

Infección por grampositivos resistentes

Francisco Carmona-Torre
Marta Rua
José Luis Del Pozo

Aproximación terapéutica dirigida de las infecciones por *Staphylococcus aureus*. Aspectos clínicos de la prescripción

Área de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

Las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* han tenido clásicamente un gran impacto en la morbimortalidad tanto nosocomial como comunitaria. Desde la descripción de las primeras cepas nosocomiales de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y tras su rápida expansión, se ha posicionado como uno de los principales patógenos nosocomiales. En los últimos años ha ido ganando relevancia también en el ámbito comunitario.

Este hecho, junto a un incremento progresivo de las resistencias a los antibióticos previamente empleados, ha convertido a vancomicina en el tratamiento de elección en la mayoría de las guías. Como consecuencia, la concentración mínima inhibitoria (CMI) a vancomicina de *S. aureus* ha ido aumentando, apareciendo cepas con susceptibilidad intermedia (CMI 4–8 mg/L) y heteroresistencia, asociadas con un mayor riesgo de fracaso terapéutico al emplear vancomicina.

Entre los aislamientos de *S. aureus* sensible a vancomicina hay cepas con CMIs elevadas ($\geq 1,5$ mg/L), no quedando claro en la evidencia disponible su efecto sobre el éxito terapéutico en los pacientes tratados con vancomicina o β -lactámicos.

El desarrollo de nuevos antibióticos con actividad frente a SARM y el estudio de nuevas sinergias ofrecen una alternativa prometedora al tratamiento con vancomicina.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, sensibilidad intermedia a vancomicina, locus agr, terapia combinada.

Directed therapeutic approach to *Staphylococcus aureus* infections. Clinical aspects of prescription

ABSTRACT

Infections caused by *Staphylococcus aureus* have had classically an important impact in morbidity and mortality in the nosocomial and community scene. The description of methicillin resistance among nosocomial isolates of *S. aureus* and his widespread diffusion has become methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in one of the most common causes of bacterial nosocomial infections. In the last years MRSA strains have also emergence in the community. This together with a progressive increase in resistance to antibiotics used classically has become vancomycin in the treatment of choice in most cases according to clinical guidelines.

As a result, a progressive rise in the minimum inhibitory concentration (MIC) to vancomycin has been reported. In this context strains with intermediate susceptibility to vancomycin (MIC 8–4 mg/L) and heteroresistance have been noted. These strains are associated with a higher risk of treatment failure when using vancomycin.

Among isolates of *S. aureus* susceptible to vancomycin there has been described stains with elevated MICs (≥ 1.5 mg/L). It is controversial if the presence of these strains has an impact on clinical outcome if treatment with vancomycin or β -lactams is prescribed.

The development of new antibiotics with activity against MRSA and exploring synergies offer a promising alternative to treatment with vancomycin.

Key words: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, locus agr, combinative therapy.

Correspondencia:
José Luis Del Pozo
Área de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Clínica Universidad de Navarra.
Pamplona.
E-mail: jdelpozo@unav.es

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* constituyen un problema común en la práctica clínica, habiéndose descrito en los últimos años un aumento progresivo de las resistencias frente a diversos antibióticos. Según algunos estudios epidemiológicos *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) constituye el microorganismo resistente más frecuentemente aislado en muchas partes del mundo¹. Este problema no se limita al ámbito nosocomial, habiéndose descrito cepas de SARM en el ámbito comunitario².

Varios estudios han confirmado la importancia de instaurar un tratamiento antibiótico empírico adecuado en las primeras horas tras el diagnóstico de una bacteriemia por *S. aureus* (tanto sensible como resistente a meticilina)^{3,4}. Sin embargo es igual o más importante la adecuación del tratamiento empírico una vez conocido el perfil de susceptibilidad del aislado.

En los últimos años la evolución de los mecanismos de resistencia de *S. aureus* ha incentivado el desarrollo de múltiples estudios encaminados a optimizar el tratamiento de estas infecciones, valorando la eficacia de los nuevos fármacos y la posibilidad de emplear tratamientos combinados.

TRATAMIENTO DIRIGIDO DE LA BACTERIEMIA POR SARM

Opciones terapéuticas. La penicilina (4 millones de U.I. intravenosas cada 4 horas) continúa siendo el tratamiento de elección de la bacteriemia por SARM en cepas sensibles, si bien su presencia en la actualidad es casi anecdótica⁵.

En el caso de cepas productoras de betalactamasas el tratamiento de elección se basa en la utilización de penicilinas semisintéticas (nafcilina, meticilina, cloxacilina o oxacilina). En los pacientes con antecedente de reacciones alérgicas tardías a penicilina, las cefalosporinas de primera generación tales como la cefazolina (2g iv cada 8 horas) o la cefalotina serían alternativas aceptables⁵. Algunos datos procedentes de estudios retrospectivos sugieren que la eficacia clínica de cefazolina en el tratamiento de la bacteriemia por SARM es similar a la de las penicilinas antiestafilocócicas, con una mejor tolerancia⁶.

El papel de la vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SARM debería quedar reservado para aquellos pacientes con reacciones anafilácticas previas tras la exposición a penicilina, ya que su uso se ha asociado a una mayor tasa de fracaso comparado con la utilización de un β -lactámico⁷.

Papel de la CMI de vancomicina en la elección del tratamiento. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con bacteriemia por SARM sensible a vancomicina pero con CMI $\geq 1,5$ mg/L, presentaron una alta probabilidad de fallo terapéutico y de mortalidad tras recibir tratamiento con vancomicina.

Sin embargo estudios más recientes sugieren que este fenómeno es independiente del antibiótico utilizado, observando diferencias significativas en la tasa de supervivencia de pacientes con bacteriemia por SARM (CMI $\geq 1,5$ mg/L a vancomicina) tratados con penicilinas semisintéticas respecto a aquellos con CMIs más bajas⁸.

Un estudio retrospectivo que incluía 99 pacientes con bacteriemia relacionada con catéter por SARM concluyó que la presencia de una CMI elevada a vancomicina ($>1,5$ mg/L) era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de una bacteriemia complicada⁹.

TRATAMIENTO DIRIGIDO DE LA BACTERIEMIA POR SARM

La aparición de altos niveles de resistencia a penicilina, seguido del desarrollo y diseminación de cepas resistentes a penicilinas semisintéticas, macrólidos, tetraciclinas y aminoglucósidos ha hecho que el tratamiento de las infecciones estafilocócicas sea un desafío a escala global¹⁰.

Tratamiento con vancomicina. La vancomicina se ha utilizado tradicionalmente como tratamiento de elección de infecciones graves por SARM y otras bacterias grampositivas resistentes a β -lactámicos. Su uso se generalizó exponencialmente de forma que en 1997 se describieron por primera vez cepas de SARM con susceptibilidad reducida a glicopéptidos.

En los últimos años diversos estudios epidemiológicos han destacado el aumento progresivo de la CMI a vancomicina de los aislamientos de *S. aureus*^{1,2}. Especial relevancia han cobrado, por sus implicaciones en el fracaso terapéutico, las cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (SAIV), definidas como aquellas con una CMI a vancomicina entre 4-8 mg/L, y las cepas con fenómenos de heteroresistencia (hSAIV) que son aquellas con una CMI dentro del rango de sensibilidad (≤ 2 mg/L) mediante técnicas estandarizadas, pero con una proporción de la población bacteriana en el rango de sensibilidad intermedia.

Estas cepas se han asociado a mutaciones en uno o en varios de los operones *graRS*, *vraSR* o *walKR*, que condicionan la aparición de diversas modificaciones estructurales tales como el engrosamiento de la pared celular, la disminución de la autólisis, el descenso en la producción de proteína A, el aumento de la expresión de la cápsula, de la D-alanilación de los ácidos teicoicos o la reducción de la actividad *agr*^{11,12}.

Las cepas de *S. aureus* completamente resistentes a vancomicina (SARV) por la adquisición plasmídica del gen *vanA*, procedente de enterococos resistentes a vancomicina, fue descrita por primera vez en Estados Unidos en 2002. Sin embargo, desde entonces sólo se han documentado trece casos en Estados Unidos, dieciséis en India, tres en Irán y casos aislados en Pakistán y Portugal, por lo que aunque la repercusión de este mecanismo de resistencia es relevante, no se ha difundido de forma significativa^{12,13}.

Los malos parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) de vancomicina, una pobre distribución tisular, una actividad bactericida lenta (dificultada en presencia de grandes inóculos bacterianos, en fase de crecimiento estacionario y condiciones anaerobias) y una elevada fijación a proteínas son factores que pueden condicionar una mala evolución de los pacientes tratados con este antibiótico, incluso sin la aparición de cepas resistentes^{14,15}.

Además de la selección de un antibiótico activo *in vitro*, alcanzar el objetivo PK/PD en las primeras 24 horas es esencial para lograr una tasa elevada de éxito clínico³. El cociente área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria (AUC/CMI) es el parámetro con mejor capacidad predictora de la eficacia de vancomicina en el tratamiento de bacteriemia por *S. aureus* en la práctica clínica, siendo el E-test el método recomendado para la determinación de esta CMI. Varios estudios *in vitro*, respaldados por modelos animales y estudios clínicos han demostrado que un AUC/CMI de 350-400 se asocia con una mayor tasa de éxito terapéutico y de supervivencia. De hecho el objetivo es alcanzar un AUC/CMI ≥ 400 ¹⁵.

Para conseguir llegar a este parámetro, las dosis de vancomicina recomendadas son de 15-20 mg/kg IV cada 8-12 h debiendo alcanzar unos niveles valle de 15-20 mg/L. La monitorización de la concentración valle en suero debe realizarse antes de la cuarta dosis, empleando dichos niveles en condiciones estables como un marcador subrogado del AUC. En pacientes críticos puede administrarse una dosis de carga de 25 a 30 mg/kg para obtener concentraciones séricas adecuadas de forma precoz. La presencia de niveles valle bajos al inicio del tratamiento se ha asociado con un mayor riesgo de fracaso terapéutico^{15,16}.

Varios estudios demuestran que el valor de la CMI a glicopéptidos en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* tiene un impacto en la eficacia del tratamiento y en la mortalidad^{3,14}. Los aislamientos de SARM procedentes de pacientes con bacteriemia con CMI por E-test $\geq 1, 5$ mg/L a vancomicina, presentan una mortalidad significativamente mayor en caso de recibir tratamiento empírico con este glicopéptido. Su efecto sobre la mortalidad sería equiparable al de instaurar una antibioterapia empírica inadecuada³. Por ello, ante la sospecha de SARM, el tratamiento empírico con vancomicina debe administrarse intentando alcanzar concentraciones séricas valle >20 mg/L hasta la obtención de la CMI.

Vancomicina no podría ser considerada por tanto una opción óptima para el tratamiento de infecciones causadas por cepas con CMI por E-test de 2 mg/L a vancomicina, ya que con los métodos de dosificación convencionales en un paciente con función renal normal el objetivo AUC/CMI > 400 sería inalcanzable con dosis no nefrotóxicas¹⁴.

Estas cepas de SARM con CMI a vancomicina de 2 mg/L sorprendentemente desencadenan cuadros de shock con menos frecuencia, probablemente por alteraciones estructurales (reducción de los niveles de peptidoglicano compensados por un aumento del espesor de su pared), una tasa de crecimiento lento y una pérdida de la función del operón *agr* (accessory

gene regulator) que controla muchos factores de virulencia³.

Nuevos estudios han puesto en duda la relación entre la presencia de CMI elevadas a vancomicina (>1.5 mg/L) y las tasas de fracaso terapéutico¹⁷. Dos metaanálisis recientemente publicados compararon las diferencias de mortalidad en pacientes con bacteriemias por *S. aureus* categorizadas en función de los valores de CMI a vancomicina ($>1,5$ mg/L vs $<1,5$ mg/L), obteniendo resultados dispares^{18,19}. Son necesarios por tanto nuevos estudios que valoren esta relación.

Vancomicina y nefrotoxicidad. La vancomicina se ha asociado con múltiples efectos adversos, siendo la nefrotoxicidad el de mayor trascendencia. La nefrotoxicidad inducida por vancomicina suele ser leve-moderada y reversible, definiéndose habitualmente como un incremento de $>0,5$ mg/dL (o un aumento del $>50\%$) de la creatinina sérica con respecto a la basal, en muestras séricas diarias consecutivas en ausencia de una justificación alternativa.

La concentración valle se correlaciona directamente con la posibilidad de nefrotoxicidad. Entre los factores de riesgo descritos para el desarrollo de nefrotoxicidad durante el tratamiento con vancomicina se encuentran la duración del tratamiento (especialmente ≥ 7 días), la insuficiencia renal previa y el empleo concomitante de otros agentes nefrotóxicos¹⁵.

Locus *agr* y virulencia. El locus *agr* de *S. aureus* coordina la expresión de numerosos genes relacionados con procesos internos, así como la expresión de factores de virulencia estructurales y secretados.

La disfunción del locus *agr* en cepas de *S. aureus* productoras de bacteriemias se asocia con una mayor persistencia y un aumento de la mortalidad.

Los pacientes con infecciones por cepas con disfunción de *agr* constituirían por tanto un subgrupo en el que la monitorización de niveles de vancomicina cobraría especial importancia, debiendo considerar la opción de emplear otra familia de antimicrobianos²⁰.

Otras opciones terapéuticas. Existen tratamientos alternativos al uso de vancomicina, debiendo plantearnos su uso (además de en los supuestos expuestos previamente) en los casos en los que a pesar del tratamiento con vancomicina y de un adecuado control del foco no se observa respuesta clínica o microbiológica, independientemente de la CMI del microorganismo aislado.

– Daptomicina. Varios estudios han demostrado la superioridad de daptomicina frente a vancomicina en infecciones por cepas de SARM con CMI >1 mg/L a vancomicina, observando una reducción de la mortalidad a los 30 días y de las cifras de bacteriemia persistente²¹. La daptomicina fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* y la endocarditis infecciosa de cavidades derechas a una dosis de 6 mg/kg/día¹⁶. Sin embargo, el uso de esta pauta podría fa-

cilitar la emergencia de cepas no susceptibles, especialmente tras un fracaso terapéutico con vancomicina en infecciones con inóculos elevados, endocarditis infecciosa o infecciones asociadas a dispositivos. El aumento de la CMI a daptomicina puede ocurrir en ausencia de antibioterapia previa, debido posiblemente a la presión selectiva ejercida por péptidos catiónicos de defensa del huésped (HDPs) cuyo mecanismo de acción se asemeja al de daptomicina¹⁶. Aunque algunos estudios retrospectivos han demostrado que la administración de daptomicina a dosis altas es segura y eficaz como tratamiento de rescate en bacteriemias por SARM, se necesitan ensayos comparativos específicos. Las guías IDSA para el tratamiento de la bacteriemia por SARM recomiendan emplear daptomicina a una dosis de al menos 10 mg/kg/día cuando se emplea en monoterapia. Entre las posibles reacciones adversas descritas con daptomicina destacan la miopatía, la neuropatía periférica y la neumonía eosinófila²².

– Linezolid. La naturaleza bacteriostática de linezolid se ha considerado un obstáculo para su empleo en el tratamiento de la endocarditis infecciosa. La guía IDSA lo menciona sin embargo como una de las opciones a considerar en el tratamiento de rescate de la bacteriemia por SARM en ausencia de endocarditis. Dado que los pacientes bacteriémicos pueden requerir cursos de antibiótico prolongados, deben monitorizarse los posibles efectos adversos asociados a linezolid, especialmente su efecto mielosupresor, la aparición de neuropatía óptica (ambos reversibles al retirar el tratamiento) o el desarrollo de neuropatía periférica, habitualmente irreversible. Otros efectos adversos descritos con su uso incluyen la acidosis láctica o la aparición de un síndrome serotoninérgico en relación con el uso concomitante de inhibidores de recaptación de serotonina¹⁶. Diversos estudios han establecido una relación entre la aparición de algunos de estos eventos adversos y la toxicidad de linezolid sobre la actividad mitocondrial eucariota²³.

– Trimetoprim/sulfametoxazol. Es un agente bactericida con actividad *in vitro* frente a SARM. Un ensayo aleatorizado controlado de no inferioridad valoró la eficacia del tratamiento de infecciones severas por SARM con trimetoprim/sulfametoxazol vs vancomicina, obteniendo peores resultados en el grupo que recibió trimetoprim/sulfametoxazol. La diferencia fue particularmente marcada en pacientes con bacteriemia²⁴. El uso de trimetoprim/sulfametoxazol requiere una monitorización estrecha por los potenciales efectos adversos hematológicos, la hiperpotasemia asociada y la incertidumbre en cuanto a la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

– Futuras opciones terapéuticas. Tras el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas con actividad frente a SARM, entre las que se incluyen ceftarolina, telavancina y dalbavancina, han surgido pequeñas series de casos que han testado sus resultados como tratamiento de rescate, obteniendo resultados diversos. Son necesarios más estudios para definir el papel de estas nuevas terapias en el tratamiento de la bacteriemia por SARM.

TRATAMIENTO COMBINADO

Vancomicina + β -lactámico. Varios estudios *in vitro* han demostrado actividad sinérgica entre vancomicina y varios β -lactámicos frente a *S. aureus*, incluyendo SARM. Esta sinergia se observa también en cepas hSAIV y SAIV, donde las combinaciones de vancomicina con ceftarolina, oxacilina o nafcilina se asocian con modificaciones de algunas de las características morfológicas típicas de estas cepas¹⁶. Los resultados de un estudio multicéntrico realizado en Australia apoyan la utilización de la combinación flucloxacilina con vancomicina para el tratamiento de la bacteriemia por SARM, mostrando una menor duración de la bacteriemia (1,94 versus 3 días) y menores cifras de bacteriemia persistente en los días 3 y 7, respecto al grupo de tratamiento estándar²⁵. Un estudio reciente sugiere que la combinación de vancomicina con ceftarolina podría emplearse como tratamiento de rescate en aquellas bacteriemias producidas por cepas de *S. aureus* resistentes a daptomicina en ausencia de heteroresistencia a vancomicina²⁶.

Combinaciones con daptomicina. La guía europea de tratamiento de endocarditis infecciosa 2015 recomienda la administración de daptomicina a dosis ≥ 10 mg/kg/día en combinación con un segundo antibiótico (β -lactámico o fosfomicina) para aumentar la actividad y evitar el desarrollo de resistencias. Varios estudios *in vitro* han demostrado que los β -lactámicos actúan sobre la carga de la superficie de los microorganismos grampositivos (estafilococos), potenciando la unión de daptomicina y su efecto bactericida. Los β -lactámicos con mayor capacidad potenciadora de la actividad anti-SARM de daptomicina son aquellos con acción sobre la PBP-1 (meropenem, ampicilina, nafcilina, cefepima y piperacilina/tazobactam). Varios estudios han valorado los resultados de la combinación de daptomicina más ceftarolina como tratamiento de rescate en pacientes con bacteriemia persistente por *S. aureus*, mostrando resultados prometedores. Ceftarolina ejerce una doble sinergia, incrementado la actividad bactericida de daptomicina y de los péptidos involucrados en la defensa innata del huésped (cathelicidin LL37), pudiendo incluso atenuar la virulencia del patógeno²⁷. La combinación de trimetoprim/sulfametoxazol con daptomicina muestra una potente sinergia *in vitro*, habiéndose valorado su uso en pequeñas series de casos, como rescate de la bacteriemia por SARM¹⁶.

Trimetoprim/sulfametoxazol + ceftarolina. Un trabajo reciente evaluó una serie de pacientes diagnosticados de bacteriemia por SARM, que recibieron tratamiento de rescate con Trimetoprim/sulfametoxazol más ceftarolina. Se logró una erradicación microbiológica en el 90% de los casos, con una tasa de éxito de solo el 31% (debido en parte al 25% de pacientes perdidos durante el seguimiento).

Fosfomicina + imipenem. Un ensayo multicéntrico desarrollado en España analizó la eficacia y seguridad de fosfomicina intravenosa (2 g cada 6 horas) en combinación con

imipenem (1g intravenoso cada 6 horas) como tratamiento de rescate en 16 casos de bacteriemia por SARM. Todos los pacientes aclararon la bacteriemia en 72 horas, lográndose una tasa de éxito del 69%.

CONCLUSIONES

La aparición y difusión de cepas de *S. aureus* con resistencias crecientes a los antibióticos clásicamente empleados plantea ciertas dudas a cerca de la racionalidad del uso de antibióticos realizado hasta la fecha. El riesgo de fracaso durante el tratamiento con vancomicina hace necesaria la búsqueda de marcadores pronósticos de la respuesta al tratamiento (disfunción en *agr*) así como el desarrollo de nuevas terapias, incluyendo la formulación de nuevos fármacos con actividad anti-SARM y la búsqueda de sinergias, mostrando resultados prometedores en los estudios realizados. Se requieren estudios más amplios que sustenten los hallazgos disponibles hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grundmann H, Aires-De-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006;368(9538):874-85.
2. Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5(5):275-86.
3. Soriano A, Marco F, Martinez 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(2):193-200.
4. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(6):1423-30.
5. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339(8):520-32.
6. Lee S, Choe PG, Song KH, Park SW, Kim HB, Kim NJ, et al. Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(11):5122-6.
7. 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(5):333-9.
8. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, 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(3):340-7.
9. Aguado JM, San-Juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodríguez-Otero J, Gómez-Gonzalez C, et al. High Vancomycin MIC and Complicated Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2011;17(6):1099-102.
10. Tenover FC, Biddle Jw Fau - Lancaster MV, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(1080-6040 (Print)):327-32.
11. Rybak MJ, Leonard SN, Rossi KL, Cheung CM, Sader HS, Jones RN. Characterization of vancomycin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* from the metropolitan area of Detroit, Michigan, over a 22-year period (1986 to 2007). *J Clin Microbiol* 2008;46(9):2950-4.
12. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(1):99-139.
13. Limbago BM, Kallen AJ, Zhu W, Eggers P, McDougal LK, Albrecht VS. Report of the 13th vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from the United States. *J Clin Microbiol* 2014;52(3):998-1002.
14. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 4:S7-11.
15. Alvarez R, Lopez Cortes LE, Molina J, Cisneros JM, Pachon J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(5):2601-9.
16. Kullar R, Sakoulas G, Deresinski S, van Hal SJ. When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia salvage therapy. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(3):576-86.
17. Rojas L, Bunsow E, Munoz P, Cercenado E, Rodriguez-Creixems 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(7):1760-8.
18. 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(6):755-71.
19. Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;312(15):1552-64.
20. Schweizer ML, Furuno JP, Sakoulas G, Johnson JK, Harris AD, Shardell MD, et al. Increased mortality with accessory gene regulator (*agr*) dysfunction in *Staphylococcus aureus* among bacteremic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(3):1082-7.
21. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;56(11):1562-9.
22. Weston A, Boucher HW. Daptomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and elevated vancomycin minimum inhibitory concentrations: has the time come? *Clin Infect Dis* 2012;54(1):59-61.
23. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *Journal of Infection*. 2009;59:S59-S74.

24. Paul M, Bishara J, Yahav D, Goldberg E, Neuberger A, Ghanem-Zoubi N, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;350:h2219.
25. Davis JS, Sud A, O'Sullivan MV, Robinson JO, Ferguson PE, Foo H, et al. Combination of Vancomycin and beta-Lactam Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2016;62(2):173-80.
26. Barber KE, Rybak MJ, Sakoulas G. Vancomycin plus ceftaroline shows potent in vitro synergy and was successfully utilized to clear persistent daptomycin-non-susceptible MRSA bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(1):311-3.
27. Sakoulas G, Moise PA, Casapao AM, Nonejuie P, Olson J, Okumura CY, et al. Antimicrobial salvage therapy for persistent staphylococcal bacteremia using daptomycin plus ceftaroline. *Clin Ther* 2014;36(10):1317-33.