

Alejandra Morales-Cartagena  
Antonio Lalueza  
Rafael San Juan  
José María Aguado

# *Staphylococcus aureus* sensible a cloxacilina con CMI elevada a glucopeptidos. ¿Ponemos siempre cloxacilina?

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación i + 12. Universidad Complutense de Madrid.

## RESUMEN

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* constituyen una causa de morbi-mortalidad importante tanto en el medio hospitalario como en la comunidad, a pesar de la gran cantidad de antibióticos antiestafilocócicos disponibles. El aumento creciente en los últimos años de la incidencia de *S. aureus* resistente a metilicina ha conducido a un uso más extenso de la vancomicina, y este hecho ha ido en paralelo de un incremento progresivo de la concentración mínima inhibitoria a vancomicina. La aparición de cepas con sensibilidad intermedia (VISA y hVISA) o resistentes a vancomicina (VRSA) suponen un reto en cuanto a la escasez de opciones terapéuticas disponibles. En los últimos años se ha observado la aparición infecciones estafilocócicas por cepas con una concentración mínima inhibitoria elevada a vancomicina, aún dentro de los límites de sensibilidad, que se han visto asociadas a un peor pronóstico clínico tanto en cepas sensibles como resistentes a metilicina. Hacen falta más estudios para determinar el impacto real de la disminución de la sensibilidad a vancomicina en infecciones por *S. aureus* en cuanto al pronóstico clínico y al mejor abordaje terapéutico.

**Palabras clave:** *Staphylococcus aureus* sensible metilicina, sensibilidad disminuida a glucopeptidos

## Cloxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus* with high MIC to glycopeptides. Ever we use cloxacillin?

## ABSTRACT

*Staphylococcus aureus* infections are yet an important cause of morbidity and mortality despite of numerous effective anti-staphylococcal antibiotics available. There has been

an increasing incidence of methicillin-resistant strains which might have led to a wider use of vancomycin. This seems to ride alongside a covert progressive increase of *S. aureus* vancomycin minimum inhibitory concentration. In this way, the emergence of vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) strains and heteroresistant-VISA has raised concern for the scarcity of alternative treatment options. Equally alarming, though fortunately less frequent, is the emergence of vancomycin-resistant *S. aureus*. Ultimately, various debate issues have arisen regarding the emergence of *S. aureus* strains with decreased vancomycin susceptibility, within the range still considered sensitive. These strains have shown a different clinical behaviour regardless of vancomycin use, both in methicillin resistant and sensitive *S. aureus*. The emergence of increasing vancomycin-resistance in *S. aureus* isolates, has stirred up the basis of therapeutic approach in staphylococcal infections. There is yet much to explore to better define the impact of higher vancomycin minimum inhibitory concentration in staphylococcal infections.

**Key words:** methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, reduced vancomycin susceptibility

## INTRODUCCIÓN

Clásicamente, a las infecciones por microorganismos resistentes se les atribuye mayor gravedad y mayor morbi-mortalidad que las producidas por microorganismos sensibles a los antibióticos, sin embargo esta afirmación no siempre es precisa ni superponible para los distintos microorganismos. En infecciones por *Staphylococcus aureus*, la mayor mortalidad en casos de *S. aureus* resistente a metilicina (SARM) ha sido descrita de forma repetida. A pesar de la disparidad de estudios realizados al respecto, varios metaanálisis coinciden en esta observación. En un metaanálisis en el que se incluyeron 31 estudios (1980-2000) se observó un aumento significativo de la mortalidad asociada a bacteriemias por SARM frente a *S. aureus* sensible a metilicina (SASM) [OR, 1,93 IC95% 1,54-2,42, P<0,001]<sup>1</sup>. Esta diferencia se hace más evidente en el caso de infecciones de adquisición nosocomial. Los factores de riesgo asociados a infecciones por SARM se han visto asociados con la comorbilidad de los pacientes, uso previo de antibióticos, estancia hospitalaria, etc. Por tanto algunos autores afirman que es difícil distinguir el impac-

Correspondencia:  
José María Aguado.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre.  
E-mail: jaguadog1@gmail.com

to real del propio microorganismo, habiendo sugerido en ocasiones que son estos factores de riesgo a los que se debería atribuir la verdadera diferencia en mortalidad<sup>2</sup>. Estudios de prevalencia en España muestran un ascenso progresivo de la resistencia a metilina en las cepas de *Staphylococcus* (estabilizándose en torno al 22% en los últimos años) así como también para otros antibióticos, principalmente clindamicina, tetraciclinas y quinolonas<sup>3</sup>. Si evaluamos el impacto real de las infecciones por *S. aureus* en el medio hospitalario, a pesar de que se describe una mayor mortalidad asociada a las cepas resistentes a metilina, dado que la incidencia de infecciones por SARM es más del doble que la de SARM (78% vs. 22%), el impacto sobre la mortalidad de infecciones estafilocócicas resulta prácticamente equiparable.

En el caso concreto de la neumonía el papel de SARM toma especial relevancia en neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), siendo más frecuente en ventilación mecánica prolongada (mayor de 7 días) y en aquellos pacientes que estuvieran recibiendo antibioterapia. Sin embargo, se observa mucha disparidad entre los centros y los diferentes estudios, por lo que las pautas de antibioterapia empírica deberán atenerse a la situación epidemiológica de cada centro<sup>4</sup>. Los factores de riesgo descritos para la neumonía asociada a ventilación mecánica por SARM son la exposición previa a antibióticos, estancia hospitalaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y uso de esteroides, con una prevalencia estimada mayor del 70% en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en países desarrollados<sup>5</sup>. A pesar de la posible interferencia con otros factores de riesgo asociados, en algunos estudios se ha descrito una mortalidad en NAV por SARM alarmantemente superior a la producida por SARM (54% vs. 3%)<sup>6</sup>, sin embargo otros estudios muestran resultados más equiparables (53,8% vs. 46,2%)<sup>7</sup>, siendo en cualquier caso un problema muy importante en el ámbito de la infección nosocomial. En la neumonía nosocomial no asociada a ventilación mecánica, la incidencia observada de SARM en estudios etiológicos es similar a la de SARM, teniendo en cuenta las dificultades en cuanto a la adquisición e interpretación de muestras microbiológicas en los pacientes sin intubación oro-traqueal<sup>8</sup>.

## CLOXACILINA EN INFECCIONES POR SARM

Históricamente el tratamiento de elección para infecciones por SARM ha sido cloxacilina o sus derivados. Esta afirmación está avalada por múltiples estudios en los que el uso de cloxacilina se asocia a mejor pronóstico, curación y menor tasa de recidiva o fracaso bacteriológico<sup>9</sup>. Recientemente, sin embargo, la omnipotencia de cloxacilina en estas infecciones comienza a cuestionarse. En un estudio retrospectivo reciente evaluando la eficacia de cefazolina frente a cloxacilina en infecciones complicadas por SARM, observaron mayor seguridad con similar tasa de éxito en aquellas tratadas con cefazolina<sup>10</sup>.

## CMI A VANCOMICINA Y SU IMPORTANCIA EN INFECCIONES POR *S. AUREUS*

El concepto de "*MIC creep*", del inglés, se refiere a la observación de un aumento gradual, constante y subrepticio en

los últimos años, de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a vancomicina en cepas de *S. aureus*. Esto ha sido descrito en varios estudios epidemiológicos internacionales realizados en los últimos 10-15 años<sup>11</sup>. Algunas causas a las que se atribuyen esta tendencia son la exposición a antibióticos y posibles cambios clonales en las poblaciones microbiológicas. El impacto clínico de este cambio en el patrón de resistencias está aún por aclarar.

Estos cambios provocaron que en los últimos años se tuvieran que revisar de forma repetida los criterios de resistencia a vancomicina del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), de forma que fue descendiendo progresivamente el umbral a partir del cual una cepa de *S. aureus* se considera susceptible a vancomicina. Según la normativa actual se establece el punto de corte para una cepa resistente a vancomicina en una CMI > 16 mg/L. El mecanismo de resistencia de estas cepas se origina por la adquisición de un plásmido con un gen de resistencia (*vanA*) transmitida por *Enterococcus* resistentes a vancomicina. *S. aureus* con CMI a vancomicina entre 4-8 mg/L se denominan *vancomycin-intermediate S. aureus* (VI-SA), y su mecanismo de resistencia se basa en la conformación de una pared celular más gruesa (mayor número de capas de peptidoglicano). El mecanismo de acción de la vancomicina está basado en la unión a los residuos D-Alanina de la capa de peptidoglicano de la pared, consiguiendo con su disrupción la lisis de la bacteria. Por ello, al aumentar el grosor de la pared, la vancomicina actúa con mayor dificultad y precisa mayores concentraciones para ejercer su efecto bactericida. Se ha observado a su vez que en aislados aparentemente sensibles a vancomicina (CMI < 2 mg/L) ocasionalmente se identifican subpoblaciones de VISA (denominados hVISA), lo cual se cree que podría desencadenar una mala respuesta al tratamiento de forma tardía o recidivas, en pacientes tratados con vancomicina. Sin embargo la identificación de estas cepas es difícil de realizar de forma rutinaria, por lo que hasta la fecha no hay suficiente evidencia que respalde una pauta de tratamiento concreta en estos casos.

En esta línea surge a su vez la observación de cepas sensibles a vancomicina pero con una CMI en el límite superior para sensibilidad (CMI 1,5-2 mg/L), que presentan un comportamiento distinto en cuanto a la evolución de la infección y la respuesta al tratamiento. Múltiples estudios realizados en las dos últimas décadas describen que infecciones por cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina se asocian a fracaso terapéutico<sup>12-15</sup>. Este fracaso terapéutico parece especialmente asociado a la recidiva y perpetuación de la infección. En un estudio realizado en 21 hospitales españoles analizando el impacto de la CMI elevada a vancomicina ( $\geq 1,5$  mg/L- medido por Etest) en bacteriemias asociadas a catéter se observó mayor incidencia de endocarditis infecciosa en infecciones por estas cepas (9,3% vs. 0,9%,  $p=0,005$ ) y una mayor tendencia a producir siembra hematógena (NS). En algunos estudios se ha descrito incluso que infecciones por estas cepas se asociaban a mayor mortalidad<sup>16</sup>. Sin embargo esto no se reproduce en todos los estudios realizados y existen a su vez numerosos trabajos donde no se demuestra tal asociación<sup>17,18</sup>. Existen estu-

dios en los que estas diferencias parecen igualarse al asegurar niveles valle de vancomicina más elevados ( $\geq 15$  mg/L)<sup>19</sup>. Finalmente, en un metaanálisis realizado en el intento de aclarar el significado clínico de la CMI a vancomicina en infecciones por SARM en el que se agrupaban los estudios publicados de 1996 a 2011, obtuvieron un efecto global de aumento del riesgo de mortalidad en infecciones producidas por SARM con CMI elevada a vancomicina (odds ratio [OR] 1,64; 95% intervalo de confianza [IC], 1,14–2,37;  $p=0,01$ )<sup>20</sup>.

Si bien inicialmente se atribuyó la peor evolución de estos pacientes al tratamiento con vancomicina en casos de infecciones por SARM, recientemente se ha observado que este comportamiento parece ser independiente de la opción terapéutica empleada y que también se observa mayor fracaso terapéutico en pacientes con infecciones por SARM con CMI elevadas a vancomicina, tratados con betalactámicos. En un estudio analizando los factores pronósticos en bacteriemias asociadas a catéter por SARM, encontraron que una CMI elevada a vancomicina ( $\geq 1,5$  mg/L- medido por Etest) fue el único factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de bacteriemia complicada<sup>21</sup>. Asimismo, en otros estudios se ha encontrado asociación de una CMI elevada a vancomicina, tanto en SARM como en SARM e independientemente del antibiótico empleado, con una mayor mortalidad<sup>22–25</sup>. En algunos estudios esta asociación parece incluso mantenerse casi de forma exclusiva para casos de bacteriemia por SARM, pero no en SARM<sup>26</sup>.

Respecto a las características microbiológicas y funcionales que subyacen a la aparente mayor virulencia de cepas de *S. aureus* con CMI elevada a vancomicina, existen varios estudios realizados en los últimos años así como proyectos de investigación que se están llevando a cabo en la actualidad. Según lo publicado hasta el momento, además de lo descrito sobre el aumento de grosor de la pared bacteriana, se han identificado una serie de predictores genéticos asociados a una CMI elevada a la vancomicina (complejos clonales específicos-CC8, la presencia de disfunción de *agr* y la expresión de algunos genes de resistencia y virulencia-locus blaZ, sea, clfA y arginine catabolic mobile element [ACME] locus)<sup>27</sup>. El operón *agr* (accessory gene regulator) es un complejo de genes regulado por "quórum sensing" que al ser activado promueve la producción de factores de virulencia secretados. Se han realizado numerosos estudios que encuentran asociación entre la disfunción de *agr* una menor susceptibilidad a vancomicina en cepas de *S. aureus*<sup>28</sup>. Sin embargo, esto no se reproduce en otros estudios y está aún por determinar el verdadero impacto de cada uno de estos factores y los procesos fisiopatológicos que explican estos resultados<sup>19,29</sup>.

## APLICABILIDAD A LA CLÍNICA

Hasta el momento no hay resultados definitivos respecto al impacto de la reducción de la susceptibilidad a la vancomicina en la respuesta a otros antibióticos, y existen pocos estudios que aborden el problema del manejo clínico y antibiótico en infecciones por SARM con CMI elevada a vancomicina. Algunos estudios en bacteriemias por SARM con

menor susceptibilidad a vancomicina han descrito mejores resultados con daptomicina frente a vancomicina<sup>30</sup>. En un estudio realizado en 2009 se observó una mayor probabilidad de muerte asociada al tratamiento empírico con combinaciones que incluyeran linezolid en pacientes con bacteriemia (especialmente por bacilos gramnegativos) sin embargo, esto ha sido desmentido en estudios posteriores<sup>31,32</sup>. En el caso de la neumonía, se ha observado que linezolid consigue concentraciones muy elevadas en el surfactante pulmonar, y en estudios comparativos con vancomicina para neumonía nosocomial por SARM se ha observado mejor respuesta a linezolid<sup>33</sup>. Al igual que en los casos de bacteriemia, una menor susceptibilidad a vancomicina también se ha asociado a peor pronóstico en neumonías nosocomiales y asociadas a ventilación mecánica por SARM, provocando una alerta en cuanto a la posibilidad de fracaso terapéutico con vancomicina en estos pacientes. No se ha estudiado aún qué efecto podría tener la elevación de la CMI a la vancomicina en SARM sobre la respuesta a cloxacilina en pacientes con neumonía, infecciones osteoarticulares, de partes blandas o del sistema nervioso central, pero dadas las características peculiares de linezolid (efecto inhibido de la toxina de Pantón-Valantine, efecto antiinflamatoria superior, ventajas farmacocinéticas) sería razonable argumentar que linezolid podría ser mejor que cloxacilina en estas situaciones.

## CONCLUSIONES

Queda por tanto mucho por esclarecer en cuanto al impacto clínico de la CMI elevada a vancomicina en infecciones por *S. aureus*, sobre todo en aquellas cepas sensibles a meticilina. Es preciso profundizar en el conocimiento sobre la respuesta a los diferentes antibióticos disponibles, según el foco clínico y las características microbiológicas de cada cepa, para establecer cuáles son las mejores pautas de abordaje terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003;36:53–9.
2. Whitby M, Mclaws M, Berry G. Risk of death from a MRSA bacteremia: a meta-analysis. MJA. 2001;175(September):3–6.
3. Cuevas Ó, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boqueteb T, et al. *Staphylococcus* spp. en España: Situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986–2006). Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26:269–77.
4. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: Implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:608–13.
5. Rello J, Lisboa T, Koulenti D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. Lancet Respir Med 2014;2:764–74.

6. Rello J, Torres a., Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas a., et al. Ventilator-associated Pneumonia by *Staphylococcus aureus* Comparison of Methicillin-resistant and Methicillin-sensitive Episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1545-9.
7. Moreira MR, Cardoso RL, Almeida AB, Gontijo Filho PP. Risk factors and evolution of ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to oxacillin in patients at the intensive care unit of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis* 2008;12:499-503.
8. Giannella M, Pinilla B, Capdevila J a, Martinez Alarcon J, Munoz P, Lopez Alvarez J, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2011;7-9.
9. Chang F-Y, Peacock JE, 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(5):333-9.
10. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena J a., Bowling JE, Lewis JS. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5117-24.
11. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:788-94.
12. 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.
13. Moise P a., 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.
14. Sakoulas G, Moise-Broder P a, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, 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.
15. Lalueza A, Chaves F, San Juan R, Daskalaki M, Otero JJR, Aguado JM. Is high vancomycin minimum inhibitory concentration a good marker to predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia? *J Infect Dis* 2010;201:311-2; author reply 312-3.
16. Soriano A, Marco F, Martínez J a, 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.
17. Rojas L, Bunsow E, Muñoz P, Cercenado E, Rodríguez-crèixems M, Bouza E. Vancomycin mics do not predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in correctly treated patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1760-8.
18. Padilla B, Pintado V, Almirante B, Lepe J a., Lagarde M, Ruiz E, et al. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1423-30.
19. Chong YP, Park S-J, Kim HS, Kim ES, Kim M-N, Park K, et al. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:98-108.
20. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54:755-71.
21. Aguado JM, San-juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodriguez-otero J, Gómez-gonzalez C, et al. High Vancomycin MIC and Complicated Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1099-102.
22. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, Sullivan VNO, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *J Infect Dis* 2011;204:340-7.
23. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, Sullivan MVNO, et al. Vancomycin minimum inhibitory concentration, host comorbidities and mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:1163-8.
24. Cervera C, Castañeda X, de la Maria CG, del Rio A, Moreno A, Soy D, et al. Effect of vancomycin minimal inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1668-75.
25. Castón JJ, González-Gasca F, Porras L, Illescas S, Romero MD, Gijón J. High vancomycin minimum inhibitory concentration is associated with poor outcome in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia regardless of treatment. *Scand J Infect Dis* 2014;46:783-6.
26. Han JH, Mascitti KB, Edelstein PH, Bilker WB, Lautenbach E. Effect of reduced vancomycin susceptibility on clinical and economic outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5164-70.
27. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MVN, et al. Genetic and molecular predictors of high vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* bacteremia isolates. *J Clin Microbiol* 2014;52:3384-93.
28. Viedma E, Sanz F, Orellana MA, San Juan R, Aguado JM, Otero JR, et al. Relationship between agr dysfunction and reduced vancomycin susceptibility in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:51-8.
29. Gasch O, Camoez M, Dominguez M a., Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Lack of association between genotypes and haematogenous seeding infections in a large cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia from 21 Spanish hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:361-7.
30. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin

minimum inhibitory concentration: a case-control study. Clin Infect Dis 2012;54:51-8.

31. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. Clin Infect Dis 2009;48:203-12.
32. Ternavasio-de la Vega H-G, Mateos-Diaz a.-M, Martinez J -a., Almeida M, Cobos-Trigueros N, Morata L, et al. A Propensity Score Analysis Shows that Empirical Treatment with Linezolid Does Not Increase the Thirty-Day Mortality Rate in Patients with Gram-Negative Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:7025-31.
33. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: A randomized, controlled study. Clin Infect Dis 2012;54:621-9.