

J. Mensa¹
J. Barberán²
P. Llinares¹
J. J. Picazo¹
E. Bouza¹
F. Álvarez Lerma³
M. Borges³
R. Serrano²
C. León³
X. Guirao⁴
J. Arias⁴
E. Carreras⁵
M. A. Sanz⁵
J. A. García Rodríguez¹

Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

¹ Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ)
² Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
³ Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

⁴ Asociación Española de Cirujanos (AEC)
⁵ Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH)

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) han experimentado importantes cambios en los últimos 5 años que condicionan la elección del tratamiento antibiótico: *a*) incremento de su frecuencia en el hospital y aparición de cepas de SARM adquiridas en la comunidad, sin ninguna relación con las de origen nosocomial y con un comportamiento clínico en cierto modo peculiar; *b*) progreso en la comprensión de los parámetros de farmacocinética/farmacodinamia (FC/FD) que rigen la eficacia de los antimicrobianos, incluyendo el reconocimiento de la importancia que tiene el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina en el pronóstico de la infección por SARM tratada con glucopéptidos; *c*) la implementación en los laboratorios de microbiología de técnicas para la identificación rápida de SARM en muestras clínicas; *d*) clara evidencia de la pérdida de eficacia de vancomicina frente a SARM cuando la CMI es ≥ 1 mg/ml, y *e*) la introducción en terapéutica de nuevos antibióticos activos frente a SARM (linezolid, daptomicina, tigeciclina). Ante esta situación, el desarrollo de guías de tratamiento para las infecciones habituales por SARM parece ser necesario para mejorar la eficacia y reducir la mortalidad.

Palabras clave:
S. aureus resistente a meticilina (SARM). Guías de tratamiento. Nuevos antibióticos

Rev Esp Quimioter 2008;21(4):234-258

Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) have undergone important changes in the last five years that have influenced the choice of therapy: *i*) increase of their frequency in hospital-associated settings and, more recently, in community settings; *ii*) better knowledge of

clinical implications of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin; *iii*) improvement of current standard methods for rapid detection of MRSA in clinical samples; *iv*) clear evidence that vancomycin is losing efficacy against MRSA with MIC ≥ 1 μ g/mL; and *v*) appearance of new antibiotics suitable for use in these infections (linezolid, daptomycin, tigecyclin). Under this situation guidelines for the treatment of common infections caused by MRSA appear to be necessary to improve the efficacy and reduce the mortality.

Key words:
Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). MRSA guidelines. New antibiotics.

INTRODUCCIÓN

La presente guía de tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) ha sido elaborada por miembros representantes de las Sociedades Españolas de Quimioterapia (SEQ), Medicina Interna (SEMI), Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Asociación Española de Cirujanos (AEC) y de Hematología y Hemoterapia (AEHH), con objeto de consensuar las pautas de tratamiento de una infección cada vez más frecuente y a menudo grave que, en el curso de los últimos 5 años, ha experimentado cambios importantes, en aspectos que determinan la elección del antibiótico. Los cambios aludidos abarcan: *a*) la aparición de cepas de SARM adquiridas en la comunidad, sin ninguna relación con las cepas de origen nosocomial y con un comportamiento clínico en cierto modo peculiar; *b*) la evolución del patrón de resistencia de SARM nosocomial hacia la recuperación de la sensibilidad a varios antibióticos no betalactámicos (aminoglucósidos, rifampicina y, clindamicina, entre otros); *c*) el progreso en la comprensión de los parámetros de farmacocinética/farmacodinamia (FC/FD) que rigen la eficacia de los antimicrobianos, incluyendo el reconocimiento de la importancia que tiene el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina en el pronóstico de la infección por SARM tratada con glucopéptidos; *d*) la implementación en los laboratorios de microbiología de técnicas para la identificación rápida de SARM en muestras

Correspondencia:
Josep Mensa
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínic
C/ Villarroel, 170
08036 Barcelona
Correo electrónico: jmensa@clinic.ub.es

clínicas; e) la introducción en terapéutica de nuevos antibióticos activos frente a SARM (linezolid, daptomicina, tigeciclina), y f) la experiencia clínica con el empleo de vancomicina en infecciones por SARM adquirida en los estudios de fase III realizados con los nuevos antibióticos.

La potencial gravedad de la infección por SARM tratada de forma incorrecta o tardía y el riesgo de incrementar las resistencias cuando se emplean pautas de tratamiento subóptimas, justifican esta publicación. En su elaboración no se ha contemplado el papel de antibióticos de próxima aparición (telavancina, oritavancina, ceftobiprole, ceftaroline o iclaprim, entre otros), porque los conocimientos sobre FC/FD y toxicidad y la experiencia clínica, son todavía escasos y muy preliminares. Tampoco se analizan las posibles pautas de descolonización ni de profilaxis quirúrgica. Las recomendaciones se han definido de acuerdo con los grados de fuerza y calidad de la evidencia científica establecidos por la Infectious Diseases Society of America-United States (IDSA) para guías clínicas¹.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA

De acuerdo con los resultados publicados en el último estudio EPINE, correspondiente al año 2007, *Staphylococcus aureus*, con una prevalencia del 10,6% ocupa el segundo lugar en orden de frecuencia entre los microorganismos causales de infección nosocomial en los hospitales españoles, por detrás de *Escherichia coli* (15,4%) y por delante de *Pseudomonas aeruginosa* (10,3%)². Así mismo, el estudio ENVIN-UCI 2005³ en el que participaron 74 unidades de cuidados intensivos (UCI) distribuidas por todo el territorio nacional, indica que *S. aureus* es el tercer microorganismo más prevalente en infecciones adquiridas en estas áreas de nuestro país. El porcentaje de cepas de SARM en ambos estudios, EPINE y ENVIN-UCI, fue respectivamente del 42 y del 37,1% sobre el total de aislados de *S. aureus*.

En España, los primeros casos de infección por SARM se observaron en 1981⁴. Sin embargo, no fue hasta finales de esa misma década cuando los aislamientos empezaron a detectarse en la mayoría de hospitales de tercer nivel⁵. Una serie de estudios transversales, de ámbito nacional, llevados a cabo por el mismo equipo de investigadores en los años 1986, 1991, 1994, 1996, 2002 y 2006 puso de manifiesto el progresivo incremento de la prevalencia de aislados de SARM que, en las sucesivas revisiones pasó de un 1,5%, a un 11,2, 16,6, 17,9, 31,2 y 29,2% respectivamente⁵⁻⁹. Asimismo, un estudio de 8.312 cepas procedentes de infecciones observadas entre 1993 y 2003 en 296 hospitales mostró un incremento de la resistencia desde el 22% en 1993 al 41% en el 2003¹⁰. A finales de la década de 1990, los estudios SENTRY¹¹ y EARSS¹² realizados con aislados de *S. aureus* procedentes de hemocultivos notificaron una tasa de resistencia a meticilina en torno al 30%. La incidencia de bacteriemia nosocomial por SARM fue de 1,45 episodios por 1.000 pacientes-ingresos.

Inicialmente, la infección por cepas de SARM se hallaba confinada en los hospitales de tercer nivel. Sin embargo, coincidiendo con su paulatino aumento, SARM se extendió a los hospitales de menos de 500 camas y empezó a identificarse con frecuencia creciente en infecciones adquiridas en la comunidad. En el estudio EARSS¹² realizado en el año 2000, el porcentaje de SARM en hospitales de más de 500 camas fue del 36,4% frente a un 18,8 en los de menos de 500 camas. En el quinto corte de prevalencia realizado en el año 2002⁸, el 18% del total de SARM se aisló en cultivos practicados en las primeras 48 horas del ingreso (procedencia comunitaria). Entre 1993 y 2003 la tasa de aislados de SARM de procedencia comunitaria pasó del 7 al 28%¹⁰.

El genotipado de las cepas aisladas a lo largo de los años noventa demostró que pertenecían al mismo clon que se denominó clon «ibérico»¹³. Sin embargo, a partir de los primeros años de la presente década hemos asistido a un cambio paulatino en el patrón de resistencia y el comportamiento epidemiológico de los aislados de SARM. En un estudio realizado en el año 2002 con 134 aislados procedentes de 143 hospitales¹⁴, mediante genotipado por electroforesis de campo pulsado, se identificó la existencia de 31 patrones diferentes con 10 clones mayores incluyendo 2 predominantes. Un segundo análisis más amplio, publicado en el año 2006, en el que se incluyeron 2.144 aislados provenientes de 110 hospitales, confirmó la diversidad clonal con el predominio de 2 clones y la presencia mayoritaria del SCCmec de tipo IV¹⁵ en lugar del SCCmec de tipo II presente en el clon «ibérico»¹⁶. Al mismo tiempo, las tasas de resistencia a aminoglucósidos, clindamicina, macrólidos y rifampicina disminuyeron sensiblemente.

Entre 1989 y 1991 se describió el primer brote de SARM de origen comunitario en población aborigen australiana que no había tenido ningún contacto con centros de salud ni tenía otros factores de riesgo conocidos. A finales de la década de los noventa se refieren los primeros casos en niños de EE.UU. y, en poco tiempo, las observaciones se extienden a colectivos de homosexuales, adictos a drogas por vía parenteral, residentes en centros geriátricos, atletas, futbolistas, presos y militares, entre otros. La infección puede presentarse en pequeños brotes epidémicos que denotan una gran capacidad de diseminación. Se trata fundamentalmente de infecciones de piel y tejidos blandos, en forma de celulitis, forúnculos o abscesos, a menudo recurrentes en el mismo paciente o en el entorno familiar. Se han descrito casos de fascitis necrosante, piomiositis, tromboflebitis séptica de extremidades y bacteriemia con metástasis sépticas (artritis, osteomielitis, abscesos de pulmón)¹⁷⁻¹⁹. Una forma particularmente grave es la neumonía necrosante rápidamente progresiva, que puede cursar con coagulación intravascular diseminada y hemorragia suprarrenal bilateral²⁰⁻²². La prevalencia de SARM comunitario es todavía baja en Europa²³. En España se han comunicado casos en población pediátrica de Madrid²⁴ y en adultos, con la particularidad de incidir mayoritariamente en población inmigrante procedente de Sudamérica^{25,26}.

Los aislados de SARM comunitario poseen el *SCCmec* de tipo IV y con menor frecuencia de tipo V que contienen el gen *mecA* implicado en la resistencia a meticilina, pero no los genes que codifican mecanismos de resistencia a otros antibióticos como clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclinas o rifampicina, que hasta recientemente eran frecuentes en el SARM nosocomial portador del *SCCmec* de tipo II. La mayoría de cepas de SARM comunitario tienen los genes productores de la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) determinante de la necrosis tisular y la formación de abscesos²⁷ y causante en gran medida de su mayor virulencia. El gen de la PVL no es exclusivo de las cepas de SARM comunitarias. Puede encontrarse en cepas sensibles a meticilina procedentes de la comunidad, pero es muy raro en SARM de origen nosocomial.

BASES DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA

En este apartado se revisan dos aspectos del tratamiento antibiótico de la infección estafilocócica cuya valoración es primordial para decidir la pauta de tratamiento más apropiada. Se trata, por un lado, del análisis de los principios de farmacodinamia aplicados a los antibióticos activos frente a SARM y, por otro, de la consideración de una serie de peculiaridades de la infección estafilocócica que, con independencia de su sensibilidad a los antibióticos betalactámicos, influyen notablemente en las decisiones terapéuticas, en el sentido de determinar el antibiótico de elección, la conveniencia de realizar asociaciones, la duración del tratamiento o la necesidad de emplear medidas adicionales a la antibioterapia (administración de IgG intravenosa [iv], retirada del catéter, desbridamiento o drenaje del foco primario o metastásico, entre otras).

Principios de farmacodinamia aplicados a los antibióticos activos frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Los avances realizados en el conocimiento de la farmacodinamia de los antibióticos nos han dotado de una herramienta que permite predecir y cuantificar las posibilidades de éxito de las diferentes pautas de tratamiento antibiótico.

Vancomicina se ha considerado, durante muchos años, el antibiótico de elección para el tratamiento de la mayoría, si no todas, las infecciones producidas por SARM. Sin embargo, cuando vancomicina se ha utilizado en el tratamiento de la infección debida a *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), la mortalidad atribuible, la duración de la bacteriemia y la frecuencia de las recaídas han sido significativamente superiores a las observadas con el empleo de un betalactámico²⁸⁻³⁸. Los estudios que han comparado vancomicina con un betalactámico (generalmente una penicilina isoxazólica) corresponden a análisis retrospectivos de series

en las que la asignación del tratamiento no se hizo de forma aleatoria. En la situación actual, por razones éticas, no es posible realizar un estudio prospectivo y aleatorizado que confirme o rechace la superioridad del betalactámico respecto al glucopéptido. Es necesario buscar alternativas a vancomicina que, en el tratamiento de la infección por SARM, tengan una probabilidad de éxito terapéutico, al menos igual al observado con el empleo de una penicilina isoxazólica en el tratamiento de la infección por cepas de SASM.

Los estudios que han analizado la relación entre los parámetros de FC/FD de vancomicina y la evolución clínica de la infección o la erradicación de SARM, indican que un valor del cociente entre el área bajo la curva de concentración de antibiótico (ABC) a lo largo de 24 h y la CMI de la cepa causal de la infección (ABC_{24h}/CMI) superior a 400 se asocia con una mayor probabilidad de curación clínica, pero es necesario llegar a valores de 800 para asegurar la erradicación bacteriológica^{39,40}. Con objeto de simplificar el cálculo del cociente ABC_{24h}/CMI , supongamos que un paciente recibe vancomicina en perfusión continua a dosis que generan una concentración sérica de 20 mg/l, sostenida a lo largo de 24 horas. En esta situación, el ABC_{24h} es de 480 (20 mg/l x 24 h). Si la CMI de vancomicina de la cepa causal de la infección es ≤ 1 mg/l, el cociente ABC_{24h}/CMI alcanza un valor óptimo (≥ 400) que predice una alta probabilidad de curación clínica (aunque puede ser insuficiente para la erradicación bacteriológica). Frente a cepas con CMI de 2 mg/l, para alcanzar el mismo cociente sería necesario mantener la concentración sérica de vancomicina durante 24 horas al menos entre 30 y 40 mg/l.

En una publicación reciente en la que los autores revisan, de forma retrospectiva, la relación entre la toxicidad de vancomicina y la dosis administrada, se observa que el desarrollo de nefrotoxicidad es significativamente más frecuente en los pacientes tratados con dosis ≥ 4 g/día respecto a los que han recibido dosis inferiores⁴¹. De hecho, una tercera parte de los pacientes que recibieron ≥ 4 g/día presentaron aumentos de creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl, a pesar de que el valor medio de la concentración valle de vancomicina fue solo de 18 mg/l. La nefrotoxicidad se presentó, en la mayoría de casos, a partir del 10-12.º día de tratamiento. A la luz de estos datos podría plantearse el hecho de limitar el empleo de dosis altas de vancomicina al inicio del tratamiento y, 48-72 horas después, ajustar las dosis siguientes si la CMI es ≤ 1 mg/l o sustituir vancomicina por otro antibiótico en caso de que la CMI sea $\geq 1,5$ mg/l. Sin embargo, esta estrategia no es la más aconsejable. Debe tenerse en cuenta que la importancia de optimizar la eficacia del tratamiento antibiótico es particularmente crítica en las primeras 24-48 horas, sobre todo en casos de infección grave^{42,43}. En el paciente séptico, la respuesta inflamatoria sistémica, la frecuente disminución de la concentración de albúmina y la administración de líquidos con las maniobras de reanimación, aumentan sustancialmente el volumen de distribución (agua extracelular) de los antibióticos que difunden en este espacio como glucopéptidos,

aminoglucósidos y betalactámicos^{44,45}. En consecuencia, la concentración máxima y la velocidad de aclaramiento renal disminuyen. Además, el estadio evolutivo de la sepsis y el empleo de fármacos vasoactivos influyen asimismo en la magnitud del aclaramiento renal. En conjunto, estos cambios determinan que la concentración sérica alcanzada con las dosis iniciales de vancomicina sea escasamente predecible, como demuestran los resultados de un estudio realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos, en el que un 33% de los pacientes que recibieron dosis habituales de vancomicina, tenían valores de ABC_{24h}/CMI inferiores a los recomendados para tratamiento de la infección por *S. aureus*⁴⁶. Es, por tanto, necesario comprobar la concentración sérica de vancomicina en el valle, inmediatamente antes de administrar la 4.ª dosis (tras alcanzar el estado de equilibrio estacionario), y ajustar las dosis siguientes para obtener los valores deseados. La dificultad para asegurar, desde la primera dosis, la obtención de una concentración sérica de vancomicina dentro del margen terapéutico óptimo es aun mayor si el paciente tiene un filtrado glomerular menor de 50 ml/min (edad mayor de 65 años con creatinina sérica $\geq 1,4$ mg/dl).

Varios estudios clínicos publicados en los últimos años señalan que en los pacientes con bacteriemia por SARM tratados con vancomicina, la duración de la bacteriemia, la probabilidad de recidivas, el tiempo de hospitalización y la mortalidad son directamente proporcionales a la CMI de vancomicina a partir de valores superiores a 1 mg/l⁴⁷⁻⁵⁴. El peor pronóstico asociado con una CMI de vancomicina $\geq 1,5$ mg/l se mantiene incluso cuando se alcanza una concentración de antibiótico en el valle mayor de 15 mg/l^{49,54}. Las consecuencias adversas del aumento de la CMI, aun encontrándose ésta dentro de los valores considerados de sensibilidad a vancomicina (en función de los actuales puntos de corte), son especialmente previsible cuando la infección se produce en lugares donde la penetración del antibiótico es subóptima (pulmón, meninges, globo ocular, hueso).

El método de microdilución automatizado Vitek-2 obtiene valores de CMI de vancomicina para SARM inferiores a los que proporciona el E-test⁵⁵. El conocimiento de este hecho tiene implicaciones clínicas importantes. En casos de infección grave es aconsejable confirmar la sensibilidad mediante una prueba de E-test, puesto que existe una buena correlación entre los valores de actividad de vancomicina obtenidos con este método y su eficacia clínica⁴⁷. En el presente documento las alusiones a la CMI de vancomicina se refieren a valores obtenidos mediante el E-test.

El tratamiento con vancomicina durante el mes previo a un episodio de bacteriemia por *S. aureus*^{56,57} y la adquisición de la infección en el hospital⁵⁸, especialmente durante el ingreso en la UCI⁵⁶, se han identificado como predictores independientes de infección por cepas de SARM con CMI de vancomicina $\geq 1,5$ mg/l. En el estudio multicéntrico de seguimiento de resistencias a los antibacterianos (Estudio VIRA), llevado a cabo en nuestro país a lo largo de los años 2001-2006,

se observó un aumento gradual de los valores de CMI de vancomicina entre los aislamientos de SARM. En el año 2001 la CMI de vancomicina era superior a 1 mg/l en el 6,5% de cepas de SARM, en 2004 se pasó a un 21% y en 2006 al 31%^{59,60}.

La relación entre los parámetros de FC/FD de teicoplanina y su eficacia clínica ha sido menos estudiada. Teicoplanina tiene una actividad bactericida moderada y dependiente del tiempo, similar a la de vancomicina. Sin embargo, su grado de fijación proteica es sensiblemente mayor, por lo que el valor óptimo de ABC_{24h}/CMI es superior al de vancomicina. La consecución de un valle >10 mg/l se ha relacionado con una mayor probabilidad de curación clínica⁶¹. No obstante, en pacientes con endocarditis o artritis séptica el valle óptimo de teicoplanina es ≥ 20 mg/l⁶², por lo que es necesario administrar dosis de $\geq 10-12$ mg/kg/día⁶³. La imposibilidad de medir la concentración sérica de teicoplanina, en la mayoría de centros hospitalarios, dificulta su manejo en infecciones graves y/o en pacientes con insuficiencia renal. Los estudios que han comparado teicoplanina con vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por microorganismos grampositivos no han observado diferencias significativas a favor de ninguno de los dos fármacos⁶⁴⁻⁶⁷, aunque el número de pacientes incluidos, con infección por SARM, ha sido pequeño. Asimismo, en pacientes con bacteriemia asociada a infección de un catéter venoso central, en la mayoría de los casos producida por *Staphylococcus coagulasa* negativa, vancomicina y teicoplanina han obtenido una tasa de éxitos similar^{66,67}.

Los parámetros de FC/FD que mejor predicen la eficacia clínica de linezolid son un tiempo de permanencia de antibiótico libre por encima de la CMI superior al 85% del intervalo entre dos dosis consecutivas y la obtención de un ABC_{24h}/CMI de aproximadamente 100^{68,69}. Para cepas de *S. aureus* con CMI de 2 mg/l, estos valores se obtiene con la dosis habitual de 600 mg/12 horas^{63,70-73}.

Los estudios clínicos que han comparado linezolid con los glucopéptidos en el tratamiento de pacientes con infección por *S. aureus* indican que: a) en la neumonía por SARM, linezolid ha obtenido tasas de curación clínica y de supervivencia significativamente superiores a las alcanzadas con vancomicina^{74,75}; b) en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, la eficacia de linezolid ha sido similar a la de vancomicina en un metaanálisis de 5 estudios⁷⁶, y superior a ésta, en un segundo metaanálisis en el que se incluyeron 12 trabajos⁷⁷. Asimismo, linezolid resultó superior al tratamiento con un glucopéptido en un estudio observacional⁷⁸ y a teicoplanina en otro de tipo aleatorizado⁷⁹; c) en la infección complicada de piel y partes blandas, linezolid ha sido significativamente más eficaz que vancomicina en casos de infección por SARM^{73,80,81}, similar a cloxacilina en infecciones por SASM⁸² y a ampicilina-sulbactam en el tratamiento de la infección del pie del diabético⁸³. En infecciones de la herida quirúrgica, linezolid erradicó *S. aureus* en un porcentaje de casos significativamente mayor que vancomicina⁸⁴; d) la experiencia clínica con el empleo

de linezolid en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central es escasa, pero en general ha sido favorable⁸⁵⁻⁸⁸. Linezolid difunde al líquido cefalorraquídeo (LCR) en cerca del 70% de la concentración sérica y con una dosis de 600 mg, en estado de equilibrio estacionario se consigue un ABC en el LCR de 100 µg·h/ml y una concentración de antibiótico superior a 4-5 mg/l durante todo el intervalo entre dosis consecutivas⁸⁹; 5) linezolid se ha utilizado con buenos resultados en estudios observacionales de tratamiento de la osteomielitis⁹⁰ y de la infección de implantes ortopédicos⁹¹⁻⁹⁷. Si bien el número de casos de infección por SARM incluidos en cada uno de estos estudios es pequeño, en su conjunto supera la experiencia comunicada con cualquier otra pauta de tratamiento.

El perfil de FC/FD de daptomicina se ha estudiado en modelos de infección en animales. La eficacia clínica se correlaciona con un valor de $ABC_{24h}/CMI > 600$ ^{98,99}. Algunos autores, utilizando el ABC de antibiótico libre, consideran predictores de eficacia valores de 200^{100,101} que, traducidos al ABC de antibiótico total, corresponden a cifras superiores a 600. Una dosis de daptomicina de 6 mg/kg/día genera un ABC en torno a 700 µg·h/ml¹⁰²⁻¹⁰⁴ lo que supone una exposición óptima en caso de infección por cepas de SARM con $CMI \leq 0,5$ mg/l^{105,106}. En un estudio reciente de la sensibilidad *in vitro* de 755 cepas de SARM procedentes de diferentes hospitales de nuestro país se observó que el 91,6% de los aislados eran inhibidos por $\leq 0,5$ mg/l de daptomicina⁶⁰.

Con objeto de evitar la selección de mutantes resistentes y obtener el máximo efecto bactericida, en ocasiones hay que considerar el empleo de dosis de daptomicina superiores a 6 mg/kg y/o su asociación con un aminoglucósido o con rifampicina, según la sensibilidad del aislado. Esta recomendación es especialmente importante durante los primeros días de

tratamiento, si se prevé que la carga bacteriana en el foco primario o metastásico puede ser elevada (endocarditis, tromboflebitis séptica, infección grave de piel y partes blandas o de una prótesis articular). Daptomicina, administrada a dosis de 10-12 mg/kg/día, ha demostrado ser segura y bien tolerada tanto en voluntarios sanos¹⁰² como en pacientes¹⁰⁷. La asociación de daptomicina con gentamicina o rifampicina puede ser sinérgica o aditiva frente a *S. aureus*, pero no es antagonista¹⁰⁸⁻¹¹⁰ y disminuye la probabilidad de desarrollo de resistencia a daptomicina¹¹¹. La asociación de daptomicina con un antibiótico betalactámico puede ser sinérgica, incluso frente a cepas de SARM^{112,113}.

La experiencia clínica con el uso de daptomicina a dosis de 4 mg/kg/día indica que, en el tratamiento de la infección complicada de piel y tejidos blandos producida por SARM y SARM, la eficacia es similar a la de una penicilina isoxazólica y vancomicina respectivamente¹¹⁴. Sin embargo, la evolución favorable fue más rápida con daptomicina y permitió antes el paso del tratamiento a vía oral. No se apreciaron diferencias significativas de eficacia clínica o microbiológica entre daptomicina y vancomicina o cloxacilina en el tratamiento de infecciones del pie diabético, en la mayoría de casos producidas por SARM¹¹⁵. En el tratamiento de la bacteriemia y/o endocarditis estafilocócica, daptomicina no fue inferior a vancomicina en caso de infección por SARM, ni a una penicilina antiestafilocócica en la infección por SARM¹¹⁶. En este estudio, durante los primeros 4 días, el 93% de los pacientes tratados con vancomicina o con la penicilina antiestafilocócica recibió además gentamicina, frente a solo el 0,8% de los tratados con daptomicina. Un análisis posterior de la CMI de vancomicina de las cepas de SARM aisladas en el estudio demostró que en el 84% de casos ésta era ≤ 1 mg/l¹¹⁷, por lo que cabía esperar una eficacia óptima del tratamiento con vancomicina.

Recomendaciones

1. La bacteriemia, así como cualquier otra infección de gravedad moderada o alta, producida por una cepa de SARM con CMI de vancomicina $\geq 1,5$ mg/l, no debe tratarse con vancomicina si se dispone de otras alternativas (daptomicina, linezolid). En caso de emplear vancomicina, las dosis han de ajustarse para obtener un valle de 15-20 mg/l, debe evitarse la asociación con un aminoglucósido y ha de vigilarse la función renal. [AII]
2. No es aconsejable el empleo de vancomicina como pauta de tratamiento empírico inicial de una infección grave probablemente producida por SARM, en las siguientes circunstancias: a) cuando exista la posibilidad de que la CMI de vancomicina sea $\geq 1,5$ mg/l (paciente que ha recibido vancomicina durante el mes previo o infección de adquisición nosocomial en un centro donde la prevalencia de estas cepas sea superior al 10% de los aislados); b) probable neumonía por SARM, y c) infección en el paciente con filtrado glomerular menor de 50 ml/min (edad ≥ 65 años con creatinina sérica $> 1,4$ mg/dl) o en tratamiento con fármacos potencialmente nefrotóxicos. [BIII]
3. Linezolid es probablemente el antibiótico de elección para el tratamiento de la neumonía y la infección del Sistema Nervioso Central producida por SARM. [AIII]
4. Daptomicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de la bacteriemia primaria u originada en un catéter venoso y de la endocarditis, producidas por cepas de SARM con CMI de vancomicina $\geq 1,5$ mg/l. [AII]. En infecciones que cursan con carga bacteriana elevada en el foco primario o metastásico debe considerarse el empleo de dosis > 6 mg/kg/día y/o la asociación de daptomicina con un aminoglucósido o rifampicina, con objeto de evitar la selección de mutantes resistentes. [BIII]
5. Tigeciclina puede emplearse en el tratamiento de la infección polimicrobiana, intraabdominal o de piel y partes blandas, con participación de SARM, especialmente cuando la CMI de vancomicina sea $\geq 1,5$ mg/l. [BII]

En un registro de casos de endocarditis izquierda, en su mayoría debidos a SARM, daptomicina en monoterapia o asociada a gentamicina o rifampicina obtuvo una tasa de éxitos del 66%¹¹⁸.

Tigeciclina muestra una actividad tiempo-dependiente, con efecto postantibiótico prolongado. Los valores ABC_{24h}/CMI que mejor discriminan entre la probabilidad de éxito o fracaso, clínico o microbiológico, son respectivamente de 12 y 18 µg·h/ml¹¹⁹⁻¹²¹. Con la dosificación habitual de 50 mg/12 h iv, en estado de equilibrio estacionario se obtiene un ABC_{24h} en suero de 4-6 µg·h/l^{122,123}. La CMI₉₀ frente a SARM es de 0,25-0,50 mg/l¹²⁴⁻¹²⁶. La experiencia clínica en el tratamiento de infecciones producidas por SARM, salvo en infección de piel y partes blandas, es limitada. Tigeciclina ha obtenido resultados similares a los de la asociación de vancomicina con aztreonam en la infección de piel y partes blandas producida por SARM^{127,128} o por SARM¹²⁹. En el tratamiento de la peritonitis no se han observado diferencias de eficacia clínica ni de erradicación bacteriológica entre tigeciclina e imipenem^{130,131}.

Peculiaridades de la infección estafilocócica que influyen en la elección del tratamiento

Con independencia de la sensibilidad de *S. aureus* a los betalactámicos, existen ciertas características de la infección estafilocócica que es necesario considerar al elegir el antimicrobiano más apropiado y decidir la duración del tratamiento. Entre éstas destacan:

- *S. aureus* coloniza la mucosa nasal de la mayoría de pacientes infectados y eventualmente puede causar infección recurrente. Cuando la cepa colonizante es resistente a meticilina, el riesgo de infección es significativamente superior al observado en portadores de cepas sensibles a meticilina¹³². En un estudio, cerca del 30% de pacientes con colonización nasal por SARM desarrollaron infección en el curso de los 18 meses siguientes a su detección¹³³.

La mayoría de antibióticos administrados por vía sistémica, excepto linezolid¹³⁴ y rifampicina¹³⁵, no disminuyen la tasa de colonización nasal. El empleo de quinolonas se ha asociado con un aumento del riesgo de colonización por SARM¹³⁶⁻¹³⁹. El tratamiento de los pacientes con infección por SARM incluye la aplicación tópica, en ambas fosas nasales, de mupirocina al 2% cada 8 h durante 5-7 días y, si es posible, el empleo de clorhexidina en *spray* para aplicación oral y/o en solución jabonosa para el baño diario. En pacientes con intubación traqueal o sonda nasogástrica no se recomienda la descolonización con mupirocina porque en estas circunstancias es poco efectiva y puede inducir la aparición de resistencia. Algunos datos recientes sugieren que las cepas de SARM de procedencia comunitaria, productoras de leucocidina de PVL, se hallan en las fosas nasales con menor frecuencia de lo esperado¹⁴⁰.

- La gravedad de algunas infecciones por *S. aureus* obedece a la producción de toxinas (alfahemolisina, PVL) o

de superantígenos (TSST-1, enterotoxinas). En la elección del antimicrobiano para tratamiento de determinadas infecciones estafilocócicas (síndrome del shock tóxico, fascitis o neumonía necrosantes), debe tenerse en cuenta el potencial efecto del antibiótico sobre la producción de toxinas¹⁴¹. Algunos de los antibióticos que bloquean la síntesis proteica, como clindamicina y linezolid, suprimen la producción de toxinas y/o superantígenos¹⁴²⁻¹⁴⁴ y pueden mejorar el pronóstico de la infección¹⁴⁵. Nafcilina, en cambio, a concentración subinhibitoria incrementa la expresión de las toxinas¹⁴². Es muy probable que la concentración de antibiótico sea subinhibitoria en la periferia de las áreas de necrosis, que eventualmente se producen en el curso de la infección estafilocócica. Otros posibles inconvenientes del empleo de un betalactámico incluyen el aumento de la respuesta inflamatoria originada por la liberación de componentes de la pared bacteriana y el hecho de que, durante la fase de crecimiento estacionario, se producen cambios en la expresión de las PBP (*penicillin-binding protein*) que disminuyen la sensibilidad del microorganismo al antibiótico¹⁴⁶. Vancomicina no modifica la producción de PVL¹⁴². La actividad bactericida de daptomicina no se traduce en un efecto proinflamatorio y, asociada con un betalactámico, puede atenuar la respuesta inflamatoria generada *in vitro* en macrófagos expuestos a *S. aureus*¹⁴⁷ o en modelos de meningitis neumocócica en animales^{148,149}.

En caso de infección grave producida por cepas de SARM productoras de PVL debe considerarse, en primer lugar, el tratamiento con linezolid o con clindamicina. Si se emplea clindamicina es necesario asociarla a otro antibiótico antiestafilocócico activo frente a SARM, hasta confirmar que no existe resistencia inducible a la misma¹⁵⁰. *In vitro* la PVL puede neutralizarse con los anticuerpos específicos que contienen los preparados de inmunoglobulinas para administración iv¹⁵¹. Sin embargo, el papel de la administración iv de IgG en caso de infección por cepas productoras de PVL no está bien definido. Cabe considerar su empleo en infecciones graves, a dosis similares o mayores que las recomendadas en el tratamiento del síndrome del shock tóxico estreptocócico¹⁵²⁻¹⁵⁴. Puede utilizarse una dosis inicial de 2 g/kg seguida, eventualmente, de otra igual a las 48 h, si persiste la sepsis grave o la respuesta es parcial.

- La bacteriemia por *S. aureus* muestra una elevada tendencia a originar metástasis, probablemente porque el microorganismo dispone de varias proteínas de superficie que facilitan su adherencia a componentes de la matriz extracelular (colágeno, fibrinógeno, fibrina). Los lugares más frecuentes de metástasis son huesos, articulaciones, discos intervertebrales, músculos psoas, espacio epidural, riñones y válvulas cardíacas, entre otras localizaciones. La existencia de metástasis condiciona la duración del tratamiento. Sin embargo, las metástasis pueden pasar desapercibidas durante los primeros días o semanas y manifestarse un mes después del episodio de bacteriemia²⁹. Es necesario realizar un interrogatorio y examen físico cuidadosos y solicitar pruebas de imagen en presencia de cualquier dato compatible con la existencia de un foco inflamatorio¹⁵⁵.

Una cuestión que ha suscitado cierta controversia en el manejo del paciente con bacteriemia estafilocócica, primaria u originada en un catéter, es la necesidad de descartar la existencia de endocarditis infecciosa (EI) mediante la práctica de un ecocardiograma transesofágico. En un estudio de Fowler et al.¹⁵⁶ en el que se incluyeron 103 pacientes con bacteriemia estafilocócica, se observó una tasa de EI del 26%, a pesar de que solo un 7% de los pacientes tenía manifestaciones clínicas indicativas de ésta. El ecocardiograma transesofágico tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99% para detectar la presencia de EI, frente a un 32 y 100% respectivamente del ecocardiograma transtorácico. La alta frecuencia de EI no sospechada por las manifestaciones clínicas y el buen rendimiento diagnóstico del ecocardiograma transesofágico condujeron a los autores a recomendar la inclusión de esta prueba en la valoración inicial del paciente con bacteriemia estafilocócica. Sin embargo, 19 de los 26 pacientes con EI incluidos en el estudio tenían algún tipo de cardiopatía predisponente y otros 5 eran adictos a drogas por vía parenteral¹⁵⁶. La necesidad de realizar un ecocardiograma es incuestionable si se observa la aparición de un nuevo soplo o de lesiones cutáneas compatibles con endocarditis o el paciente lleva una prótesis valvular o un marcapasos¹⁵⁷. Es asimismo necesario si el paciente sufre una valvulopatía, tiene el antecedente de un episodio previo de EI, la bacteriemia es de origen comunitario o existen metástasis sépticas. La probabilidad de que el paciente tenga EI es significativamente mayor en presencia de cualquiera de estas circunstancias^{34,158}. En un estudio de una serie de 724 pacientes con bacteriemia estafilocócica, cuya evolución se siguió durante 12 semanas, se observó que la persistencia de la fiebre o de la bacteriemia, a las 72 horas de iniciar el tratamiento, eran factores predictivos de la existencia de un foco metastásico, incluyendo la EI¹⁵⁹. Otros estudios posteriores han confirmado esta observación^{29,157}.

En caso de bacteriemia originada en un catéter, la decisión de practicar un ecocardiograma transesofágico puede supeditarse a la existencia de cualquiera de los siguientes factores: a) datos clínicos indicativos de endocarditis, tromboflebitis o metástasis sépticas distantes; b) existencia de una valvulopatía; c) antecedente de un episodio de EI, y d) persistencia de la fiebre o de la positividad de los hemocultivos al tercer día de tratamiento antibiótico apropiado. De lo contrario, si el paciente no cumple ninguno de estos criterios, el episodio se clasifica como bacteriemia no complicada, puede prescindirse del ecocardiograma y la duración del tratamiento se limita a 14 días. La experiencia clínica obtenida en varias series amplias de pacientes con bacteriemia estafilocócica no complicada, indica que los pacientes que cumplen los criterios mencionados pueden recibir tratamiento durante 10-14 días, con un riesgo mínimo de desarrollar EI u otra complicación séptica en el curso de los 3 meses siguientes¹⁶⁰⁻¹⁶³. Sin embargo, se desconoce en qué medida estos resultados son extrapolables a la infección por SARM, porque en los estudios aludidos no se indica qué porcentaje de episodios fueron debidos a SARM. En el artículo

de Pigrau et al.¹⁶⁰, 21 de los 64 pacientes con infección no complicada y en el de Malanoski et al.¹⁶² 35 de 50, recibieron tratamiento con vancomicina, con buena evolución. No obstante, en otros estudios, los pacientes con bacteriemia por SARM originada en un catéter venoso, tratados con vancomicina, tuvieron una tasa de recidiva de la bacteriemia superior a la observada en los pacientes con infección por SASM que recibieron un betalactámico^{32,164-166}.

El tiempo que tarda el hemocultivo en hacerse positivo puede orientar sobre el foco de origen de la bacteriemia producida por *S. aureus*. Si el paciente no ha recibido tratamiento antibiótico y el hemocultivo se extrae por punción venosa, un tiempo de crecimiento inferior a 14 h sugiere la existencia de un foco endovascular^{167,168}.

El tratamiento antibiótico de la bacteriemia por SARM con foco en un catéter venoso puede hacerse con un gluco péptido o con daptomicina (si la CMI de vancomicina es $\geq 1,5$ mg/l). Si la evolución clínica es favorable y los hemocultivos se negativizan, a partir del 5-7.º día de administración iv del antibiótico, el tratamiento puede completarse por vía oral con linezolid. Otras posibilidades son las asociaciones de rifampicina con cotrimoxazol, clindamicina, doxiciclina o ácido fusídico, según la sensibilidad de la cepa. Como se comentará más adelante, el catéter debe retirarse.

- *S. aureus* induce un estado protrombótico en relación con su capacidad de adherirse y activar las plaquetas y por efecto del *clumping factor* sobre los factores de la coagulación. La aparición de tromboflebitis no es rara cuando la infección estafilocócica se origina en un catéter. En un estudio en el que se practicó una ecografía doppler de los vasos venosos supraaórticos a pacientes con bacteriemia por *S. aureus* originada en un catéter venoso central, se observó algún grado de trombosis venosa en el 71% de los casos¹⁶⁹. En la mayoría de pacientes la trombosis no se detectó en la exploración física y la sensibilidad de ésta comparada con la ecografía fue inferior al 24%. No obstante, ninguno de ellos sufrió embolias pulmonares a pesar de que no recibieron tratamiento anticoagulante. Cuatro pacientes con trombosis venosa presentaron recurrencia de la bacteriemia frente a ninguno del grupo sin trombosis.

En caso de tromboflebitis séptica, si se considera indicado instaurar tratamiento anticoagulante, es aconsejable practicar antes un ecocardiograma para descartar la presencia de EI, puesto que existe un riesgo importante de hemorragia cerebral en pacientes con EI del lado izquierdo producida por *S. aureus*, que reciben anticoagulantes¹⁷⁰. Los mecanismos de hemorragia cerebral en la EI se han relacionado con la rotura de un aneurisma micótico, la transformación hemorrágica de un infarto isquémico y la rotura arterial en caso de arteritis.

- *S. aureus* tiene una buena tolerancia a las variaciones de pH, lo que le permite colonizar lugares con pH relativamente ácido como la piel, la vagina o la orina, sobrevivir en abscesos y multiplicarse en el interior de los fagolisosomas. Además, en el citoplasma celular puede sufrir cambios fenotípicos consistentes en la formación de las llamadas variantes de

colonia pequeña^{171,172}. La persistencia intracelular es uno de los mecanismos por los que *S. aureus* puede originar infección crónica o recidivante¹⁷³.

La actividad de los antibióticos frente a bacterias intracelulares depende, entre otros factores, de su concentración en los distintos compartimentos del citoplasma celular, del pH del medio y del estado metabólico de la bacteria. Las variaciones del pH tienen un efecto contrapuesto en la actividad intrínseca y concentración intracelular de muchos antibióticos. El medio ácido empeora la actividad de macrólidos, aminoglucósidos y quinolonas y a su vez aumenta la concentración de estos antimicrobianos en el citoplasma y en el fagolisosoma. El resultado neto final es un efecto negativo en la eficacia del antibiótico^{174,175}. En cambio, los antibióticos betalactámicos, que difunden mal al interior de la célula, mejoran su actividad en medio ácido. De hecho, al pH de 5,4 del fagolisosoma, SARM puede recuperar la sensibilidad a los antibióticos betalactámicos, que se comportan como bacteriostáticos¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. Aminoglucósidos, betalactámicos y vancomicina son poco activos frente a las variantes de colonia pequeña de *S. aureus*¹⁸⁰. Rifampicina es probablemente el antibiótico más activo frente a *S. aureus* intracelular¹⁸¹.

No se dispone de estudios prospectivos de tratamiento de pacientes con infección producida por variantes de colonia pequeña de *S. aureus* y, por otro lado, desconocemos tanto los parámetros de FC/FD que rigen la actividad intracelular de los antibióticos como la CMI en las condiciones del medio intracelular. Por todo ello, el tratamiento óptimo no ha sido definido. Sin embargo, en base a la buena difusión de rifampicina al citoplasma celular, los resultados de su actividad *in vitro* y la experiencia adquirida en el tratamiento de infecciones osteoarticulares, es razonable considerar el empleo de rifampicina en los casos de bacteriemia persistente o recidivante. La asociación de rifampicina con cotrimoxazol o quinolonas (según la sensibilidad *in vitro*) puede evitar la selección de mutantes resistentes a ésta, especialmente si se trata de SASM¹⁷¹.

- *Staphylococcus aureus* puede formar biopelículas en la superficie de material inerte. La causa más frecuente de infección estafilocócica crónica, rebelde al tratamiento antibiótico o recidivante, es la formación de biopelículas en catéteres vasculares, secuestros óseos, marcapasos o cualquier tipo de material extraño endovascular. El catéter venoso con infección por *S. aureus*, que no se retira, a menudo es causa de bacteriemia persistente o recidivante^{29,32,162,182} y de complicaciones sépticas distantes, tanto más frecuentes cuanto mayor sea el tiempo de permanencia del catéter¹⁸³. En un estudio de pacientes con bacteriemia por *S. aureus* asociada a infección del catéter venoso, la probabilidad de recidiva de la bacteriemia o de muerte atribuible a la infección fue 6,5 veces superior en los pacientes a quienes no se les retiró el catéter¹⁶⁴. El riesgo de aparición de complicaciones sépticas¹⁸³ o de bacteriemia persistente¹⁸² es probablemente mayor en caso de infección por SARM.

El análisis de la actividad de los diferentes antibióticos frente a la población bacteriana de biopelículas de *S. aureus*

está fuera del ámbito de esta guía de carácter general. Brevemente, mencionaremos que la experiencia clínica más favorable se ha obtenido en el tratamiento de la infección por SASM con rifampicina asociada a otro antibiótico, generalmente una quinolona. Datos procedentes de estudios *in vitro* indican que los nuevos antiestafilocócicos como linezolid¹⁸⁴, tigeciclina^{185,186} y especialmente daptomicina¹⁸⁷⁻¹⁹¹, tienen cierta actividad frente a biopelículas de *Staphylococcus* spp., que podría resultar de utilidad, entre otras indicaciones, para el sellado de catéteres.

El tratamiento de la infección estafilocócica incluye la retirada del material intravascular o protésico cuando se considere que es el origen de la infección. De lo contrario, la posibilidad de fracaso o recidiva de la bacteriemia es muy elevada. En situaciones excepcionales, como es el caso de un catéter vascular tunelizado o un dispositivo implantado, que no puedan sustituirse (trombocitopenia grave y dificultad para la colocación de una nueva vía en otra localización), puede plantearse, como último recurso, el sellado del catéter con antibióticos junto al tratamiento sistémico, siempre que el paciente no tenga criterios de sepsis grave, clínica de infección local, metástasis sépticas o neutropenia. La tasa de curación con el sellado, en caso de infección por *S. aureus*, es del 40%¹⁹²⁻¹⁹⁵, cifra significativamente inferior a la observada en la infección por *S. coagulans* negativa o por bacilos gramnegativos. En un estudio observacional realizado con pacientes de hemodiálisis no se apreciaron diferencias en la eficacia del sellado en relación con la sensibilidad de *S. aureus* a meticilina¹⁹⁴. El sellado del catéter con antibiótico puede realizarse con vancomicina o teicoplanina utilizadas a una concentración de 5 mg/ml. Es aconsejable realizar el sellado a diario durante 7-10 días, durante un mínimo de 8-12 horas al día¹⁹⁵. Un intervalo superior a un día aumenta la probabilidad de que la concentración de antibiótico en el extremo distal del catéter disminuya por debajo del umbral de eficacia¹⁹⁶.

S. aureus y *Candida* spp. son los microorganismos que con mayor frecuencia causan bacteriemia persistente a pesar del tratamiento antimicrobiano apropiado. En el caso de *S. aureus*, la bacteriemia que persiste al 3.º día de tratamiento antibiótico apropiado puede deberse a: a) no haber retirado el catéter infectado; b) colonización/infección del catéter que se colocó en sustitución del que causó la infección. La probabilidad de infección del nuevo catéter es mayor si éste se coloca antes de retirar el catéter infectado, o antes de administrar la primera dosis de antibiótico, o si el antibiótico administrado no es activo frente a SARM; c) presencia de un foco endovascular (endocarditis, trombosis venosa infectada, infección de un marcapasos, infección de un injerto vascular o de una fístula de diálisis); d) existencia de un foco metastático profundo. La metástasis séptica (artritis, osteomielitis, discitis, absceso visceral, del psoas) puede ser consecuencia de la bacteriemia más que su causa, y el hecho de encontrarla no debe hacer abandonar la búsqueda de un foco endovascular; y e) ocasionalmente todas las exploraciones dirigidas a estudiar las posibilidades mencionadas son reiteradamente negativas. Es posible que algunos

de estos casos obedezcan a la localización y persistencia de *S. aureus* en el citoplasma del endotelio vascular^{197,198}, probablemente en forma de variantes de colonia pequeña.

La bacteriemia que recurre en el curso del mes siguiente a la finalización del tratamiento suele corresponder a una recidiva debida a persistencia de la infección original en cualquiera de las localizaciones comentadas en el párrafo anterior. La recurrencia tardía acostumbra a deberse a una reinfección a partir de la colonización nasal o de otra mucosa y, en caso de infección por SARM, a menudo se trata de la misma cepa inicial^{166,199}.

Si la bacteriemia por SARM, primaria u originada en un catéter venoso, persiste al cabo de 3-5 días de haber retirado el catéter e iniciado el tratamiento antibiótico apropiado y no existe un foco metastásico aparente, el tratamiento debe ajustarse a la sensibilidad de la cepa aislada y la gravedad del caso de acuerdo con el siguiente esquema. Si el paciente ha estado recibiendo vancomicina, es posible que la CMI de ésta haya aumentado aun hallándose dentro del margen que se considera sensible^{56,57}. Si la CMI de vancomicina permanece ≤ 1 mg/l y el paciente se mantiene estable, puede seguirse con este antibiótico, ajustando las dosis a fin de obtener un valle de 15-20 mg/l. Por el contrario, si la CMI es $\geq 1,5$ mg o existen criterios de sepsis grave, se recomienda sustituir vancomicina por daptomicina administrada a dosis de 6-10 mg/kg/día. Es aconsejable confirmar la actividad de daptomicina porque existe cierta correlación entre el aumento de CMI de vancomicina y una pérdida moderada de actividad de daptomicina^{55,200,201}. Otra posibilidad es emplear linezolid 600 mg/12 h oral o iv. Si no existe contraindicación para el empleo de un aminoglucósido o de rifampicina, en casos de particular gravedad o persistencia de la bacteriemia pueden realizarse asociaciones de daptomicina con gentamicina 3 mg/kg/día iv y/o rifampicina 300-450 mg/12 h oral o iv, o de linezolid con rifampicina y, como último recurso, la asociación de daptomicina con linezolid.

Rifampicina tiene una elevada actividad frente al estafilococo y una excelente penetración tisular. Los estudios realizados *in vitro* muestran que la asociación de rifampicina con otros antibióticos con frecuencia es antagónica o indiferente frente a *S. aureus*. En cambio, se obtienen mejores resultados con la asociación respecto a la monoterapia cuando la comparación se realiza *in vivo* en modelos de infección por *S. aureus* en animales²⁰². La ventaja observada *in vivo* probablemente se debe

a la actividad de rifampicina frente a microorganismos localizados en el citoplasma celular o en biopelículas, como sugieren los estudios que comparan el efecto de la asociación en los medios intracelular y extracelular²⁰³. La experiencia clínica indica que, en una infección aguda como la El estafilocócica sobre válvula natural, rifampicina no ofrece un beneficio clínico inmediato y puede incluso alargar la duración de la bacteriemia^{204,205}. En cambio, la adición de rifampicina puede ser útil en infecciones crónicas o recidivantes como la osteomielitis o las infecciones que se desarrollan sobre material protésico.

El riesgo de toxicidad hepática y la posible interacción con el metabolismo de otros fármacos desaconsejan la adición de rifampicina en la pauta de tratamiento inicial de una infección estafilocócica, en la que el beneficio esperable es escaso o nulo²⁰⁵.

La duración del tratamiento de la bacteriemia persistente producida por SARM depende del foco de origen de la misma y de si existen o no metástasis sépticas. Si se ha retirado el catéter, las pruebas de imagen no identifican otro posible foco de la bacteriemia y se descarta cualquier complicación metastásica, el tratamiento antibiótico se mantiene hasta 15 días después del primer hemocultivo negativo. Es necesario repetir los hemocultivos, durante el tratamiento antibiótico, a intervalos de 3 días hasta su negativización.

• *S. aureus*, y SARM en particular, pueden desarrollar resistencia con cierta facilidad a la mayoría de antibióticos. Por esta razón, algunos antibióticos como rifampicina, ácido fusídico, fosfomicina y, en el caso de infección por SARM las quinolonas, no deben emplearse en pautas de monoterapia. Se ha descrito la aparición de resistencia frente a daptomicina y linezolid, especialmente cuando se han usado durante periodos prolongados y/o en el tratamiento de localizaciones de la infección que suelen cursar con una densidad de población bacteriana elevada²⁰⁶⁻²¹¹. Una de las medidas más eficaces para disminuir el desarrollo de resistencia, acelerar la curación y mejorar el pronóstico de la sepsis estafilocócica es la reducción de la carga bacteriana mediante el drenaje, desbridamiento o retirada inmediata del cuerpo extraño infectado. Un estudio de pacientes con bacteriemia estafilocócica clasificados en función de la posibilidad de erradicar el foco de origen de la infección, demostró que la eliminación del mismo era el factor más importante asociado a una evolución favorable²¹².

Recomendaciones

6. La infección grave por SARM que cursa con destrucción o necrosis tisular (fascitis o neumonía necrosantes), probablemente por acción de la PVL, debe tratarse con linezolid o con clindamicina asociada a otro antibiótico activo frente a SARM (daptomicina o vancomicina) hasta confirmar que la cepa no presenta resistencia inducible a clindamicina. [BIII]
7. En el paciente con bacteriemia por SARM originada en un catéter venoso, las siguientes situaciones son indicación de practicar un ecocardiograma transesofágico: a) existencia de una valvulopatía o del antecedente de endocarditis; b) clínica sugerente de endocarditis (fenómenos cutáneos, soplo); c) existencia de tromboflebitis o de metástasis séptica; d) persistencia de la fiebre o de la bacteriemia al 3.º día de tratamiento, y e) necesidad de instaurar tratamiento anticoagulante. La exploración puede realizarse al 5-7.º día de tratamiento antibiótico (o antes si se considera indicado). [AI]

Recomendaciones (cont.)

8. En caso de bacteriemia por SARM originada en un catéter debe procederse a su retirada, a ser posible inmediata. El mismo principio (sin necesidad de extracción inmediata) es aplicable a cualquier otra infección por SARM sobre material extraño o protésico. [AII]
9. El paciente con bacteriemia por SARM no complicada, originada en un catéter venoso, debe recibir tratamiento antibiótico durante 14 días [BII]. Se considera que la bacteriemia no es complicada en ausencia de los criterios que indican la práctica de un ecocardiograma o cuando éste descarta la presencia de EI y no existen metástasis. El tratamiento puede hacerse con vancomicina (CMI de la cepa aislada ≤ 1 mg/l) o daptomicina (CMI de vancomicina $\geq 1,5$ mg/l) [AII]. Es necesario practicar hemocultivos durante el tratamiento, a intervalos de 3 días, hasta su negativización. Si los hemocultivos son negativos y la evolución clínica es favorable, al final de la 1.ª semana puede considerarse el paso a vía oral con linezolid 600 mg/12 h o, como alternativas, con las asociaciones de rifampicina con cotrimoxazol, clindamicina, doxiciclina o ácido fusídico, según el resultado del antibiograma. [BIII]
10. La bacteriemia por SARM que persiste (≥ 3 días) a pesar del tratamiento antibiótico apropiado o recurre tras la retirada de un catéter infectado puede deberse a la colonización o infección del nuevo catéter (colocado en sustitución del infectado), a la existencia de una tromboflebitis séptica, endocarditis u otro foco endovascular o a una metástasis profunda (absceso, osteomielitis). Con menor frecuencia se trata de una reinfección, a partir de la persistencia de la colonización nasal o de otra localización.
11. En caso de bacteriemia por SARM persistente (≥ 3 días) o recidivante, además del examen físico, deben practicarse las exploraciones complementarias pertinentes para identificar el posible origen, incluyendo un ecocardiograma transesofágico y, según la clínica acompañante, un eco-doppler de vasos supraaórticos o una gammagrafía con leucocitos marcados. [AIII]
12. La bacteriemia por SARM primaria o asociada a un catéter, sin un foco metastásico aparente, que recidiva o persiste durante más de 3-5 días a pesar del tratamiento antibiótico apropiado y la retirada del catéter, puede tratarse con vancomicina si la CMI de ésta es ≤ 1 mg/l, ajustando las dosis para obtener un valle de 15-20 mg/l. En caso de que la CMI de vancomicina sea $\geq 1,5$ mg/l y/o se cumplan criterios de sepsis grave, vancomicina debe sustituirse por daptomicina administrada a dosis de 6-10 mg/kg/día sola o asociada a gentamicina 3 mg/kg/día y/o rifampicina 300-450 mg/12 h (siempre que la cepa sea sensible y no existan contraindicaciones para su empleo) [BIII]. Otra posibilidad es el empleo de linezolid 600 mg/12 h solo o asociado con rifampicina 300-450 mg/12 h [BIII]. Es necesario practicar hemocultivos durante el tratamiento, a intervalos de 3 días, hasta su negativización. Si se ha retirado el catéter y se ha descartado la existencia de metástasis sépticas, el tratamiento antibiótico se mantiene al menos hasta 15 días después del primer hemocultivo negativo. [BIII]
13. La asociación de rifampicina con otro antibiótico antiestafilocócico raramente es sinérgica, puede ser antagónica y no mejora la evolución de la infección aguda. Sin embargo, en caso de bacteriemia persistente o recidivante sin un foco aparente o de infección crónica sobre material protésico o involucro óseo, las asociaciones de rifampicina con otro antibiótico pueden resultar ventajosas, posiblemente por la actividad de ésta sobre población bacteriana intracelular o en el seno de biopelículas. [AII]
14. En caso de existencia de pus o de tejido necrótico (excepto cuando se localiza en el pulmón) debe considerarse, en primer lugar, la posibilidad de vaciado por punción transcutánea, drenaje o desbridamiento quirúrgico. [AI]

ESQUEMA GENERAL PARA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO EN LA INFECCIÓN CON PROBABLE PARTICIPACIÓN DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA

La posibilidad de que un síndrome séptico sea de etiología estafilocócica debe plantearse en presencia de cualquiera de las siguientes circunstancias: *a)* existencia de determinadas comorbilidades (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica en programa de diálisis, dermatopatía crónica y/o extensa, adicción a drogas por vía parenteral); *b)* origen de la infección en un catéter venoso, piel y partes blandas, material protésico, osteomielitis, artritis, endocarditis aguda o neumonía nosocomial tardía asociada a ventilación mecánica; *c)* evolución del foco primario o metastásico hacia la necrosis o supuración con formación de abscesos o aparición de metástasis sépticas, y *d)* presencia de cocos grampositivos en la coloración de Gram de muestras del foco séptico. En cada uno de estos casos, hay que considerar la conveniencia de iniciar tratamiento antimicrobiano empírico activo frente a *S. aureus*. Otra circunstancia en la que ha de plantearse

la indicación de tratamiento empírico antiestafilocócico es la sepsis grave o el shock séptico en ausencia de datos que permitan orientar su etiología o descartar razonablemente la participación de *S. aureus*.

Una vez tomada la decisión de iniciar tratamiento antiestafilocócico, el paso siguiente es valorar las posibilidades de que la cepa causal sea resistente a cloxacilina. Los pacientes con bacteriemia por SARM que reciben un tratamiento empírico inicial no apropiado (betalactámico) tienen mayor probabilidad de fallecer^{42,43}, una estancia hospitalaria más prolongada y un coste global del tratamiento superior²¹³ al observado en los pacientes que reciben un antibiótico activo frente a SARM, dentro de las primeras 24 h de la obtención de las muestras para cultivo. La prescripción de tratamiento empírico no apropiado en pacientes con infección por SARM es muy frecuente. De hecho, los estudios que han analizado las consecuencias del error en la elección del tratamiento inicial señalan que entre el 50 y el 70% de pacientes con infección por SARM había recibido un tratamiento inicial incorrecto²¹³⁻²¹⁵. Dado que

las manifestaciones clínicas de la infección por SARM son inespecíficas, la sospecha de su posible implicación en la sepsis debe basarse en la valoración de la probabilidad de que el paciente esté colonizado. El riesgo de colonización por SARM puede considerarse significativo en los siguientes supuestos: *a)* el paciente tiene el antecedente de colonización o infección por SARM; *b)* la prevalencia de infección por SARM en el centro o unidad de hospitalización es superior al 10% de los aislamientos de *S. aureus*, y *c)* el paciente cumple dos o más de los siguientes criterios: *a')* ha estado ingresado en un hospital en el curso del último año o procede de una residencia geriátrica o centro sociosanitario de un área con endemia de SARM; *b')* ha recibido tratamiento antibiótico con una quinolona en los seis meses previos; *c')* es mayor de 65 años, y *d')* se halla en programa de diálisis por insuficiencia renal crónica. Cada uno de estos criterios se ha identificado, en estudios epidemiológicos, como factor de riesgo de infección/colonización por SARM^{136,138,139,216-219}.

Si el paciente no cumple ninguna de estas condiciones, el tratamiento empírico inicial puede hacerse con cloxacilina o con otro betalactámico activo frente a *S. aureus*, en función del espectro antimicrobiano que se considere necesario. Por el contrario, en presencia de cualquiera de los factores de riesgo mencionados o si el paciente tiene antecedentes de alergia anafiláctica a la penicilina, debe considerarse la prescripción de un tratamiento alternativo al betalactámico.

En infecciones leves, como un absceso cutáneo o celulitis de extensión reducida y sin repercusión sistémica, como alternativa a los betalactámicos cabe considerar el empleo por vía oral de clindamicina, cotrimoxazol, doxiciclina o linezolid²²⁰⁻²²³. La elección depende de las tasas locales de resistencia a estos antimicrobianos. En el caso de clindamicina, la posibilidad de empleo debe valorarse en función de la prevalencia en la comunidad de cepas de SARM con resistencia de tipo MLSBi (macrólido-lincosamina-estreptogramina B inducible)²²⁴. El drenaje es la medida terapéutica más importante en el tratamiento de los abscesos, incluidos los producidos por SARM²²⁵. Sin embargo, en un estudio en el que se analizaron cerca de 500 enfermos con infección cutánea por SARM de origen comunitario, la mayoría con abscesos, se observó que el único factor asociado de forma independiente con el fracaso del tratamiento fue el haber recibido un antibiótico no activo frente a SARM. De los 45 pacientes en los que el tratamiento fracasó, 38 requirieron un nuevo drenaje y 20 fueron hospitalizados²²⁶.

La experiencia publicada con el empleo de clindamicina, cotrimoxazol o doxiciclina en el tratamiento de la infección leve de piel y partes blandas producida por SARM es escasa pero favorable^{227,228}. Cuando se emplean en pautas de tratamiento empírico, debe recordarse que tanto cotrimoxazol como doxiciclina no se consideran una opción terapéutica apropiada para la infección debida a estreptococo beta-hemolítico del grupo A, por lo que es aconsejable asociarlas

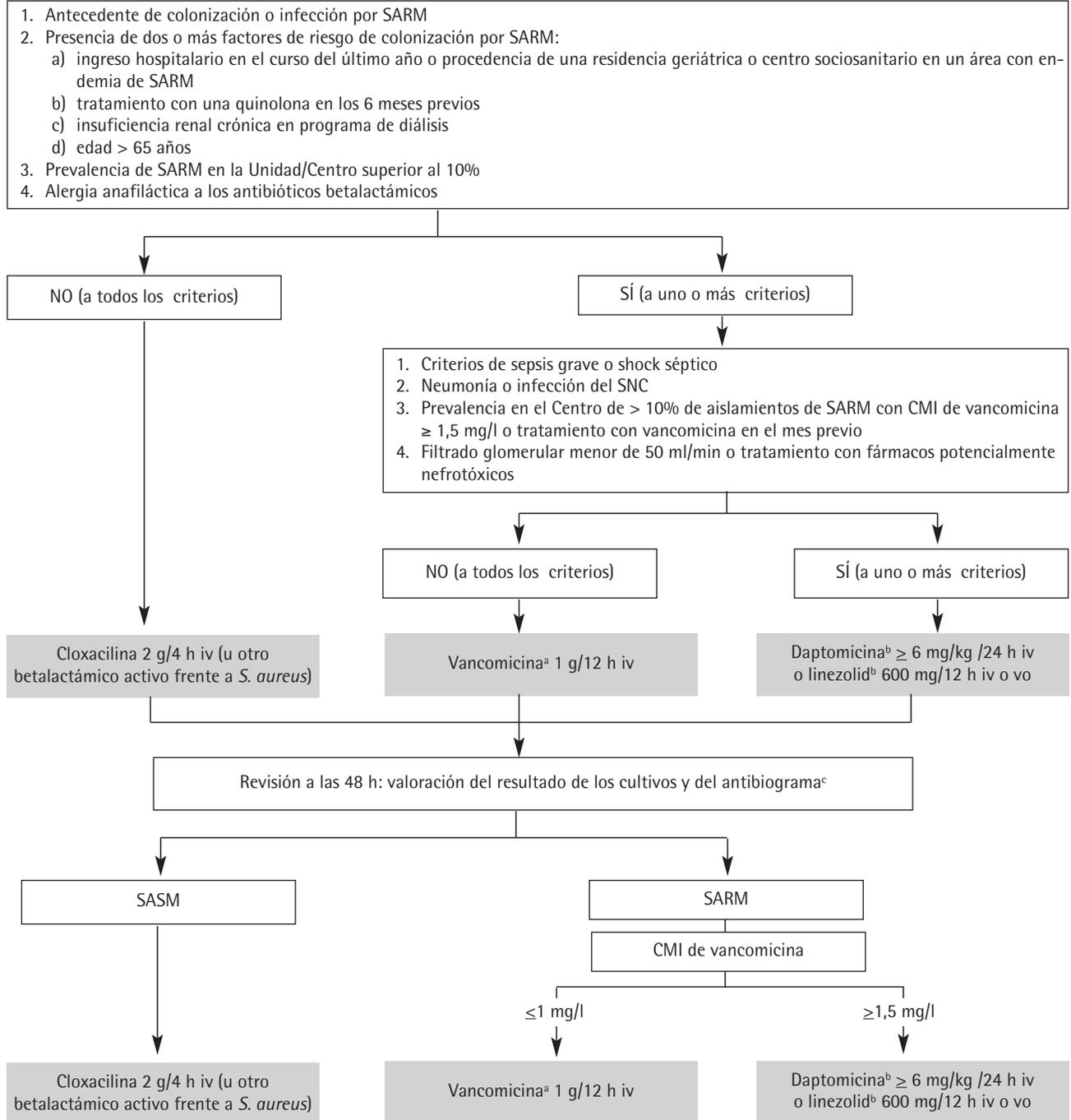
con amoxicilina. Las quinolonas se han excluido de las posibles alternativas terapéuticas, porque la tasa de resistencia en cepas de SARM suele ser superior al 20% y, en cualquier caso, el riesgo de desarrollo de resistencia durante el tratamiento, si se emplean en monoterapia, parece ser superior al observado cuando la infección es debida a SARM.

En infecciones de gravedad moderada o alta, las opciones de tratamiento empírico frente a SARM incluyen los glucopéptidos, linezolid, daptomicina y tigeciclina. Como ya se ha comentado, la experiencia clínica obtenida con el empleo de vancomicina indica que ésta es menos eficaz que las penicilinas isoxazólicas y que su eficacia, aun siendo la cepa sensible, varía de forma significativa en función del valor de la CMI. De acuerdo con estas observaciones, consideramos que el tratamiento antibiótico empírico de elección en una probable infección por SARM es daptomicina o linezolid en lugar de vancomicina, en las siguientes circunstancias: *a)* infección que cursa con criterios de sepsis grave; *b)* neumonía o infección del SNC; *c)* riesgo de que la cepa de SARM tenga una CMI de vancomicina $\geq 1,5$ mg/l (prevalencia de estas cepas en el centro superior al 10% de aislados de SARM o tratamiento con vancomicina durante el mes previo), y *d)* filtrado glomerular inferior a 50 ml/min (edad > 65 años con creatinina >1,4 mg/l) o tratamiento con fármacos cuya potencial nefrotoxicidad puede agravarse con la administración concomitante de vancomicina.

La elección entre daptomicina, linezolid o tigeciclina debe basarse en la experiencia clínica obtenida en estudios comparativos con otras pautas (habitualmente con vancomicina), en la localización del foco primario y las posibles metástasis y en la valoración de determinadas ventajas de los diferentes antimicrobianos como son la buena difusión tisular de linezolid, la rápida actividad bactericida de daptomicina, el amplio espectro antibacteriano de tigeciclina y el bloqueo de la producción de toxinas y superantígenos o en la liberación de componentes proinflamatorios de la pared bacteriana, observado con el empleo de linezolid y daptomicina. Linezolid se considera el antimicrobiano de elección en caso de neumonía, endooftalmítis o infección del SNC. Daptomicina es el antimicrobiano de elección en caso de bacteriemia primaria o relacionada con un catéter y en la EI. En la infección polimicrobiana intraabdominal o de piel y partes blandas puede considerarse el empleo de tigeciclina.

Si el paciente no cumple ninguna de las circunstancias que comportan un riesgo de fracaso del tratamiento con vancomicina, el tratamiento empírico puede iniciarse con este antimicrobiano. Con objeto de optimizar en lo posible la eficacia de vancomicina, es necesario determinar su concentración sérica en el valle de la tercera dosis (en estado de equilibrio estacionario) y ajustar las dosis siguientes para obtener valores de 15-20 mg/l. Si se prevé que el volumen de distribución de vancomicina puede ser elevado (paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica importante,

Figura 1 Esquema general para la elección del tratamiento antibiótico empírico en la infección con probable participación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina



^a Determinar la concentración sérica de vancomicina a la tercera dosis y ajustar las dosis siguientes para obtener un valle de 15-20 mg/l. Si se prevé que el volumen de distribución de vancomicina puede ser elevado (paciente con hipoalbuminemia, edemas o ascitis), debe considerarse la administración de las primeras dosis de vancomicina a intervalos de 8 h (1 g/8 h). En infecciones potencialmente graves, como la endocarditis, considerar la asociación de vancomicina con cloxacilina hasta conocer el resultado del antibiograma; ^b Daptomicina es el antibiótico de elección en caso de bacteriemia primaria o relacionada con un catéter o endocarditis. En casos graves considerar la adición de una aminoglucósido y/o el empleo de dosis altas de daptomicina (8-10 mg/l). Linezolid es el antibiótico de elección en caso de neumonía, infección del SNC u oftálmica. Consultar el texto y la tabla 1 para la elección del tratamiento en otras localizaciones de la infección; ^c El resultado de una prueba de identificación rápida de *S. aureus* en el frotis nasal, puede ayudar en la toma de decisiones, especialmente en casos de infección de gravedad moderada o leve (ver texto). SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SNC: sistema nervioso central; CMI: concentración mínima inhibitoria; iv: intravenoso; vo: vía oral.

hipoalbuminemia, edemas o ascitis), debe considerarse la administración de las primeras dosis de vancomicina a intervalos de 8 h (1 g/8 h).

Como se ha señalado, el tratamiento de la infección estafilocócica con vancomicina es menos eficaz que el tratamiento con un betalactámico. Una posibilidad a considerar en pautas de tratamiento empírico, mientras se espera el resultado del antibiograma, es la asociación de vancomicina con el betalactámico. *In vitro*²²⁹⁻²³⁴ y en un modelo de EI en conejos²³¹ producida por *S. aureus*, con sensibilidad intermedia a glucopéptidos, la asociación del betalactámico con un glucopéptido fue a menudo sinérgica. No obstante, algunos autores, estudiando cepas de *S. aureus* con resistencia heterogénea a vancomicina, han observado cierto antagonismo cuando la asociación se hace empleando concentraciones subinhibitorias del betalactámico²³⁵.

Una vez se dispone del antibiograma y se conoce el valor de la CMI de vancomicina, el tratamiento puede modificarse en función de la evolución con el tratamiento inicial. Si el paciente ha recibido vancomicina y la evolución ha sido favorable, puede seguirse con el mismo tratamiento con independencia del valor de la CMI (en el supuesto de que la cepa sea sensible a vancomicina). Por el contrario, si el paciente sigue febril, el tratamiento se puede continuar con vancomicina si la CMI es ≤ 1 mg/l, ajustando las dosis para obtener un valle de 15-20 mg/l. En cambio, si la CMI del glucopéptido es $\geq 1,5$ mg/l, es conveniente sustituirlo por daptomicina o linezolid.

En cualquier infección estafilocócica de gravedad moderada o alta deben obtenerse hemocultivos, muestras del posible foco primario o metastásico y un frotis nasal. El frotis nasal es particularmente útil cuando no es posible obtener muestras del foco de origen de la sepsis, porque permite identificar precozmente el estado de colonización por *S. aureus* y conocer su sensibilidad a meticilina. Si el paciente está colonizado por una cepa de SARM, el tratamiento puede realizarse con cloxacilina. El cultivo negativo de un frotis nasal no permite descartar la infección por SARM, especialmente si ésta se debe a las actuales cepas comunitarias, que posiblemente colonizan las fosas nasales con menor frecuencia que las nosocomiales. La identificación rápida de SARM en el laboratorio de microbiología puede hacerse: a) sembrando la muestra directamente en un agar cromogénico selectivo para SARM; b) identificando la presencia de PBP2a mediante anticuerpos monoclonales unidos a partículas de látex (la prueba se aplica en cultivos con aislamiento de cocos compatibles con estafilococo), o c) detectando el gen *mecA*, el *SCCmec* y la proteína A, mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real realizadas directamente sobre la muestra o en un cultivo con aislamiento de cocos compatibles con estafilococo^{236,237}.

Si los hemocultivos iniciales confirman la existencia de bacteriemia estafilocócica, deben practicarse nuevos hemocultivos a intervalos de 3 días mientras éstos persistan positivos. El

hemocultivo debe practicarse incluso si la evolución es aparentemente favorable y el paciente queda afebril antes del tercer día de tratamiento antibiótico. En un estudio de pacientes con bacteriemia estafilocócica, el 50% de los hemocultivos positivos se obtuvieron en pacientes que estaban afebriles²⁹.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PARA INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EN LOCALIZACIONES ESPECÍFICAS

En este apartado se revisan las peculiaridades del tratamiento de la infección por SARM según su localización, se comenta la experiencia clínica existente y se especifica la pauta de tratamiento antibiótico más apropiada.

Bacteriemia

Las bases del tratamiento de la bacteriemia primaria o asociada a infección de un catéter vascular y de la bacteriemia persistente o recidivante se han definido en el apartado anterior. En la tabla 1 se recogen las pautas de tratamiento recomendadas en función del valor de la CMI de vancomicina.

Endocarditis infecciosa

La experiencia clínica adquirida en el tratamiento de la EI estafilocócica indica que: a) en la EI producida por SARM, las tasas de fracaso clínico y mortalidad en los pacientes tratados con vancomicina son significativamente superiores a las observadas en los que reciben un betalactámico (penicilina isoxazólica o cefalosporina)^{31,36,238,239}; b) la mortalidad permanece elevada incluso después de sustituir vancomicina por un betalactámico cuando se conoce la sensibilidad de la cepa, con un tiempo medio de demora de 3 días²³⁸; c) en la EI por SARM la adición de gentamicina al betalactámico no mejora el pronóstico, a lo sumo disminuye en 1 día la duración de la bacteriemia y tiene el riesgo de producir toxicidad renal^{240,241}; d) en la EI por SARM, la adición de rifampicina a vancomicina no mejora el pronóstico y puede prolongar la duración de la bacteriemia²⁰⁴, y e) cotrimoxazol es probablemente inferior a vancomicina²⁴². Todas estas observaciones se han hecho en pacientes con EI sobre válvula natural, en estudios observacionales o abiertos y con un número de casos relativamente pequeño.

Con los nuevos antibióticos, los datos de mayor interés proceden de un estudio prospectivo y aleatorizado realizado con daptomicina, en el que se incluyeron 235 pacientes con bacteriemia o endocarditis¹¹⁶. Daptomicina se empleó a dosis de 6 mg/kg/día en monoterapia, y se comparó con vancomicina 1 g/12 h o una penicilina isoxazólica 2 g/4 h, ambas asociadas con gentamicina 1 mg/kg/8 h, durante los primeros 4 días de tratamiento. En el subgrupo de infecciones por

SARM, constituido por 89 pacientes (38%), el éxito terapéutico fue mayor con daptomicina [20/45 (44,4%)] que con vancomicina [14/44 (31,8%)], aunque la diferencia no fue significativa. En los casos de infección por SARM la evolución fue favorable en 33 de 74 pacientes (44,6%) tratados con daptomicina frente a 34 de 70 (48,6%) tratados con el betalactámico (diferencia no significativa). Tampoco se observaron diferencias significativas en el tiempo medio de desaparición de la bacteriemia. El 84% de las cepas de SARM aisladas en este estudio tenían una CMI de vancomicina ≤ 1 mg/l¹¹⁷. Existe, por tanto, una alta probabilidad de que en la EI producida por SARM con CMI de vancomicina $\geq 1,5$ mg/l, el porcentaje de fracasos del tratamiento con el empleo del glucopéptido sea superior al observado en este estudio, de forma similar a lo que se ha descrito en la bacteriemia por SARM originada en otros focos^{47,49}. La toxicidad renal fue del 11% en el grupo de daptomicina frente a un 26,3% en el de vancomicina ($p = 0,004$), a pesar de que los pacientes recibieron aminoglucósido durante solo 4 días. Los resultados del estudio de daptomicina frente a vancomicina en pacientes con EI por SARM permiten extraer las siguientes conclusiones: a) daptomicina es probablemente superior a vancomicina cuando la CMI de ésta es $\geq 1,5$ mg/l; b) el riesgo de toxicidad renal desaconseja el empleo de la asociación de vancomicina con gentamicina, sobre todo en pacientes mayores de 65 años o con insuficiencia renal, y c) la posibilidad de aparición de resistencia durante el tratamiento con daptomicina administrada a dosis ≤ 6 mg/kg/día y el hecho de que su actividad antimicrobiana sea dependiente de la concentración hacen aconsejable utilizarla a dosis superiores a 6 mg/kg/día y/o asociada con un aminoglucósido.

La experiencia con el empleo de linezolid en el tratamiento de la EI se ha recopilado en una publicación reciente²⁴³. En un 60% de casos linezolid se indicó por fracaso del tratamiento estándar y en un 33% de casos la infección se asentaba sobre una válvula protésica. Se obtuvo una respuesta satisfactoria en 8 de 11 casos de EI por SARM y en 7 de 11 con EI por *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina. Aunque estos resultados pueden considerarse muy buenos, como indican los autores de la revisión, no es posible descartar el sesgo que puede originar la tendencia a comunicar los casos de evolución más favorable.

La EI producida por SARM puede tratarse con daptomicina a dosis de 6–8 mg/kg/día iv en la EI del lado derecho y 8–12 mg/kg/día iv en la EI izquierda, sola o asociada a gentamicina 3 mg/kg/día durante los primeros 5–7 días. A partir de la segunda semana de tratamiento, si la evolución es favorable en la EI del lado izquierdo puede plantearse la disminución de la dosis de daptomicina a 8 mg/kg/día. Si la CIM de vancomicina es ≤ 1 mg/l, otra posibilidad es el empleo de ésta ajustando las dosis para obtener valles de 15–20 mg/l. En caso de infección sobre válvula protésica, hay que añadir a daptomicina, gentamicina 3 mg/kg/día durante los primeros 15 días y, a partir del 3–5.º día de tratamiento, añadir rifampicina 300–450 mg/12 h hasta completar 6 semanas. La recomendación de asociar gentamicina o rifampicina solo es válida si la

cepa es sensible y no hay contraindicación para su empleo (insuficiencia renal, edad avanzada o tratamiento concomitante con otros fármacos nefrotóxicos, en el caso del aminoglucósido).

En los siguientes casos debe considerarse la cirugía de sustitución valvular: a) el precoz sobre válvula protésica; b) persistencia de la fiebre y la bacteriemia a los 7–10 días de tratamiento antibiótico sin otra causa que lo justifique, y c) recidiva de la infección después de un tratamiento antibiótico aparentemente correcto. Otras indicaciones de cirugía son las propias de toda EI.

Infección de piel y partes blandas

Los abscesos cutáneos son una forma frecuente de presentación clínica de la infección por cepas de SARM comunitario secretor de PVL y pueden curar con el drenaje. Sin embargo, es aconsejable prescribir tratamiento antibiótico si el paciente lleva una prótesis valvular cardíaca o tiene otra condición que predisponga a endocarditis, si existe celulitis alrededor de la lesión, datos clínicos de afección sistémica, dificultad para realizar un drenaje completo, edad avanzada o comorbilidad (diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica). Puede utilizarse clindamicina 300 mg/8 h, cotrimoxazol 800/160 mg/12 h o doxiciclina 100 mg/12 h, por vía oral. No se han publicado estudios comparativos que demuestren la superioridad de cualquiera de estos antibióticos sobre los demás.

En el tratamiento de la celulitis complicada producida por SARM, linezolid ha obtenido resultados de eficacia clínica superiores a los de vancomicina^{80,82} y ha erradicado con mayor frecuencia a *S. aureus* de heridas infectadas⁸⁴. Daptomicina se ha comparado con vancomicina y con penicilinas isoxazólicas, en infecciones de piel y partes blandas complicadas, en un estudio multicéntrico y aleatorizado en el que se incluyeron más de 900 pacientes. No se observaron diferencias significativas en la eficacia clínica ni en la erradicación microbiológica. Sin embargo, la curación fue significativamente más rápida con daptomicina que con los antibióticos con los que se comparó¹¹⁴. Con respecto a tigeclina, ésta se ha mostrado igual de eficaz que vancomicina en el tratamiento de la celulitis complicada¹²⁹.

La infección de gravedad moderada o alta puede tratarse con linezolid 600 mg/12 h oral o iv. Otras opciones son vancomicina o daptomicina según la CMI del glucopéptido sea ≤ 1 mg/l o $\geq 1,5$ mg/l respectivamente. En caso de infección grave o de fascitis necrosante es aconsejable asociar clindamicina 600–900 mg/6–8 h iv con vancomicina o daptomicina.

Infección osteoarticular

La experiencia clínica en el tratamiento de la infección osteoarticular producida por SARM se limita a la publicación de casos aislados o a series observacionales que analizan la

eficacia general de los nuevos antibióticos en el tratamiento de la osteomielitis y de infecciones sobre implantes ortopédicos. Estos estudios contienen un número reducido de pacientes con infección por SARM. Es difícil comparar los resultados de las diferentes series, por la heterogeneidad de los casos incluidos en cuanto a la forma de presentación de la infección (aguda o crónica), la etiología monomicrobiana o polimicrobiana, la indicación del tratamiento (primario o por fracaso de un tratamiento previo), la práctica o no de desbridamiento quirúrgico, el hecho de conservar o retirar el implante y la extensión del período de seguimiento tras finalizar el tratamiento.

La experiencia publicada con el empleo de vancomicina es anecdótica^{244,245} y las tasas de fracaso se acercan al 50% en el tratamiento de la osteomielitis²⁴⁶. Linezolid obtuvo un 80% de curaciones en un estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con osteomielitis que en su mayoría habían fracasado al tratamiento con vancomicina⁹⁰. En la infección de implantes ortopédicos producida por SARM, la posibilidad de curación con linezolid es del 80% cuando se retira el implante^{91,93-97} y en torno al 50% si éste se mantiene^{91-93,97}. La experiencia con linezolid, aunque todavía escasa, es actualmente la más amplia en este tipo de infecciones. La posibilidad de administración por vía oral lo convierte en el tratamiento de elección, siempre y cuando, a partir de la 3.ª semana de tratamiento, sea posible realizar controles a intervalos de 1-2 semanas, de los potenciales efectos adversos (anemia, plaquetopenia, polineuritis sensitiva o neuritis óptica). En dos estudios observacionales de tratamiento de las infecciones osteoarticulares, en los que se analizó la eficacia de linezolid en monoterapia y la de su asociación con rifampicina, no se apreciaron diferencias significativas entre ambas pautas^{91,94}. Se ha observado que la asociación de rifampicina con linezolid reduce significativamente el riesgo de trombocitopenia, probablemente por que rifampicina estimula la actividad de la glucoproteína P y disminuye la concentración sérica de linezolid^{247,248}.

Daptomicina ha obtenido un 75% de curaciones en un estudio abierto de tratamiento de la osteomielitis por SARM²⁴⁹. En otro estudio aleatorizado en el que se comparó con vancomicina en la osteomielitis por SARM y con cloxacilina en casos de infección por SARM, los resultados fueron más favorables en la rama de daptomicina, aunque las diferencias no resultaron significativas²⁵⁰. El empleo de dosis de daptomicina 6 mg/kg/día se ha relacionado con una mayor tasa de curaciones en casos de osteomielitis²⁵¹.

La asociación de rifampicina con ácido fusídico se ha empleado en el tratamiento de 20 casos de infección aguda sobre material protésico producida por *S. aureus* (en 11 casos se trataba de SARM). Se realizó desbridamiento quirúrgico, sin retirar la prótesis y se obtuvo la curación en un 90% de pacientes²⁵². La experiencia con la asociación de rifampicina y levofloxacino ha sido desfavorable²⁵³.

La infección osteoarticular aguda (artritis, osteomielitis o infección de material protésico) producida por SARM debe

tratarse por vía iv durante los primeros 7-14 días, con vancomicina o bien con daptomicina o linezolid en función de la CMI del glucopéptido frente a la cepa causal. En todos los casos, el tratamiento puede completarse por vía oral con linezolid en monoterapia, o preferiblemente asociado a rifampicina en caso de osteomielitis o infección crónica del material protésico. Otras alternativas son las asociaciones de rifampicina con cotrimoxazol, clindamicina o ácido fusídico. La asociación de rifampicina con una fluoroquinolona debe considerarse como una alternativa de segunda línea.

Neumonía

La mortalidad de la neumonía estafilocócica tratada con vancomicina, tanto si la cepa es sensible como si es resistente a meticilina, es significativamente superior a la observada cuando se emplea un betalactámico en el tratamiento de la neumonía por SARM^{28,254}. A la menor actividad intrínseca de vancomicina respecto a la del betalactámico, se le suma su pobre difusión a través de la membrana alveolocapilar. En el líquido de revestimiento alveolar la concentración de vancomicina es de un 20% de la sérica^{255,256}. En la neumonía por SARM el tratamiento con linezolid ha conseguido tasas de curación clínica y de supervivencia significativamente superiores a las alcanzadas con vancomicina^{74,75}.

Con independencia del valor de la CMI de vancomicina, la neumonía por SARM debe tratarse con linezolid. Sólo en caso de infección de gravedad moderada en un paciente joven y sin inmunodepresión ni comorbilidad importante, puede considerarse el tratamiento inicial con vancomicina si la CIM de ésta es ≤ 1 mg/l. En caso de neumonía grave con evolución a la necrosis y cavitación por efecto de la PVL, puede plantearse la administración de inmunoglobulina iv. Sin embargo, la experiencia clínica con el empleo de IgG iv es todavía escasa y anecdótica^{152,257}.

Daptomicina se inactiva parcialmente en los alvéolos pulmonares, en contacto con el surfactante pulmonar²⁵⁸. En dos estudios aleatorizados, realizados a doble ciego en pacientes adultos con neumonía comunitaria, daptomicina administrada a dosis de 4 mg/kg/día fue significativamente inferior a ceftriaxona 2 g/día²⁵⁹. No puede descartarse que el empleo de dosis superiores a 4 mg/kg/día resulte más eficaz, pero hasta disponer de más datos, daptomicina no debe emplearse en el tratamiento de la neumonía primaria. No obstante, daptomicina puede emplearse en el tratamiento de la infección pulmonar secundaria a una siembra hematógena.

Infección del sistema nervioso central

La meningitis y el absceso cerebral o subdural producidos por *S. aureus* son complicaciones poco frecuentes de la neurocirugía²⁶⁰ o de heridas traumáticas abiertas. Otra posibilidad

Tabla 1			
Recomendaciones de tratamiento antibiótico de la infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina según la localización del foco primario o metastásico			
Localización	Vancomicina		Comentarios / Otras medidas
	CMI ≤ 1 mg/l	CMI $\geq 1,5$ mg/l o FG ≤ 50 ml/min	
15. Bacteriemia primaria o debida a infección de un catéter venoso	Vancomicina ^a 30 mg/kg/día iv o teicoplanina 6-8 mg/kg/día iv (dosis inicial de 10-12 mg/kg). El tratamiento puede completarse por vía oral con linezolid 600 mg/12 h	Daptomicina 6 mg/kg/día iv. El tratamiento puede completarse por vía oral con linezolid 600 mg/12 h	Retirar el catéter Excepcionalmente puede recurrirse al sellado del catéter con vancomicina o teicoplanina 5 mg/ml, o linezolid 2 mg/dl
16. Bacteriemia persistente^b ($\geq 3-5$ días) o recidivante	Vancomicina ^a 30 mg/kg/día iv, o daptomicina 6-10 mg/kg/día o linezolid 600 mg/ 12 h oral o iv en monoterapia. En caso de infección grave o falta de respuesta considerar la asociación de daptomicina con gentamicina ^c 3 mg/kg/día iv y/o rifampicina ^c 300-450 mg/12h oral o iv o la asociación de linezolid con rifampicina. Como último recurso, puede emplearse la asociación de daptomicina con linezolid	Daptomicina 6-10 mg/kg/día o linezolid 600 mg/ 12 h oral o iv en monoterapia. En caso de infección grave o falta de respuesta considerar la asociación de daptomicina con gentamicina ^c 3 mg/kg/día iv y/o rifampicina ^c 300-450 mg/12 h oral o iv o la asociación de linezolid con rifampicina. Como último recurso, puede emplearse la asociación de daptomicina con linezolid	Practicar pruebas de imagen para identificar el foco de origen (ecocardiograma, eco doppler de troncos venosos, gammagrafía con leucocitos marcados, entre otras)
17. Endocarditis	Vancomicina ^a 30 mg/kg/día iv o daptomicina (6-8 mg/kg/día iv en la El derecha y 8-12 mg/kg/día iv en la El izquierda ^d). En la El izquierda asociar a daptomicina gentamicina ^c 3 mg/kg/día iv (5-7 días) En caso de infección sobre válvula protésica, asociación de daptomicina con rifampicina ^c 300-450 mg/12 h oral o iv preferiblemente a partir del 3. ^{er} -5. ^o día de tratamiento	Daptomicina (6-8 mg/kg/día iv en la El derecha y 8-12 mg/kg/día iv en la El izquierda ^d). En la El izquierda asociar gentamicina ^c 3 mg/kg/día iv (5-7 días) En caso de infección sobre válvula protésica añadir rifampicina ^c 300-450 mg/12 h oral o iv preferiblemente a partir del 3. ^{er} -5. ^o día de tratamiento	Considerar la intervención quirúrgica en la El protésica precoz y en caso de fracaso del tratamiento antibiótico, definido por: <i>a</i>) persistencia de la fiebre y la bacteriemia al 7. ^o -10. ^o día de tratamiento en ausencia de otra causa, y <i>b</i>) recidiva de la El después de un tratamiento antibiótico aparentemente correcto
18. Infección de piel y partes blandas	Infección leve: clindamicina, cotrimoxazol o doxiciclina Infección moderada o grave: linezolid 600 mg/12 h en monoterapia o vancomicina ^a 30 mg/kg/día iv \pm clindamicina 600 mg/6-8 h iv. En caso de infección polimicrobiana tigeciclina 50 mg/12 h iv	Infección moderada o grave: linezolid 600 mg/12 h en monoterapia o daptomicina 6-8 mg/kg/día iv \pm clindamicina 600 mg/6-8 h. En caso de infección polimicrobiana tigeciclina 50 mg/12 h iv	El drenaje puede ser suficiente en caso de un absceso Drenaje o desbridamiento del tejido necrótico

Localización	Vancomicina		Comentarios / Otras medidas
	CMI ≤ 1 mg/l	CMI $\geq 1,5$ mg/l o FG ≤ 50 ml/min	
	19. Infección osteoarticular	Infección aguda vancomicina ^a 30 mg/kg/día iv	
	Infección crónica y tratamiento de consolidación de la infección aguda linezolid 600 mg/12 h oral con rifampicina 600 mg/día o asociaciones de rifampicina con cotrimoxazol, clindamicina o ácido fusídico		Considerar la retirada del material protésico o del involucro óseo
20. Neumonía	Linezolid 600 mg/12 h oral o iv o vancomicina ^a 30 mg/kg/día iv	Linezolid 600 mg/12 h oral o iv	En caso de neumonía necrosante grave por efecto de la PVL, considerar la administración de IgG 2 g/kg iv
21. Infección del SNC	Linezolid 600 mg/12 h oral o iv o vancomicina ^a 30 mg/kg/día iv	Linezolid 600 mg/12 h oral o iv	El tratamiento con corticoides puede disminuir la difusión de vancomicina a través de las meninges

^a Ajustar las dosis para obtener un valle de 15–20 mg/l; ^b Persistencia de la bacteriemia a pesar de la retirada del catéter, la administración de tratamiento antibiótico apropiado y la ausencia de un foco metastásico; ^c Si la cepa es sensible y no existe contraindicación para su empleo. Evitar la asociación de aminoglucósido con vancomicina; ^d A partir de la segunda semana considerar la disminución de la dosis de daptomicina a 8 mg/kg/día. CMI: concentración mínima inhibitoria; FG: foco glomerular; iv: intravenoso; SNC: sistema nervioso central; El: endocarditis infecciosa.

más rara es el origen en una siembra hematógena²⁶¹ que puede ser secundaria a una El del lado izquierdo. Las descripciones de infección del SNC por SARM corresponden a series pequeñas^{86,260–263} o a casos aislados⁸⁷, la mayoría de origen postquirúrgico. La mortalidad de la meningitis por SARM tratada con vancomicina es del 38–56%^{260,261,263}. En las mismas series, la mortalidad asociada a infección por cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina en pacientes tratados con cloxacilina es del 13–25%.

La difusión de vancomicina al líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de las meninges normales es muy limitada. En pacientes con meningitis pueden obtenerse valores de 5 a 12 mg/l, cifras próximas al 40% de la concentración sérica^{264,265}. En un modelo de meningitis en conejos, se ha observado que la administración conjunta de vancomicina con corticoides puede reducir significativamente la difusión de ésta al LCR²⁶⁶. Linezolid difunde bien a través de las meninges. En pacientes con una derivación peritoneal del LCR y meninges normales, se consiguen concentraciones de linezolid en el LCR del 70% de la concentración sérica. En una serie de 42 pacientes con infección del SNC por *S. aureus* (incluyendo 20 casos de meningitis, 3 de ellos por SARM) el tratamiento con linezolid obtuvo un 90% curaciones⁸⁶. En casos aislados o series

reducidas de meningitis, abscesos (cerebral o subdural) o infecciones de derivaciones de LCR producidas por SARM^{88,267–270} o por estafilococo coagulasa-negativa^{87,271} la tasa de curación ha sido cercana al 100%.

La difusión de daptomicina al LCR es muy escasa¹⁰⁵, sin embargo, en un estudio realizado en un modelo de meningitis estafilocócica en conejos, daptomicina redujo el recuento bacteriano en el LCR de forma más eficaz y significativa que vancomicina²⁷². Los animales recibieron dosis de daptomicina capaces de generar concentraciones en el suero similares a las observadas en el hombre. El paso al LCR fue tan solo de un 5% con las meninges inflamadas. Tigeciclina y ácido fusídico apenas entran en el LCR. El porcentaje de penetración respecto al valor sérico es de 0,11²⁷³ y <4% respectivamente²⁷⁴. Si la cepa es sensible a cloranfenicol, ocasionalmente podría considerarse su empleo como alternativa a linezolid o vancomicina.

La falta de series amplias y de estudios comparativos entre los diferentes antibióticos potencialmente válidos, impide establecer una recomendación específica, avalada por suficiente experiencia clínica. Los malos resultados obtenidos con

vancomicina obligan a plantearse otras alternativas. La experiencia con linezolid aunque por el momento limitada, sugiere que puede ser la mejor elección²⁷⁵. La duración del tratamiento de la meningitis estafilocócica no está bien establecida. En una serie de 33 casos de infección producida por cepas sensibles a meticilina se consiguió la resolución de la infección manteniendo el tratamiento con cloxacilina hasta 14 días después del último hemocultivo positivo²⁷⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr., et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1994;18:421.
- http://www.sempsph.com/Epine08/Informe_EPINE-2007_Espana.pdf. [http](http://www.sempsph.com/Epine08/Informe_EPINE-2007_Espana.pdf). 2008.
- Alvarez-Lerma F, Palomar M, Gracia M. Aspectos epidemiológicos de la infección por microorganismos multirresistentes en las unidades de cuidados intensivos españolas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;5 monografía:24-29.
- Trallero EP, Arenzana JG, Castaneda AA, Grisolia LP. Unusual multiresistant *Staphylococcus aureus* in a newborn nursery. *Am J Dis Child* 1981;135:689-92.
- Bouza E, Martínez-Beltrán J. Multicentric study of *Staphylococci* prevalence in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1988;6:68-79.
- Rodríguez CM. Evolution of antibiotic resistance of *Staphylococcus* isolated in Spanish hospitals. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992;10 Suppl 3:24-9.
- Cercenado E, Sánchez-Carrillo C, Alcalá L, Bouza E. Current status of resistance of *Staphylococcus* in Spain. 4th National Study (1996). Work Group on the Study of *Staphylococcus*. *Rev Clin Esp* 1997;197 Suppl 2:12-8.
- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez-Somolinos M, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4240-5.
- Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus* spp. in Spain: present situation and evolution of antimicrobial resistance (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:269-77.
- Asensio A, Canton R, Vaque J, Rossello J, Calbo F, García-Caballero J, et al. Nosocomial and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients (Spain, 1993-2003). *J Hosp Infect* 2006;63:465-71.
- Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32 Suppl 2:S114-S132.
- Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Saez JA, Baquero F. Antibiotic resistance in blood isolates of *Staphylococcus aureus* in 31 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000). *Med Clin (Barc)* 2002;119:361-65.
- Dominguez MA, de Lencastre H, Linares J, Tomasz A. Spread and maintenance of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in a Spanish hospital. *J Clin Microbiol* 1994;32:2081-7.
- Kallen AJ, Hageman J, Gorwitz R, Beekmann SE, Polgreen PM. Characteristics of *Staphylococcus aureus* Community-Acquired Pneumonia during the 2006-2007 Influenza Season. *Clin Infect Dis* 2007;45:1655.
- Vindel A, Trincado P, Gomez E, Cabrera R, Boquete T, Sola C, et al. Prevalence and Evolution of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish Hospitals between 1996 and 2002. *J Clin Microbiol* 2006;44:266-70.
- Perez-Roth E, Lorenzo-Diaz F, Batista N, Moreno A, Mendez-Alvarez S. Tracking Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Clones during a 5-Year Period (1998 to 2002) in a Spanish Hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4649-56.
- Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5:275-86.
- Gordon R, Lowy F. Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Clin Infect Dis* 2008;46: S350-S359.
- Boucher H, Corey GR. Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46:S344-S349.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantón-Valentine leukocidin and highly lethal necrotizing pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753-9.
- Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Floret D, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Pantón-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007;45:315-21.
- Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, Johnston CP, Sinha G, Ross T, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Pantón-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005;40:100-7.
- Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:222-35.
- Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergence of a single clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Madrid children. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:31-5.
- Manzur A, Dominguez AM, Pujol M, Gonzalez MP, Limon E, Hornero A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:377-80.
- Cercenado E, Cuevas O, Marin M, Bouza E, Trincado P, Boquete T, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain: transcontinental importation and polyclonal emergence of Pantón-Valentine leukocidin-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:143-9.
- Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantón-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84.
- Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J, Gonzalez M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999;29: 1171-7.
- Khatib R, Johnson LB, Fakhri MG, Riederer K, Khosrovaneh A, Shamse TM, et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. *Scand J Infect Dis* 2006;38:7-14.
- Siegmán-Igra Y, Reich P, Orni-Wasserlauf R, Schwartz D, Giladi M. The role of vancomycin in the persistence or recurrence of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Scand J Infect Dis* 2005;37:572-8.
- Fortun J, Navas E, Martínez-Beltrán J, Pérez-Molina J, Martín-Davila P, Guerrero A, et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001;33:120-5.
- Fowler VG Jr., Kong LK, Corey GR, Gottlieb GS, McClelland RS, Sexton DJ, et al. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J Infect Dis* 1999;179:1157-61.

33. Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:333-9.
34. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:322-32.
35. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr., Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007;44:190-6.
36. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1227-31.
37. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh Md, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:192-7.
38. Khatib R, Johnson LB, Sharma M, Fakhri MG, Ganga R, Riederer K. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: Incidence and outcome trends over time. *Scand J Infect Dis* 2008;1-6.
39. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57 Suppl 2:S4-S9.
40. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:925-42.
41. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1330-6.
42. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1418-23.
43. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2006;34:2069-74.
44. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1009-34.
45. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:755-73.
46. Fernandez MM, García G, García M, Revilla N, Calvo MV, Dominguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med* 2007;33:279-85.
47. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
48. Maclayton DO, Suda KJ, Covel KA, York CB, Garey KW. Case-control study of the relationship between MRSA bacteremia with a vancomycin MIC of 2 [μg/mL] and risk factors, costs, and outcomes in inpatients undergoing hemodialysis. *Clin Ther* 2006;28:1208-16.
49. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, et al. Relationship between Vancomycin MIC and Failure among Patients with MRSA Bacteremia Treated with Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3315-20.
50. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du CP, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004;38:521-8.
51. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398-402.
52. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:1700-5.
53. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2582-6.
54. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138-44.
55. Chua T, Moore CL, Perri MB, Donabedian SM, Masch W, Vager D, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates in urban Detroit. *J Clin Microbiol* 2008;46:2345-52.
56. Lodise TP, Miller CD, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, et al. Predictors of high vancomycin MIC values among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1138-41.
57. Moise PA, Smyth DS, El Fawal N, Robinson DA, Holden PN, Forrest A, et al. Microbiological effects of prior vancomycin use in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:85-90.
58. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez J, Muñoz A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Predictor factors for an isolate with a vancomycin minimal inhibitory concentration ≥ 2 mg/l. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:93-8.
59. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avil I, Culebras E, Gómez M, López F. Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:617-28.
60. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avil I, Culebras E, Lopez F, Gomez M, et al. Actividad comparativa de daptomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y estafilococos coagulasa negativa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:489-494.
61. Harding I, Macgowan AP, White LO, Darley ESR, Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:835-41.
62. Lewis PJ, Martino P, Mosconi G, Harding I. Teicoplanin in endocarditis: a multicentre, open European study. *Chemotherapy* 1995;41:399-411.
63. Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda-Molina R, Tobin C, et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:333-40.
64. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Engl J Med* 2005;352:410-4.
65. Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Gentile G, D'Antonio D, Liso V, et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. Gimema Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2041-6.
66. Rolston KV, Nguyen H, Amos G, Elting L, Fainstein V, Bodey GP. A randomized double-blind trial of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacteremia in patients with cancer. *J Infect Dis* 1994;169:350-5.
67. Smith SR, Cheesbrough J, Spearing R, Davies JM. Randomized prospective study comparing vancomycin with teicoplanin in the treatment of infections associated with Hickman catheters. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1193-7.
68. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1411-23.
69. Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (Linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:3484-9.

70. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A, Pecile P, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Internat J Antimicrob Agents* 2008;31:122-9.
71. Macgowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 2:ii17-ii25.
72. Thallinger C, Buerger C, Plock N, Kljucar S, Wuenscher S, Sauer mann R, et al. Effect of severity of sepsis on tissue concentrations of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:173-6.
73. Dehghanyar P, Burger C, Zeitlinger M, Islinger F, Kovar F, Muller M, et al. Penetration of linezolid into soft tissues of healthy volunteers after single and multiple doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2367-71.
74. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30:388-94.
75. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
76. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:923-9.
77. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:53-66.
78. Gomez J, Garcia-Vazquez E, Banos R, Canteras M, Ruiz J, Banos V, et al. Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:239-45.
79. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:335-44.
80. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005;189:425-8.
81. Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Duttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:442-8.
82. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2260-6.
83. Lipsky BA, Itani K, Norden C. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004;38:17-24.
84. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004;188:760-6.
85. Rupperecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol* 2005;12:536-42.
86. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007;41:296-308.
87. Kallweit U, Harzheim M, Marklein G, Welt T, Pohlau D. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis using linezolid without removal of intrathecal infusion pump. *Case report. J Neurosurg* 2007;107:651-3.
88. Kessler AT, Kourtis AP. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection* 2007;35:271-4.
89. Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, Anagnostaki M, Boutzouka E, Panidis D, et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:3971-6.
90. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection* 2004;32:8-14.
91. Soriano A, Gomez J, Gomez L, Azanza JR, Perez R, Romero F, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:353-6.
92. Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L, et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:387-90.
93. Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM. Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1137-44.
94. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M, et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: A retrospective study. *Clin Ther* 2006;28: 1155-63.
95. Oussedik SIS, Haddad FS. The Use of Linezolid in the Treatment of Infected Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008;23:273-8.
96. Vercillo M, Patzakis MJ, Holtom P, Zalavras CG. Linezolid in the treatment of implant-related chronic osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 461:40-3.
97. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diag Microbiol Infect Dis* 2007;59:173-9.
98. Louie A, Kaw P, Liu W, Jumbe N, Miller MH, Drusano GL. Pharmacodynamics of Daptomycin in a murine thigh model of *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:845-51.
99. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:63-8.
100. Dandekar PK, Tessier PR, Williams P, Zhang C, Nightingale CH, Nicolau DP. Determination of the pharmacodynamic profile of daptomycin against *Streptococcus pneumoniae* isolates with varying susceptibility to penicillin in a murine thigh infection model. *Chemotherapy* 2004;50:11-6.
101. Dandekar PK, Tessier PR, Williams P, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacodynamic profile of daptomycin against *Enterococcus* species and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:405-11.
102. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3245-9.
103. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1318-23.
104. Dvorchik B. Moderate liver impairment has no influence on daptomycin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2004;44:715-22.
105. Enoch DA, Bygott JM, Daly ML, Karas JA. Daptomycin. *J Infect* 2007; 55:205-13.
106. Denis O, Deplano A, Nonhoff C, Hallin M, De Ryck R, Vanhoof R, et al. In Vitro Activities of Ceftobiprole, Tigecycline, Daptomycin, and 19 Other Antimicrobials against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains from a National Survey of Belgian Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2680-5.
107. Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, Benziger DP, Blackerby KJ, Knapp AG, et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pract* 2008;62:1455-64.
108. Baltch AL, Ritz WJ, Bopp LH, Michelsen PB, Smith RP. Antimicrobial activities of daptomycin, vancomycin, and oxacillin in human monocytes

- and of daptomycin in combination with gentamicin and/or rifampin in human monocytes and in broth against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1559-62.
109. Credito K, Lin G, Appelbaum PC. Activity of daptomycin alone and in combination with rifampin and gentamicin against *Staphylococcus aureus* assessed by time-kill methodology. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1504-7.
 110. Tsuji BT, Rybak MJ. Short-course gentamicin in combination with daptomycin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2735-45.
 111. Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage Regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3061-7.
 112. Rand KH, Houck HJ. Synergy of Daptomycin with oxacillin and other beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2871-5.
 113. Scheetz M, Reddy P, Postelnick M, Flaherty J. In vivo synergy of daptomycin plus a penicillin agent for MRSA? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:398-9.
 114. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
 115. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:240-5.
 116. Fowler VG Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-65.
 117. McCalla C, Smyth DS, Robinson DA, Steenbergen J, Luperchio SA, Moise PA, et al. Microbiological and Genotypic Analysis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3441-3.
 118. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007; 120:S28-S33.
 119. EUCAST technical note on tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:1147-9.
 120. MacGowan AP. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:111-116.
 121. Meagher AK, Passarell JA, Cirincione BB, Van Wart SA, Liolios K, Babinchak T, et al. Exposure-Response Analyses of Tigecycline Efficacy in Patients with Complicated Skin and Skin-Structure Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1939-45.
 122. Conte JE Jr., Golden JA, Kelly MG, Zurlinden E. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:523-9.
 123. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 5:S333-S340.
 124. Betriu C, Rodriguez-Avial I, Sanchez BA, Gomez M, Alvarez J, Picazo JJ. In vitro activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:892-5.
 125. Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 5:S315-S332.
 126. Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-936) tested against 3498 recent isolates of *Staphylococcus aureus* recovered from nosocomial and community-acquired infections. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:567-71.
 127. Breedts J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4658-66.
 128. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, Campos ME, Curcio D, Ellis-Grosse E, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005;9:251-61.
 129. Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbadauskas A, Bochan M, Fichev G, et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:i17-i28.
 130. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744. *BMC Infect Dis* 2005;5:88.
 131. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 5:S354-S367.
 132. Wertheim HF, Verveer J, Boelens HA, van Belkum A, Verbrugh HA, Vos MC. Effect of mupirocin treatment on nasal, pharyngeal, and perineal carriage of *Staphylococcus aureus* in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1465-7.
 133. Huang SS, Platt R. Risk of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection after Previous Infection or Colonization. *Clin Infect Dis* 2003;36:281-5.
 134. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:345-55.
 135. Liu Y, Cui J, Wang R, Wang X, Drlica K, Zhao X. Selection of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* during tuberculosis therapy: concurrent bacterial eradication and acquisition of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1172-5.
 136. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1415-22.
 137. Dziekan G, Hahn A, Thune K, Schwarzer G, Schafer K, Daschner FD, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect* 2000;46:263-70.
 138. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:999-1005.
 139. Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1380-5.
 140. Begier EM, Frenette K, Barrett NL, Mshar P, Petit S, Boxrud DJ, et al. A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clin Infect Dis* 2004;39:1446-53.
 141. Dancer SJ. The effect of antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:246-53.
 142. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007;195:202-11.

143. Dumitrescu O, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, Reverdy ME, et al. Effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* producing Panton-Valentine leukocidin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1515-9.
144. Bernardo K, Pakulat N, Fleer S, Schnaith A, Utermohlen O, Krut O, et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:546-55.
145. Stevens DL, Wallace RJ, Hamilton SM, Bryant AE. Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2006;42:729-30.
146. Stevens DL, Yan S, Bryant AE. Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: an explanation for the inoculum effect. *J Infect Dis* 1993;167:1401-5.
147. English BK, Maryniw EM, Talati AJ, Meals EA. Diminished macrophage inflammatory response to *Staphylococcus aureus* isolates exposed to daptomycin versus vancomycin or oxacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2225-7.
148. Grandgirard D, Schurch C, Cottagnoud P, Leib SL. Prevention of brain injury by the nonbacteriolytic antibiotic daptomycin in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2173-8.
149. Stucki A, Cottagnoud M, Winkelmann V, Schaffner T, Cottagnoud P. Daptomycin produces an enhanced bactericidal activity compared to ceftriaxone, measured by [³H]choline release in the cerebrospinal fluid, in experimental meningitis due to a penicillin-resistant pneumococcal strain without lysing its cell wall. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2249-52.
150. Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus*: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis* 2005;40:280-5.
151. Gauduchon V, Cozon G, Vandenesch F, Genestier AL, Eyssade N, Peyrol S, et al. Neutralization of *Staphylococcus aureus* Panton Valentine leukocidin by intravenous immunoglobulin in vitro. *J Infect Dis* 2004;189:346-53.
152. Salliot C, Zeller V, Puechal X, Manceron V, Sire S, Varache N, et al. Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* infections: report of 4 French cases. *Scand J Infect Dis* 2006;38:192-5.
153. Darenberg J, Soderquist B, Henriques Normark B, Norrby-Teglund A. Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;38:836-42.
154. Schlievert PM. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes and related illnesses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S107-S110.
155. Ringberg H, Thoren A, Lilja B. Metastatic Complications of *Staphylococcus aureus* Septicemia. To Seek is to Find. *Infection* 2000;28:132-6.
156. Fowler VG Jr., Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1072-8.
157. El Ahdab F, Benjamin DK Jr., Wang A, Cabell CH, Chu VH, Stryjewski ME, et al. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2005;118:225-9.
158. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:345-52.
159. Fowler VG, Jr., Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med* 2003;163:2066-72.
160. Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:713-9.
161. Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:75-82.
162. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med* 1995;155:1161-6.
163. Thomas MG, Morris AJ. Cannula-associated *Staphylococcus aureus* bacteraemia: outcome in relation to treatment. *Intern Med J* 2005;35:319-30.
164. Fowler VG Jr., Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:478-86.
165. Marr KA, Kong L, Fowler VG, Gopal A, Sexton DJ, Conlon PJ, et al. Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:1684-9.
166. Hartstein AI, Mulligan ME, Morthland VH, Kwok RY. Recurrent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 1992;30:670-4.
167. Martinez JA, Pozo L, Almela M, Marco F, Soriano A, Lopez F, et al. Microbial and clinical determinants of time-to-positivity in patients with bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:709-16.
168. Khatib R, Riederer K, Saeed S, Johnson LB, Fakh MG, Sharma M, et al. Time to positivity in *Staphylococcus aureus* bacteremia: possible correlation with the source and outcome of infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:594-8.
169. Crowley AL, Peterson GE, Benjamin DK Jr., Rimmer SH, Todd C, Cabell CH, et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Crit Care Med* 2008;36:385-90.
170. Tornos P, Almirante B, Mirabet S, Permanyer G, Pahissa A, Soler-Soler J. Infective Endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: deleterious effect of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1999;159:473-5.
171. von Eiff C. *Staphylococcus aureus* small colony variants: a challenge to microbiologists and clinicians. *Internat J Antimicrob Agents* 2008;31:507-10.
172. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Micro* 2006;4:295-305.
173. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2006;43:961-7.
174. Barcia-Macay M, Seral C, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F. Pharmacodynamic Evaluation of the Intracellular Activities of Antibiotics against *Staphylococcus aureus* in a Model of THP-1 Macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:841-51.
175. Seral C, Barcia-Macay M, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F. Comparative activity of quinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and garenoxacin) against extracellular and intracellular infection by *Listeria monocytogenes* and *Staphylococcus aureus* in J774 macrophages. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:511-7.
176. Lemaire S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Role of acidic pH in the susceptibility of intraphagocytic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains to meropenem and cloxacillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1627-32.
177. Sabath LD, Wallace SJ, Gerstein DA. Suppression of intrinsic resistance to methicillin and other penicillins in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1972;2:350-5.
178. Baudoux P, Bles N, Lemaire S, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F. Combined effect of pH and concentration on the activities of gentamicin and oxacillin against *Staphylococcus aureus* in pharmacodynamic models of extracellular and intracellular infections. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:246-53.
179. Lemaire S, Olivier A, Van Bambeke F, Tulkens PM, Appelbaum PC, Glupczynski Y. Restoration of susceptibility of intracellular methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* to beta-lactams: comparison of strains, cells, and antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2797-805.
180. Tsuji BT, von Eiff C, Kelchlin PA, Forrest A, Smith PF. Attenuated vancomycin bactericidal activity against *Staphylococcus aureus* hemB mutants expressing the small-colony-variant phenotype. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1533-7.
 181. Krut O, Sommer H, Kronke M. Antibiotic-induced persistence of cytotoxic *Staphylococcus aureus* in non-phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:167-73.
 182. Hawkins C, Huang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: an analysis of risk factors and outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1861-7.
 183. Fowler VG Jr., Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr., Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2005;40:695-703.
 184. Pagano PJ, Buchanan LV, Dailey CF, Haas JV, Van Enk RA, Gibson JK. Effects of linezolid on staphylococcal adherence versus time of treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:226-34.
 185. Labthavikul P, Petersen PJ, Bradford PA. In vitro activity of tigecycline against *Staphylococcus epidermidis* growing in an adherent-cell biofilm model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3967-9.
 186. Aslam S, Trautner BW, Ramanathan V, Darouiche RO. Combination of tigecycline and N-acetylcysteine reduces biofilm-embedded bacteria on vascular catheters. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1556-8.
 187. Raad II, Hanna HA, Boktour M, Chaiban G, Hachem RY, Dvorak T, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: catheter colonization, esp gene, and decreased susceptibility to antibiotics in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5046-50.
 188. Edmiston J, Goheen MP, Seabrook GR, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR, et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg* 2006; 192:344-54.
 189. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-Related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1656-60.
 190. Laplante KL, Mermel LA. In vitro activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2239-46.
 191. Mascio CTM, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:4255-60.
 192. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1237-44.
 193. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, Ruiz I, Planes AM, Rodriguez D, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:1172-80.
 194. Maya ID, Carlton D, Estrada E, Allon M. Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2007;50:289-95.
 195. Fortun J, Grill F, Martin-Davila P, Blazquez J, Tato M, Sanchez-Corral J, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;58: 816-21.
 196. Soriano A, Bregada E, Marques JM, Ortega M, Bove A, Martinez JA, et al. Decreasing gradient of antibiotic concentration in the lumen of catheters locked with vancomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:659-61.
 197. Sinha B, Herrmann M. Mechanism and consequences of invasion of endothelial cells by *Staphylococcus aureus*. *Thromb Haemost* 2005;94:266-77.
 198. Lowy FD. Is *Staphylococcus aureus* an intracellular pathogen? *Trends Microbiol* 2000;8:341-3.
 199. Huang SS, Diekema DJ, Warren DK, Zuccotti G, Winokur PL, Tendolkar S, et al. Strain-relatedness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates recovered from patients with repeated infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:1241-7.
 200. Cui L, Tominaga E, Neoh Hm, Hiramatsu K. Correlation between Reduced Daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1079-82.
 201. Patel JB, Jevitt LA, Hageman J, McDonald LC, Tenover FC. An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2006;42:1652-3.
 202. Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the Literature. *Arch Intern Med* 2008;168:805-19.
 203. Yamaoka T. The bactericidal effects of anti-MRSA agents with rifampicin and sulfamethoxazole-trimethoprim against intracellular phagocytized MRSA. *J Infect Chemother* 2007;13:141-6.
 204. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991;115:674-80.
 205. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2463-7.
 206. Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 45:601-8.
 207. Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, Yang SJ, Proctor RA, Sahl HG, et al. Failures in clinical treatment of *Staphylococcus aureus* infection with daptomycin are associated with alterations in surface charge, membrane phospholipid asymmetry and Drug Binding. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:269-78.
 208. Mariani PG, Sader HS, Jones RN. Development of decreased susceptibility to daptomycin and vancomycin in a *Staphylococcus aureus* strain during prolonged therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:481-3.
 209. Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, Venkataraman L, Albano E, Alyea EP, et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 2006;44:595-7.
 210. Skiest DJ. Treatment failure resulting from resistance of *Staphylococcus aureus* to daptomycin. *J Clin Microbiol* 2006;44:655-6.
 211. Besier S, Ludwig A, Zander J, Brade V, Wichelhaus TA. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: gene dosage effect, stability, fitness costs, and cross-resistances. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1570-2.
 212. Kim SH, Park WB, Lee KD, Kang CI, Kim HB, Oh Md, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noneradicable foci. *Clin Infect Dis* 2003;37:794-9.
 213. Shorr AFM, Micek STP, Kollef MHM. Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. *Crit Care Med* 2008;36:2335-40.
 214. Kaye K, Anderson D, Choi Y, Link K, Thacker P, Sexton D. The deadly toll of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in community hospitals. *Clin Infect Dis* 2008;46:1568-77.
 215. Soriano A, Martinez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno-Martinez A, et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:368-73.
 216. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:26-38.
 217. Lucet JC, Chevret S, Durand-Zaleski I, Chastang C, Regnier B, for the Multicenter Study Group. Prevalence and risk factors for carriage of

- meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* at admission to the intensive care unit: results of a multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:181-8.
218. Thompson RL, Cabezudo I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 1982;97:309-17.
 219. LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K, Ouellette MF, Coulombe MA, Corriveau MP, et al. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1398-405.
 220. Moellering RC, Jr. Current treatment options for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:1032-7.
 221. Stryjewski M, Chambers H. Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46:S368-S377.
 222. Hmouda H, Ben Salem C, Bouraoui K, Jemni L. Comment on: Bactericidal activity of orally available agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1307.
 223. Kaka AS, Rueda AM, Shelburne SA, III, Hulten K, Hamill RJ, Musher DM. Bactericidal activity of orally available agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:680-3.
 224. Patel M, Waites KB, Moser SA, Cloud GA, Hoesley CJ. Prevalence of inducible clindamycin resistance among community- and hospital-associated *Staphylococcus aureus* isolates. *J Clin Microbiol* 2006;44:2481-4.
 225. Rajendran PM, Young D, Maurer T, Chambers H, Perdreau-Remington F, Ro P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cephalexin for treatment of uncomplicated skin abscesses in a population at Risk for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4044-8.
 226. Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2007;44:777-84.
 227. Cenizal MJ, Skiest D, Lubner S, Bedimo R, Davis P, Fox P, et al. Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or Doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2628-30.
 228. Ruhe JJ, Menon A. Tetracyclines as an oral treatment option for patients with community onset skin and soft tissue infections caused by methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3298-303.
 229. Domaracki BE, Evans AM, Venezia RA. Vancomycin and oxacillin synergy for methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1394-6.
 230. Rochon-Edouard S, Pestel-Caron M, Lemeland JF, Caron F. In vitro synergistic effects of double and triple combinations of beta-lactams, vancomycin, and netilmicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3055-60.
 231. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1747-53.
 232. Komatsuzawa H, Suzuki J, Sugai M, Miyake Y, Suginaka H. Effect of combination of oxacillin and non-beta-lactam antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:1155-63.
 233. Seibert G, Isert D, Klesel N, Limbert M, Markus A, Schrunner E. The in-vitro antibacterial activity of a combination of ceftiofame or cefoperazone with vancomycin against enterococci and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1992;29 Suppl A:25-30.
 234. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999;340:517-23.
 235. Aritaka N, Hanaki H, Cui L, Hiramatsu K. Combination effect of vancomycin and beta-lactams against a *Staphylococcus aureus* strain, Mu3, with heterogeneous resistance to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1292-4.
 236. Brown DF, Edwards DI, Hawkey PM, Morrison D, Ridgway GL, Townner KJ, et al. Guidelines for the laboratory diagnosis and susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *J Antimicrob Chemother* 2005;56:1000-18.
 237. Renwick L, Hardie A, Girvan E, Smith M, Leadbetter G, Claas E, et al. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Pantone-Valentine leukocidin directly from clinical samples and the development of a multiplex assay using real-time polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:791-6.
 238. Lodise TP, Jr., McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3731-3.
 239. Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. *Ann Intern Med* 1988;109:619-24.
 240. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Ann Intern Med* 1982;97:496-503.
 241. Abrams B, Sklaver A, Hoffman T, Greenman R. Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers. *Ann Intern Med* 1979;90:789-91.
 242. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992;117:390-8.
 243. Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Moreno M, Marin M, Ramallo V, Bouza E. Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:211-5.
 244. Sheftel TG, Mader JT, Pennick JJ, Cierny G, III. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 1985;231-9.
 245. Fitzpatrick DJ, Cafferkey MT, Toner M, Beattie T, Keane CT. Osteomyelitis with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1986;8:24-30.
 246. Dombrowski JC, Winston LG. Clinical failures of appropriately-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect* 2008;57:110-115.
 247. Soriano A, Ortega M, Garcia S, Penarroja G, Bove A, Marcos M, et al. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2559-63.
 248. Egle H, Trittler R, Kummerer K, Lemmen SW. Linezolid and rifampin: drug interaction contrary to expectations? *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:451-3.
 249. Holtom PD, Zalavras CG, Lamp KC, Park N, Friedrich LV. Clinical experience with daptomycin treatment of foot or ankle osteomyelitis: a preliminary study. *Clin Orthop Relat Res* 2007;461:35-9.
 250. Lalani T, Boucher HW, Cosgrove SE, Fowler VG, Kanafani ZA, Vigiiani GA, et al. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:177-82.
 251. Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med* 2007;120:S13-S20.
 252. Aboltins CA, Page MA, Busing KL, Jenney AW, Daffy JR, Choong PF, et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:586-91.
 253. Barberan J, Aguilar L, Carroquino G, Gimenez MJ, Sanchez B, Martinez D, et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med* 2006;119:993.

254. Rubinstein E, Kollef M, Nathwani D. Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;46:S378-S385.
255. Lamer C, de B, V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:281-6.
256. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:865-9.
257. Morgan MS. Diagnosis and treatment of Pantón-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Intern J Antimicrob Agents* 2007;30:289-96.
258. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005;191:2149-52.
259. Pertel P, Bernardo P, Fogarty C, Matthews P, Northland R, Benvenuto M, et al. Effects of prior effective therapy on the efficacy of daptomycin and ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;46:1142-51.
260. Rodríguez GA, Maradona Hidalgo JA, Perez GF, Carton Sanchez JA, Blanco A, Rial JC, et al. Postsurgery meningitis by *Staphylococcus aureus*: comparison between methicillin-sensitive and resistant strains. *Med Clin (Barc)* 2005;124:102-3.
261. Pintado V, Meseguer MA, Fortun J, Cobo J, Navas E, Quereda C, et al. Clinical study of 44 cases of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:864-8.
262. Arda B, Yamazhan T, Sipahi OR, Islekel S, Buke C, Ulusoy S. Meningitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): review of 10 cases. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:414-18.
263. Chang WN, Lu CH, Wu JJ, Chang HW, Tsai YC, Chen FT, et al. *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive strains. *Infection* 2001;29:245-50.
264. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006;42 Suppl 1:S35-S39.
265. Albanese J, Leone M, Bruguerolle B, Ayem ML, Lacarelle B, Martin C. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion to mechanically ventilated patients in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1356-8.
266. Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Martos A, Tubau F, Fernandez A, Viladrich PF, et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2158-60.
267. Viale P, Pagani L, Cristini F, Stefini R, Bergomi R, Colombini P, et al. Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2002;34:456-9.
268. Maure B, Martínez-Vázquez C, Pérez-Veloso M, Rodríguez Fernández M, Sopena B. Linezolid in postneurosurgical infections. *Infection* 2008; 36:82-3.
269. Amod F, Moodley I, Peer AKC, Sunderland J, Lovering A, Wootton M, et al. Ventriculitis due to a hetero strain of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA): successful treatment with linezolid in combination with intraventricular vancomycin. *J Infect* 2005;50:252-7.
270. Cook AM, Ramsey CN, Martin CA, Pittman T. Linezolid for the treatment of a heteroresistant *Staphylococcus aureus* shunt infection. *Pediatr Neurol* 2005;41:102-4.
271. Castro P, Soriano A, Escrich C, Villalba G, Sarasa M, Mensa J. Linezolid treatment of ventriculoperitoneal shunt infection without implant removal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:603-6.
272. Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:720-3.
273. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1221-9.
274. Ostergaard C, Yieng-Kow RV, Knudsen JD, Frimodt-Møller N, Espersen F. Evaluation of fusidic acid in therapy of experimental *Staphylococcus aureus* meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1301-5.
275. Peppard WJ, Johnston CJ, Urmanski AM. Pharmacologic options for CNS infections caused by resistant Gram-positive organisms. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:83-99.
276. Ritchie SR, Rupali P, Roberts SA, Thomas MG. Flucloxacillin treatment of *Staphylococcus aureus* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:501-4.