: 375-387.
37. Black, F.T., Wildfang, I.L., Borgbjerg, K. *Activity of fusidic acid against Plasmodium falciparum in vitro*. Lancet 1985; i: 578-579.
38. Farthing, M.J., Inge, P.M. *Antigiardial activity of the bile salt-like antibiotic sodium fusidate*. J Antimicrob Chemother 1986; 17: 165-171.
39. Inge, P.M., Farthing, M.J. *A radiometric assay for anti-giardial drugs*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987; 81: 345-347.
40. Redmann, U. *Effect of several water-soluble steroids on the growth of Mycoplasma gallisepticum*. Ann Inst Pasteur (Paris) 1968; 114: 313-315.
41. Torres, H., Raoult, D. *In vitro activities of ceftriaxone and fusidic acid against 13 isolates of Coxiella burnetii, determined using the shell vial assay*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 491-494.
42. Chopra, I. *Mechanisms of resistance to fusidic acid in Staphylococcus aureus*. J Gen Microbiol 1976; 96: 229-238.
43. O'Neil, A.J., Bostock, J.M., Morais Moita, A., Chopra, I. *Antimicrobial activity and mechanisms of resistance to cephalosporin P1, an antibiotic related to fusidic acid*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 839-848.
44. Beiser, S., Ludwig, A., Brade, V., Wichelhaus, T.A. *Molecular analysis of fusidic resistance in Staphylococcus aureus*. Mol Microbiol 2003; 47: 463-469.
45. Projan, S.J. *Antibiotic resistance in the staphylococci*. En: Fischetti, V.A., Novick, R.P., Ferreti, J.J., Portnoy, D.A., Rood, J.I. (Eds.). Gram-positive Pathogens. American Society of Microbiology, Washington DC, USA 2000; 463-470.
46. Sinden, D., Chopra, I. *Fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus*. En: Jeljaszewicz, J. (Ed.). Staphylococci and Staphylococcal Infections. Proceedings of the IV International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections, Warszawa 1979. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1981.
47. Russell, A.D. *Microbial cell walls and resistance of bacteria and fungi to antibiotics and biocides*. J Infect Dis 1993; 168: 1339-1340.
48. Lacey, R.W., Richmond, M.H. *The genetic basis of antibiotic resistance in S. aureus: The importance of gene transfer in the evolution of this organism in the hospital environment*. Ann NY Acad Sci 1974; 236: 395-412.

49. Lacey, R.W., Lewis, E., Rosdahl, V.T. *Evolution of plasmids in vivo in a strain of Staphylococcus aureus*. J Med Microbiol 1974; 7: 117-125.
50. Marcoli, R., Iida, S., Bickle, T.A. *The DNA sequence of an IS/flanked transposon encoding for resistance to chloramphenicol and fusidic acid*. FEBS Lett 1980; 110: 11-14.
51. Bennett, A.D., Shaw, W.V. *Resistance to fusidic acid in Escherichia coli mediated by the type I variant of chloramphenicol acetyltransferase. A plasmid-encoded mechanism involving antibiotic binding*. Biochem J 1983; 215: 29-38.
52. von der Haar, B., Rosenberg, D., Dittrich, W., Scxhrempl, H. *Inactivation of fusidic acid by resistant Streptomyces strains*. J Antibiot (Tokyo) 1991; 215: 785-792.
53. Turnidge, J., Collignon, P. *Resistance to fusidic acid*. Int J Antimicrob Agents 1999; 12 (Suppl. 2): S35-S44.
54. Andrews, J., Ashby, J., Jevons, G., Lines, N., Wise, R. *Antimicrobial resistance in Gram-positive pathogens isolated in the UK between October 1996-January 1997*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 689-698.
55. Roser, H. *Determination of resistance to the antibiotic staphylomycin*. Med Klin 1966; 61: 919-921.
56. Speller, D.C.E., Johnson, A.P., James, D., Marples, R.R., Charlett, A., George, R.C. *Resistance to methicillin and other antibiotics in isolates of Staphylococcus aureus from blood and cerebrospinal fluid. England and Wales 1989-1995*. Lancet 1997; 350: 323-325.
57. Moorhouse, E., Fenelon, L., Hone, R., Smyth, E., McGahon, J., Dillon, M. *Staphylococcus aureus sensitivity to various antibiotics – A national survey in Ireland 1993*. Ir J Med Sci 1996; 165: 40-43.
58. Jensen, K.T., Scheel, O. *Resistance to antibiotics in Gram-positive bacteria from blood cultures*. Ugeskr Laerer 1988; 150: 3056-3058.
59. Reeves, D.S., Holt, H.A., Phillips, I. y cols. *Activity of clindamycin against Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis from four UK centres*. J Antimicrob Chemother 1991; 27: 469-474.
60. Cheong, I., Tan, S.C., Wong, Y.H., Zainudin, B.M.Z., Rahman, M.Z.A. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in a Malaysian teaching hospital*. Med J Malaysia 1994; 49: 24-28.
61. Gottlieb, T., Mitchell, D. Australian Group on Antimicrobial Resistance. *The independent evolution of resistance for cefuroxime, rifampicin and fusidic acid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Australian hospitals (1990-1995)*. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 67-73.
62. Brown, E.M., Thomas, P. *Fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus*. Lancet 2002; 359: 803.
63. Brown, E.M., Wise, R. *Fusidic acid should be used with restraint*. Br Med J 2002; 324: 1394.
64. Peeters, K.A., Mascini, E.M., Blok, H.E., Sanders, C.J. *Increase in rate of resistance to fusidic acid among Staphylococcus aureus isolates from patients admitted with atopic dermatitis*. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 2100-2101.
65. Millar, M.R., Griffin, N., Keyworth, N. *Pattern of antibiotic and heavy-metal ion resistance in recent hospital isolates of Staphylococcus aureus*. Epidemiol Infect 1987; 99: 343-347.
66. Marschang, A. *Antibacterial sensitivity and resistance profiles from 1979 to 1981 in the intensive care department*. Krankenhausarzt 1983; 56: 46-52.
67. MacFarlane, T.W., McGill, J.C., Samaranyake, L.P. *Antibiotic sensitivity and phage typing of Staphylococcus aureus isolated from non-hospitalized patients with angular cheilitis*. J Hosp Infect 1984; 5: 444-446.
68. Ashkenazi, S., Leibovici, L., Churi, C., Konigsberger, H., Drucker, M., Samra, Z. *Childhood bacteraemia in Israel: Antibiotic susceptibility profiles*. Int Paed 1994; 9: 8-14.
69. Turnidge, J.D., Nimmo, G.R., Francis, G. *Evolution of resistance in Staphylococcus aureus in Australian teaching hospitals*. Med J Aust 1996; 164: 68-71.
70. Cookson, B.D., Lacey, R.W., Noble, W.C., Reeves, D.S., Wise, R., Redhead, R.J. *Mupirocin-resistant Staphylococcus aureus*. Lancet 1990; 335: 1095-1096.
71. Liendo, P., Cisterna, R., Morla, A. *Resistencia de Staphylococcus spp. a antibióticos: un estudio multicéntrico*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18 (Supl. 1): 304.
72. Pattison, J.R., Mansell, P.E. *Fucidin-resistant staphylococci in current hospital practice*. J Med Microbiol 1973; 6: 235-244.
73. Smith, R.J., Alder, V.G., Warin, R.P. *Pyogenic cocci in infantile eczema throughout one year*. Br Med J 1975; 3: 199-201.
74. Editorial. *Antibiotic resistance and topical treatment*. BMJ 1978; 2: 649-650.
75. Naidoo, J., Noble, W.C. *Acquisition of antibiotic resistance by Staphylococcus aureus in skin patients*. J Clin Pathol 1978; 31: 1187-1192.
76. Wilkinson, J.D., Leigh, D., Menday, A.P. *Comparative efficacy of betamethasone and either fusidic acid or neomycin in infected or potentially infected eczema*. Curr Ther Res 1985; 38: 177-182.
77. Ritchie, I.C. *Economic aspects of surface sepsis: A trial of fucidin ointment*. Clin Trials J 1966; 529-531.
78. Gillett, A.P., Johnson, T., Orton, C., Wills, R., Menday, A.P., Talbot, D.J. *Nasal carriage and antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus in general practice*. J R Coll Gen Pract 1984; 34: 255-257.
79. O'Neill, A.J., Cove, J.H., Chopra, I. *Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 647-650.
80. Osterlund, A., Eden, T., Olsson-Liljequist, B., Haeggman, S., Kahlmeter, G. *Swedish study group on fusidic acid resistant Staphylococcus aureus*. Scand J Infect Dis 2002; 34: 729-734.
81. Tveten, Y., Jenkins, A., Kristiansen, B.E. *A fusidic acid-resistant clone of Staphylococcus aureus associated with impetigo bullosa is spreading in Norway*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 873-876.
82. Shanson, D.C. *Clinical relevance of resistance to fusidic acid in Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. B): 15-21.
83. Porter, I.A., Wilson, J.S.P. *Staphylococcal infection treated with fusidic acid in nurses*. Lancet 1963; ii: 658-680.
84. Schumer, W., Abtahi, H. *Sodium fusidate in surgical wound infections*. Am J Surg 1968; 115: 527-530.
85. Lautenbach, E.E.G., Robinson, R.G., Koornhof, H.J. *Serum and tissue concentrations of sodium fusidate in patients with chronic osteomyelitis and in normal volunteers*. S Afr Surg 1975; 13: 21-32.
86. Ayliffe, G.A., Green, W., Livingston, R., Lowbury, E.J. *Antibiotic-resistant Staphylococcus aureus in dermatology and burn wards*. J Clin Pathol 1977; 30: 40-44.
87. Masson, B.W., Howard, A.J., Magee, J.T. *Fusidic resistance in community isolates of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus and fusidic prescribing*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1033-1036.
88. Drugeon, H.B., Caillon, J., Juvin, M.E. *In vitro antibacterial activity of fusidic acid alone and in combination with other antibiotics against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1994; 34: 899-907.
89. Saggars, B.A., Harwood, H.F., Day, B.H. *Serum levels with sodium fusidate*. Br J Clin Pract 1968; 22: 429-430.

90. Peter, J.D., Jehl, F., Pottecher, T., Dupeyron, J.P., Monteil, H. *Pharmacokinetics of intravenous fusidic acid in patients with cholestasis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 501-506.
91. Brown, M.N., Reeves, D.S., McMullin, C.M. *The pharmacokinetics and protein binding of patients with severe renal failure requiring either haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 803-809.
92. Chater, E.H., Flynn, J., Wilson, A.L. *Fucidin levels in osteomyelitis*. *J Ir Med Assoc* 1972; 65: 506-508.
93. Hierholzer, G., Knothe, H., Rehn, J., Koch, F. *Fusidic acid concentrations in chronically inflamed tissue: Studies of chronic posttraumatic osteomyelitis*. *Arzneimittelforschung* 1966; 16: 1549-1552.
94. Hierholzer, G., Knothe, H., Rehn, J. *Penetration of fusidic acid into aseptic bone tissue*. *Arzneimittelforschung* 1970; 20: 1473-1476.
95. Sattar, M.A., Barrett, S.P., Cawley, M.I.D. *Concentrations of some antibiotics in synovial fluid after oral administration, with special reference to antistaphylococcal activity*. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 67-74.
96. Deodhar, S.D., Russell, F., Dick, W.C., Nuki, G., Buchanan, W.W. *Penetration of sodium fusidate (fucidin) in the synovial cavity*. *Scand J Rheumatol* 1972; 1: 33-39.
97. Güttler, F., Tybring, L., Engberg-Pedersen, H. *Interaction of albumin and fusidic acid*. *Br J Pharmacol* 1971; 43: 151-160.
98. Sorensen, B., Sejrsen, P., Thomsen, M. *Fucidin, pro-staphylin, and penicillin concentrations in burn crusts*. *Acta Chir Scand* 1966; 131: 423-429.
99. Munckhof, W.J., Turnidge, J.D. *The postantibiotic effect of fusidic acid against Gram positive bacteria*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 433-436.
100. Drabuy, Y.J., Blakemore, P.H. *Comparative post-antibiotic effect of five antibiotics against ten aerobic Gram-positive cocci*. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16: 557-563.
101. Wynn, V. *Metabolic effects of the steroid antibiotic fusidic acid*. *BMJ* 1965; 1: 1400-1404.
102. Menday, A.P., Marsh, B.T. *Intravenous fusidic acid in the management of severe staphylococcal infections: A review of 46 cases*. *Curr Med Res Opin* 1976; 4: 132-138.
103. Humble, M.W., Eykyn, S., Phillips, I. *Staphylococcal bacteraemia, fusidic acid, and jaundice*. *BMJ* 1980; 280: 1495-1498.
104. Brodersen, R. *Fusidic acid binding to serum albumin and interaction with binding of bilirubin*. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 874-880.
105. Leibowitz, G., Golan, D., Yeshurun, D., Brezis, M. *Leukopenia and thrombocytopenia due to fusidic acid*. *Postgrad Med J* 1991; 67: 591-592.
106. El-Kassar, N., Kalfon, P., Fromont, P. y cols. *Fusidic acid induced immunologic thrombocytopenia*. *Br J Haematol* 1996; 93: 427-431.
107. Romaguera, C., Grimalt, F. *Contact dermatitis to fusidic acid*. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 176-177.
108. Hogan, D.J. *Widespread dermatitis after topical treatment of chronic leg ulcers and stasis dermatitis*. *Can Med Assoc J* 1988; 138: 336-338.
109. Giordano-Labadie, F., Pelletier, N., Bazex, J. *Contact dermatitis from fusidic acid*. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 159.
110. Stonelake, P.S. *Rash with intravenous fusidic acid*. *BMJ* 1990; 301: 1281.
111. Webb, J., Wilson, H.G., Rao, A. *Staphylococcal endocarditis treated by intravenous administration of fusidic acid and penicillin*. *Med J Aust* 1968; 1: 131-133.
112. Iwarson, S., Fasth, S., Olaison, L., Hulten, L. *Adverse reactions to intravenous administration of fusidic acid*. *Scand J Infect Dis* 1981; 13: 65-67.
113. Phillips, A.O., Streater, C., Scoble, J. *Acute renal failure following intravenous fusidic acid*. *Nephrol Dialysis Transplant* 1993; 8: 572.
114. Carr, W.D., Wall, A.R., Georgala-Zervogiani, S., Stratigos, J., Gouriou, K. *Fusidic acid tablets in patients with skin and soft-tissue infection: A dose-finding study*. *Eur J Clin Res* 1994; 5: 87-95.
115. Nordin, P., Mobacken, H. *A comparison of fusidic acid and flucloxacillin in the treatment of skin and soft-tissue infection*. *Eur J Clin Res* 1994; 5: 97-106.
116. Machet, L., Puissant, A., Vaillant, L. y cols. *Treatment of skin infections with two dosages of fusidic acid (500 mg/day and 1 g/day) compared with pristinamycin 2 g/day: A multicenter randomised study*. *Nouv Dermatol* 1994; 13: 520-524.
117. Morley, P.A.R., Munot, L.D. *A comparison of sodium fusidate ointment and mupirocin ointment in superficial skin sepsis*. *Curr Res Med Opin* 1988; 11: 142-148.
118. White, D.G., Collins, P.O., Rowsell, R.B. *Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice: A comparison of mupirocin with fusidic acid*. *J Infect* 1989; 18: 221-229.
119. Sutton, J.B., Langdon, C.G. *An analysis of the cost effectiveness of fusidic acid cream and mupirocin ointment in the treatment of superficial skin sepsis in general practice*. *Br J Med Econ* 1993; 6: 37-43.
120. Sutton, J.B. *Efficacy and acceptability of fusidic acid cream and mupirocin ointment in acute skin sepsis*. *Curr Ther Res* 1992; 51: 673-678.
121. Christensen, O.B., Anehus, S. *Hydrogen peroxide cream: An alternative to topical antibiotics in the treatment of impetigo contagiosa*. *Acta Derm-Venereol* 1994; 74: 460-462.
122. Jaafar, R.B., Pettit, J.H., Lumpur, K., Gibson, J.R., Harvey, S.G., Marks, P. *Trimethoprim-polymyxin B sulfate cream versus fusidic acid cream in the treatment of pyoderma: An update*. *Int J Dermatol* 1991; 30: 746.
123. Somerville, D.A., Noble, W.C., White, P.M., Seville, R.H., Savin, J.A. *Fusidic acid in the treatment of erythrasma*. *Br J Dermatol* 1971; 85: 450-453.
124. Hamann, K., Thorn, P. *Systemic or local treatment of erythrasma: A comparison between erythromycin tablets and fusidic acid (TM) cream in general practice*. *Scand J Prim Health Care* 1991; 9: 35-39.
125. Hansted, B., Jorgensen, J., Reymann, F., Christiansen, J. *Fusidic acid (TM) cream for topical treatment of acne vulgaris*. *Curr Ther Res Clin Exp* 1985; 37: 249-253.
126. Adams, J., Thorn, P. *Topical fusidic acid versus peroral doxycycline in the treatment of patients with acne vulgaris of the face*. *Curr Ther Res Clin Exp* 1991; 50: 268-273.
127. Kotowski, J. *Treatment of axillary abscesses with fusidic acid gel*. *Practitioner* 1979; 222: 269-271.
128. Brakenbury, P.H., Ratnam, J.S. *Comparison of two methods of treating acute abscesses*. *Practitioner* 1985; 229: 73-78.
129. Pakrooh, H. *Comparative trial of fusidic acid ointment and fusidic acid cream in skin sepsis*. *J Int Med Res* 1980; 8: 425-429.
130. Chater, E.H. *Clinical trial of fucidin in bone and joint infections*. *Ir J Med Sci* 1963; 6: 367-373.
131. Ernst, J. *Fucidin treatment of chronic staphylococcal osteitis and osteomyelitis*. *Acta Orthop Scand* 1969; 40: 677.

132. Jones, N.S., Anderson, D.J., Stiles, P.J. *Osteomyelitis in a general hospital*. J Bone Joint Surg (Br) 1987; 69B: 779-783.
133. Millard, F.J.C., Cosgrove, D.O., Reith, S.B.M. *The treatment of chronic osteomyelitis. A trial of oral chemotherapy*. Clin Trials J 1972; 9: 22-25.
134. Blockey, N.J., McAllister, T.A. *Antibiotics in acute osteomyelitis in children*. J Bone Joint Surg (Br) 1972; 54B: 299-309.
135. Learmonth, I.D., Dall, G., Pollock, D.J. *Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. A simple approach to treatment*. S Afr Med J 1984; 65: 117-120.
136. Learmonth, I.D., Dall, G., Pollock, D.J. *Antibiotic therapy in acute infections of bone and joints in children*. S Afr Med J 1984; 65: 121-122.
137. Perrouin-Verbe, B., Poirier, P., Touchais, S., Richard, I., Mathe, J.F., Bainvel, J.V. *Hip sepsis associated with pressure sore in paraplegic patients. Value of one-time surgical treatment*. Ann Readapt Med Phys 1994; 37: 297-304.
138. Mitchell, W.S., Brooks, P.M., Stevenson, R.D., Buchanan, W.W. *Septic arthritis in patients with rheumatoid disease: A still underdiagnosed complication*. J Rheumatol 1976; 3: 124-133.
139. Hale, J.E., Aichroth, P. *Vertebral osteomyelitis: A complication of urological surgery*. Br J Surg 1974; 61: 867-872.
140. Feldman, J.L., Menkes, C.J., Weill, B., Delrieu, F., Delbarre, F. *Infectious sacro-ileitis. Multicentre study of 214 cases*. Rev Rheum 1981; 48: 83-91.
141. Chatterjee, S., Brownson, P., Findlay, G.F. *Infections of the spine: Review of 45 cases presenting to a neurosurgical unit*. Neuro Orthop 1993; 14: 25-32.
142. Torda, A.J., Gottlieb, T., Bradbury, R. *Pyogenic vertebral osteomyelitis: Analysis of 20 cases and review*. Clin Infect Dis 1995; 20: 320-328.
143. Coombs, R.R.H., Mehtar, S., Menday, A.P. *Fusidic acid in orthopaedics*. Curr Ther Res Clin Exp 1987; 42: 501-508.
144. Coombs, R.R., Menday, A.P. *Fusidic acid in orthopaedic infections due to coagulase-negative staphylococci*. Curr Med Res Opin 1985; 9: 587-590.
145. Johnson, D.P., Bannister, G.C. *The outcome of infected arthroplasty of the knee*. J Bone Joint Surg (Br) 1986; 68B: 289-291.
146. Medcraft, J.W., Gardner, A.D.H. *The use of an antibiotic bone cement combination as a different approach to the elimination of infection in total hip replacement*. Medlab Technol 1974; 31: 347-353.
147. Bayston, R., Milner, R.D.G. *The sustained release of antimicrobial drugs from bone cement. An appraisal of laboratory investigations and their significance*. J Bone Joint Surg (Edinburgh) 1982; 64: 460-464.
148. Coombs, R.R., Kiosk, J.K., Chapman, R., Parker, B., Sadow, G. *A prospective trial of fusidic acid and gentamicin in bone cement*. En: Ishigami, J. (Ed.). Recent Advances in Chemotherapy. Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy, University of Tokyo Press, Kyoto, Tokyo 1985; 2333-2334.
149. Mackechnie-Jarvis, A.C. *Simple wound irrigation system to treat staphylococcal infection of intramedullary nails*. Lancet 1985; i: 1035-1036.
150. Scowen, E.F., Garrod, L.P. *Staphylococcal septicemia treated with penicillin and fusidic acid*. Lancet 1962; i: 933-935.
151. Webb, J., Wilson, H.G., Rao, A. *Staphylococcal endocarditis treated by intravenous administration of fusidic acid and penicillin*. Med J Aust 1968; 1: 131-133.
152. Parfitt, V.J., Wong, R., Dobbie, A., Hartog, M., Gingell, J.C. *Staphylococcal septicaemia complicating intracavernosal autoinjection therapy for impotence in a man with diabetes*. Diabetic Med 1992; 9: 947-949.
153. Copperman, I.J. *The prolonged use of intravenous fusidic acid in severe staphylococcal infection*. Br J Clin Prac 1972; 26: 83-84.
154. Feng, P.H., Chan, T.L., Chan, H.C., Tanny, T.L. *Penicillin resistant staphylococcal septicaemia successfully treated with vancomycin and fucidin*. Singapore Med J 1972; 13: 12-14.
155. Soding, P.F., Klinck, J.R., Kong, A., Farrington, M. *Infective endocarditis of the pulmonary valve following pulmonary artery catheterisation*. Intens Care Med 1994; 20: 222-224.
156. Eykyn, S.J. *Staphylococcal bacteraemia and endocarditis and fusidic acid*. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. B): 33-38.
157. Portier, H. *A multicentre, open, clinical trial of a new intravenous formulation of fusidic acid in severe staphylococcal infections*. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl. B): 39-44.
158. Simmons, N.A., Ball, A.P., Eykyn, S.J. y cols. *Antibiotic treatment of streptococcal, enterococcal and staphylococcal endocarditis. Working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy*. Heart 1998; 79: 207-210.
159. Yu, V.L., Zuravleff, J.J., Bornholm, J., Archer, G. *In-vitro synergy testing of triple antibiotic combinations against Staphylococcus epidermidis isolates from patients with endocarditis*. J Antimicrob Chemother 1984; 14: 359-366.
160. Jephcott, H.K., Hardisty, C.A. *Meningococcal septicaemia in a patient with a prosthetic valve – A successfully treated case*. Br J Clin Prac 1976; 30: 180-185.
161. Cronberg, S., Castor, B., Thoren, A. *Fusidic acid for the treatment of antibiotic associated colitis induced by Clostridium difficile*. Infection 1984; 12: 276-279.
162. Dirdal, M. *Fucithalamic in acute conjunctivitis. Open, randomized comparison of fusidic acid, chloramphenicol and framycetin eye drops*. Acta Ophthalmol (Copenh) 1987; 65: 129-133.
163. Dy-Liacco, J.U., Cruz Nievera, L.F. *A comparison of fusidic acid 1% viscous eye drops (Fucithalamic, Leo) and neosporin eye ointment (Wellcome) in patients with external eye infections*. Int J Clin Pract 1991; 7: 81-83.
164. Tabbara, K.F., Antonios, S., Álvarez, H. *Effects of fusidic acid on staphylococcal keratitis*. Br J Ophthalmol 1989; 73: 136-139.
165. Szaff, M., Hoiby, N. *Antibiotic treatment of Staphylococcus aureus infection in cystic fibrosis*. Acta Paediatr Scand 1982; 71: 821-826.
166. Jensen, T., Lanng, S., Faber, M., Rosdahl, V.T., Holby, N., Koch, C. *Clinical experiences with fusidic acid in cystic fibrosis patients*. J Antimicrob Chemother 1990; 25: 45-52.
167. Minderhann, T., Zimmerli, W., Grakl, O. *Randomized placebo-controlled trial of single-dose antibiotic prophylaxis with fusidic acid in neurosurgery*. Acta Neurochir 1993; 121: 9-11.
168. Woodhead, M.A., Radvan, J., MacFarlane, J.T. *Adult community-acquired staphylococcal pneumonia in the antibiotic era: A review of 61 cases*. J Med 1987; 64: 783-790.
169. Espersen, F., Gabrielsen, J. *Pneumonia due to Staphylococcus aureus during mechanical ventilation*. Scand J Infect Dis 1981; 144: 19-23.
170. Sesso, R., Parisio, K., Dalboni, A. y cols. *Effect of sodium fusidate and ofloxacin on Staphylococcus aureus colonization and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Clin Nephrol 1994; 41: 370-376.

171. Bendtzen, K., Diamant, M., Faber, V. *Fusidic acid, an immunosuppressive drug with functions similar to cyclosporin A*. Cytokine 1990; 2: 423-429.
172. Voetmann, E. *Fusidic acid treatment in psoriasis*. Lancet 1971; ii: 435.
173. Langholz, E., Brynskov, J., Freund, L.G., Bendtzen, K. *Fusidic acid for Behçet's colitis: A novel approach to T-cell specific immunosuppressive therapy*. Dan Med Bull 1991; 38: 284.
174. Langholz, E., Brynskov, J., Bendtzen, K., Vilien, M., Binder, V. *Treatment of Crohn's disease with fusidic acid: An antibiotic with immunosuppressive properties similar to cyclosporin*. Aliment Pharmacol Therapeut 1992; 6: 495-502.
175. Rubisz-Brzezinska, J., Zebracka, T., Mozdzanowska, K., Bendkowski, W., Mozdzanowski, J. *Treatment of systemic scleroderma with fucidin*. Przegl Dermatol 1983; 70: 209-215.
176. Harvey, K., Pavillard, R. *Methicillin resistance in Staphylococcus aureus with particular reference to Victorian strains*. Med J Aust 1982; 29: 465-467.
177. Sorrell, T.C., Packham, D.R., Shanker, S., Foldes, M., Munro, R. *Vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Ann Int Med 1982; 97: 344-350.
178. Besnier, J.M., Kanoun, F., Martin, C., Cotty, P., Fenneteau, A., Choutet, P. *Failure of a combination of vancomycin and fusidic acid in a patient with staphylococcal infection*. J Antimicrob Chemother 1991; 27: 560-562.
179. Cox, R.A., Mallaghan, C., Conquest, C., King, J. *Epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Controlling the spread outside hospital*. J Hosp Inf 1995; 29: 107-119.
180. Pearman, J.W., Christiansen, K.J., Annear, D.I. *Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in an Australian metropolitan teaching hospital complex*. Med J Aust 1985; 142: 103-108.
181. Parras, F., Guerrero, M.C., Bouza, E. y cols. *Comparative study of mupirocin and oral co-trimoxazole plus topical fusidic acid in eradication of nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 175-179.