

M. Ortega¹
 F. Marco²
 M. Almela²
 A. Soriano³
 J. A. Martínez³
 A. Muñoz³
 J. Mensa³

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Factores asociados al aislamiento de cepas con concentración mínima inhibitoria de vancomicina 2 mg/l

¹ Área de Urgencias

² Área de Microbiología Clínica

³ Servicio de Enfermedades Infecciosas
 Hospital Clínic
 Barcelona

Recientemente se ha comunicado una mayor tasa de fracasos de vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (SAMR) cuando la concentración mínima inhibitoria (CMI) de ésta es 2 mg/l. El objetivo del presente estudio es analizar si existen factores clínicos y/o epidemiológicos predictivos de aislamiento de una cepa de SAMR con una CMI de vancomicina 2 mg/l en los episodios de bacteriemia recogidos durante un período de 15 años (1991-2005) en un hospital urbano de tercer nivel. Durante el período de estudio se siguieron prospectivamente 478 episodios de bacteriemia por SAMR. De cada uno de ellos se recogieron las siguientes variables clínicas: edad, sexo, comorbilidad, administración previa de vancomicina u otro antibiótico, pronóstico de la enfermedad de base, foco de la bacteriemia, shock, antibiótico empírico recibido y mortalidad. Mediante E-test se determinó la CMI de vancomicina de 419 cepas (88%). En 216 (52%) aislamientos la CMI de vancomicina fue de 1,50 mg/l, en 110 (26%) 1 mg/l y en 93 (22%) de 2 mg/l. Se realizaron análisis univariado y multivariado comparando las variables clínicas de los pacientes infectados por cepas con CMI de vancomicina 2 mg/l respecto a las cepas con CMI 1 mg/l. En los últimos 3 años del estudio (2003-2005) la proporción de cepas con CMI de vancomicina 2 mg/l fue significativamente mayor que los aislamientos con CMI 1 mg/l (44 frente al 3%; $p < 0,001$). En el análisis multivariado la única característica clínica asociada de forma independiente al aislamiento de una cepa con CMI 2 mg/l fue la adquisición nosocomial de la infección OR (IC 95%): 1,94 (1,04-3,63);

$p = 0,04$. Aunque el aislamiento de una cepa de SARM con CMI de vancomicina 2 mg/l es más frecuente en los episodios de bacteriemia de adquisición nosocomial, en la práctica no es un parámetro predictivo útil porque la frecuencia de aislamiento de estas cepas en la comunidad es también elevada.

Palabras clave:

Bacteriemia por *S. aureus* meticilín resistente. Sensibilidad disminuida a vancomicina. Factores predictivos. Tratamiento empírico de la bacteriemia por *S. aureus* resistente a la meticilina.

Rev Esp Quimioter 2008;21(2):93-98

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Predictor factors for an isolate with a vancomycin minimal inhibitory concentration 2 mg/l

A greater rate of treatment failures with vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia has been reported recently when the minimum inhibitory concentration (MIC) is 2 mg/l. This study has aimed to evaluate if there are clinical and/or epidemiological factors that predict isolation of a MRSA strain with MIC of vancomycin of 2 mg/L in the bacteremia episodes collected during a 15 year period (January 1991 to December 2005) in a tertiary urban hospital. During the study period, a total of 478 episodes of MRSA bacteremia were studied prospectively. The following clinical variables were recorded for each one: age, gender, comorbidity, previous administration of vancomycin or another antibiotic, prognosis of baseline diseases, bacteremia focus, shock, empiric antibiotic received and mortality. The MIC of vancomycin of 419 strains (88%) was determined with the E-test. In 216 (52%) of the isolations the MIC of vancomycin was 1.50 mg/L, in 110 (26%) of the cases it was 1 mg/l and in 93 (22%) 2 mg/l. Uni- and multivariate analyses were made, comparing the clinical variables of the patients infected by strains with MIC of vancomycin 2 mg/l regarding the MIC strains 1 mg/l.

Este estudio ha sido financiado parcialmente con fondos de la Fundación Máximo Soriano Jiménez de Barcelona y presentado parcialmente en la XII Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (La Coruña, mayo 2007).

Correspondencia:
 Mar Ortega
 Sección Urgencias Medicina
 Hospital Clínic
 Villarroel, 170
 08036 Barcelona
 Correo electrónico: mortega@clinic.ub.es

In the last 3 years of the study (2003-2005) the proportion of the strains with MIC of vancomycin 2 mg/l was significantly greater than those isolated with MIC 1 mg/L (44% vs 3%; $p < 0.001$). In the multivariate analysis, the only clinical characteristic associated independently to the isolation of a strain with MIC 2 mg/l was the nosocomial-acquired infection OR (95% CI): 1.94 (1.04-3.63); $p = 0.04$. Although the isolation of a MRSA strain with MIC of vancomycin 2 mg/l is more frequent in the nosocomial-acquired bacteremia episodes, in the clinical practice, it is not a useful predictive parameter because the frequency of isolation of these strains in the community is also high.

Key words:

Methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia. Decrease sensitivity to vancomycin. Predictive factors. Empiric treatment of methicillin-resistant *S. aureus* bacteremia.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es una causa frecuente de bacteriemia nosocomial o de origen extrahospitalario y a menudo asociada a una elevada morbilidad y mortalidad¹. La aparición de cepas resistentes a la meticilina (SAMR) a partir de 1961 complicó el tratamiento de las infecciones producidas por *S. aureus* y los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) se convirtieron en muchas ocasiones en la única alternativa terapéutica. En los últimos años se han introducido en terapéutica nuevos antibióticos antiestafilocócicos, como sinerdyd, linezolid, daptomicina o tigeciclina, pero su alto coste y la ausencia de ensayos clínicos que demuestren una clara superioridad sobre la vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia mantiene a los glucopéptidos como la primera opción cuando se sospecha o diagnostica una infección por SAMR^{2,3}. Sin embargo, recientemente se han descrito fracasos terapéuticos con el empleo de vancomicina incluso en infecciones producidas por cepas de SAMR consideradas sensibles (concentración mínima inhibitoria [CMI] 4 mg/l)^{4,5}. Por este motivo, el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ha modificado los puntos de corte para la vancomicina limitando la sensibilidad a valores de CMI < 4 mg/l⁶. No obstante, incluso esta disminución del punto de corte puede ser insuficiente puesto que hay datos que indican que la bacteriemia producida por cepas con CMI > 1 mg/l responde peor al tratamiento con vancomicina^{7,8}. En esta situación la optimización del tratamiento antibiótico en función de parámetros farmacodinámicos requiere el empleo de dosis altas de vancomicina que permitan obtener un valle de 15-20 mg/l o la sustitución de ésta por linezolid o daptomicina. Este aspecto es importante porque en España, como en otros países europeos, la mayoría de cepas de SAMR tiene un rango de CMI de vancomicina entre 1 y 2 mg/l^{9,10}.

El objetivo de nuestro estudio es determinar si en los pacientes con bacteriemia por SAMR existen factores predicti-

vos de infección por una cepa con sensibilidad disminuida a la vancomicina.

PACIENTES Y MÉTODOS

Durante el período de estudio (1991-2005) se recogieron prospectivamente 478 episodios de bacteriemia por SAMR y el primer aislamiento de 419 cepas se congeló y almacenó a -80 °C.

Métodos microbiológicos

Los hemocultivos se procesaron mediante un sistema automático no radiométrico (Bactec 9240 system Beckton-Dickinson Microbiology System) con un período de incubación de 5 días. Los aislamientos se identificaron de acuerdo con técnicas estándares¹¹. Durante el año 2006 se determinó la CMI de vancomicina mediante E-test de las cepas congeladas de acuerdo con la metodología descrita¹².

Descripción de pacientes y definición de términos

La bacteriemia estafilocócica se definió por la existencia de al menos un hemocultivo positivo para *S. aureus* junto con criterios clínicos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)¹³. La comorbilidad se definió como enfermedad o tratamiento de base que pudiera predisponer al paciente a infección, como diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal aguda, alcoholismo (>100 g de alcohol/día), enfermedad neoplásica activa, trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos, neutropenia, enfermedad pulmonar crónica grave, enfermedad cardíaca grave con insuficiencia cardíaca sintomática, infección por VIH, demencia y administración de fármacos inmunosupresores (>20 mg de corticosteroides/día en un tratamiento de base regular o quimioterapia antineoplásica). El pronóstico de la enfermedad subyacente se clasificó de acuerdo con los criterios modificados de McCabe y Jackson¹⁴ como rápidamente fatal (cuando la muerte era esperable dentro de los siguientes 3 meses al episodio de bacteriemia), últimamente fatal (cuando la muerte era esperable en un período superior a 3 meses, pero inferior a 5 años) y no fatal (cuando la esperanza de vida era mayor de 5 años). La antibioterapia previa se definió como el uso de cualquier antibiótico durante más de 3 días en el mes previo al episodio de bacteriemia.

La bacteriemia se consideró como: a) nosocomial: cuando los hemocultivos se obtuvieron más de 48 h después del ingreso¹⁵ o de pacientes que seguían un régimen de visitas en un hospital de día; b) adquirida en la comunidad: cuando el paciente no había sido hospitalizado durante el mes previo a la bacteriemia y los cultivos se obtuvieron durante

las primeras 48 h del ingreso. La bacteriemia persistente se definió como el aislamiento de SAMR en hemocultivos realizados posteriormente al inicio de un tratamiento antibiótico correcto. El *shock* se definió como una presión arterial sistólica < 90 mmHg que no respondía a la reposición de volumen y que requería la administración de fármacos vasoactivos¹⁶. La mortalidad se definió como global cuando ésta ocurría dentro de los 30 días siguientes a la bacteriemia y como muerte relacionada con la infección cuando lo hacía antes de la resolución de los síntomas o signos de la infección o dentro de los 7 días después del inicio de la clínica o de la detección de la bacteriemia, habiéndose descartado cualquier otra causa¹⁷.

Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos prospectivamente durante los 30 días siguientes a la bacteriemia.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se compararon mediante el test de la χ^2 con la corrección de Yates o el test exacto de Fisher cuando fue necesario y las variables continuas fueron comparadas con el test de la *t* de Student. Se consideró estadísticamente significativa cualquier variable que en el estudio univariado presentaba un valor de $p < 0,05$. Para el estudio multivariado se compararon las cepas con una CMI de vancomicina ≥ 1 mg/l con las cepas con una CMI ≥ 2 mg/l. Todas las variables con una $p < 0,2$ en el análisis univariado se incluyeron en un análisis multivariado mediante regresión logística binaria con la variable CMI de vancomicina ≥ 2 mg/l como dependiente.

RESULTADOS

En 216 cepas (52%) la CMI de vancomicina fue de 1,5 mg/l, en 110 (26%) fue ≥ 1 mg/l y en 93 (22%) fue ≥ 2 mg/l. En la figura 1 se muestra la evolución durante el período de estudio de la CMI de vancomicina de las 419 cepas de SAMR. En los últimos 3 años del estudio (2003-2005) la proporción de cepas con una CMI de vancomicina ≥ 2 mg/l fue significativamente mayor que los aislamientos con una CMI ≥ 1 mg/l (44 frente al 3%; $p < 0,001$).

En la tabla 1 se muestran los factores demográficos y antecedentes de los pacientes con bacteriemia por SAMR en función de la CMI de vancomicina del aislamiento. No hubo diferencias entre los tres grupos en edad media, sexo, comorbilidad (excepto cirrosis hepática, que fue más frecuente en los pacientes con infección por cepas con CMI ≥ 1 mg/l), pronóstico de la enfermedad de base, ingreso previo o tratamiento antibiótico previo.

Las características clínicas de los episodios de bacteriemia se recogen en la tabla 2. No se observaron diferencias en cuanto a la presencia de fiebre, necesidad de ventilación mecánica, tratamiento antibiótico empírico correcto o mortalidad, relacionada o no. La presencia de *shock* fue significativamente más frecuente en los pacientes con infección por una cepa con CMI ≥ 1 mg/l (28 frente al 11%; $p = 0,007$); asimismo lo fue la bacteriemia persistente que se observó en el 6% de los episodios producidos por una cepa con CMI ≥ 2 mg/l frente al 16% de los episodios con CMI ≥ 1 mg/l ($p = 0,08$). En la tabla 3 se muestra el resultado del análisis multivariado. El único factor independiente asociado al aislamiento de una cepa de SAMR con una CMI de vancomicina ≥ 2 mg/l fue la adquisición de la infección en el hospital, mientras que la presencia de *shock* se asoció con el aislamiento de una cepa con CMI de vancomicina ≥ 1 mg/l.

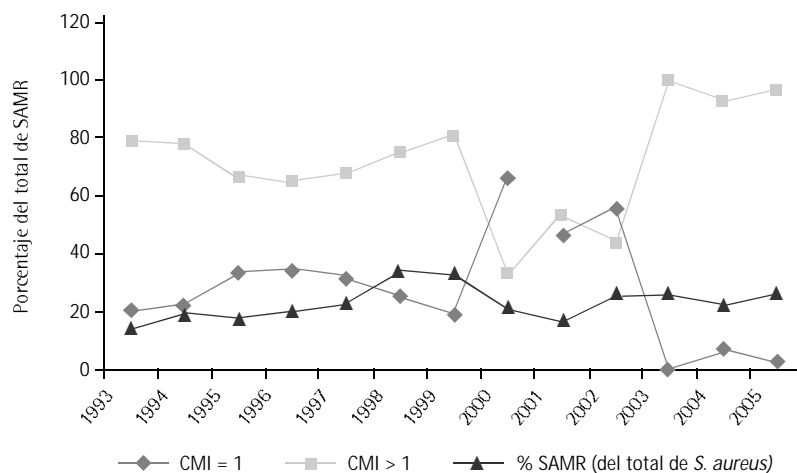


Figura 1 Distribución de la concentración mínima inhibitoria (mg/l) de vancomicina de las 419 cepas incluidas y evolución a lo largo del período del estudio. CMI: concentración mínima inhibitoria; SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente.

Tabla 1

Análisis univariado de los factores demográficos y antecedentes clínicos de los pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente en función de la concentración mínima inhibitoria (mg/l) de vancomicina de la cepa aislada

Característica clínica	CMI 1 (n=110)	CMI=1,5 (n=216)	CMI 2 (n=93)	p
Edad	65,27 ± 16,41	63,54 ± 16,36	66,24 ± 16,96	0,37
Edad >65 años	62 (56)	117 (54)	59 (63)	0,36
Sexo (varón)	72 (66)	139 (64)	63 (68)	0,85
Origen de la bacteriemia				
Adquisición nosocomial	82 (75)	183 (85)	80 (86)	0,16
Extrahospitalaria	28 (26)	33 (15)	13 (14)	
Comorbilidad				
Ninguna	6 (5)	15 (7)	11 (12)	
Diabetes mellitus	22 (20)	47 (22)	20 (22)	
Cirrosis hepática	17 (16)	35 (16)	4 (4)	0,01
Insuficiencia renal crónica (con o sin hemodiálisis)	23 (21)	39 (18)	17 (18)	
Enfermedad pulmonar crónica grave	20 (18)	25 (12)	12 (13)	
Pronóstico de la enfermedad de base				
No fatal	50 (46)	101 (48)	39 (43)	0,51
Últimamente fatal	54 (50)	104 (49)	44 (49)	
Rápidamente fatal	4 (4)	7 (3)	7 (8)	
Período cronológico de inclusión de la bacteriemia				
1991-1993	19 (17)	40 (19)	28 (31)	<0,001
1994-1996	18 (16)	26 (12)	13 (14)	
1997-1999	27 (25)	73 (34)	8 (9)	
2000-2002	43 (39)	30 (14)	2 (2)	
2003-2005	3 (3)	47 (22)	40 (44)	
Ingreso previo	21 (19)	45 (21)	15 (16)	0,63
Tratamiento antibiótico previo	52 (48)	122 (57)	45 (49)	0,24
Tratamiento previo con vancomicina	10 (9)	17 (8)	8 (9)	0,92
Corticosteroides	20 (18)	46 (21)	25 (27)	0,30
Sonda urinaria	32 (29)	77 (36)	28 (30)	0,41
Granulopenia	4 (4)	6 (3)	5 (6)	0,53
Portador de catéter venoso central (no de hemodiálisis)	72 (65)	168 (78)	65 (70)	0,18
Portador de catéter de diálisis	6 (5)	28 (13)	4 (4)	0,42

Los porcentajes van indicados entre paréntesis. CMI: concentración mínima inhibitoria.

DISCUSIÓN

La revisión de nuestra experiencia durante el periodo de estudio muestra la práctica desaparición de los aislamientos de SAMR con CMI 1 mg/l en hemocultivos en los 2 últimos años. Aparte de esta variabilidad temporal, el único factor asociado al hallazgo de una CMI 2 mg/l fue la adquisición nosocomial de la infección. Aunque la administración previa de vancomicina se ha relacionado con la colonización por cepas resistentes¹⁸, en nuestra cohorte no hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que habían reci-

bido tratamiento con vancomicina durante el mes previo a la bacteriemia en los tres grupos establecidos según el valor de la CMI.

En varios estudios publicados recientemente se ha observado un peor pronóstico de la infección por SAMR tratada con vancomicina cuando la CMI del glucopéptido era > 1 mg/l^{7,8}. El parámetro farmacodinámico que se correlaciona con la eficacia del tratamiento con vancomicina es el valor del área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo dividida por la CMI durante 24 h (ABC_{24h}/CMI).

Tabla 2				
Análisis univariado de las características clínicas del episodio de bacteriemia por <i>Staphylococcus aureus</i> meticilín-resistente en función de la concentración mínima inhibitoria (mg/l) de vancomicina de la cepa				
Característica clínica	CMI 1 (n=110)	CMI=1,5 (n=216)	CMI 2 (n=93)	p
Fiebre	101 (92)	201 (93)	90 (97)	0,33
Shock	31 (28)	43 (20)	10 (11)	0,007
Ventilación mecánica	6 (6)	26 (12)	8 (9)	0,15
CID	1 (1)	8 (4)	2 (2)	0,31
SDRA	0 (0)	8 (4)	2 (2)	0,11
Foco: desconocido	20 (18)	37 (17)	20 (21)	0,62
Foco: catéter	34 (31)	86 (40)	40 (43)	0,11
Foco: neumonía	18 (16)	28 (13)	12 (13)	0,65
Foco: endocarditis	10 (9)	7 (3)	2 (2)	0,06
Otros focos	28 (25)	58 (27)	19 (20)	0,2
Antibiótico empírico				
Correcto	45 (41)	98 (46)	45 (51)	0,42
Incorrecto	64 (59)	114 (54)	44 (49)	
Bacteriemia persistente	18 (16)	23 (11)	6 (6)	0,08
Mortalidad cruda	30 (27)	60 (28)	26 (28)	0,99
Mortalidad atribuible	26 (24)	44 (20)	18 (19)	0,72

CMI: concentración mínima inhibitoria; CID: coagulación intravascular diseminada; SDRA: síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto. Los porcentajes van indicados entre paréntesis.

Un valor superior a 345 mg/l/h se ha relacionado con una respuesta clínica favorable y un valor superior a 866 mg/l/h con una respuesta microbiológica favorable¹⁹. La obtención de estos valores de ABC_{24h}/CMI para cepas con CMI > 1 mg/l obliga a aumentar la dosis de vancomicina con objeto de alcanzar un valle desde la primera dosis en torno a 20 mg/l²⁰ o bien a la administración del fármaco en perfusión continua²¹. Sin embargo, la administración de dosis altas de vancomicina puede comportar una mayor nefrotoxicidad²⁰, especialmente cuando el paciente recibe otros fármacos potencialmente nefrotóxicos o sufre cierto grado de insuficiencia renal previa. En esta circunstancia linezolid debe incluirse entre las alternativas terapéuticas de primera elección²².

La identificación de factores demográficos o, de antecedentes o manifestaciones clínicas asociadas con mayor frecuencia a la infección por cepas de SAMR con CMI de vancomicina 2 mg/l permitiría reconocer a los pacientes tributarios de tratamiento con linezolid o con vancomicina a dosis adaptadas para obtener un valle en torno a 20 mg/l. Sin embargo, el análisis de la serie amplia de pacientes que

Tabla 3				
Análisis multivariado de los factores predictivos asociados a bacteriemia por una cepa de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilín-resistente con una concentración mínima inhibitoria (mg/l) de vancomicina 2				
Característica clínica	CMI 1 (n=110)	CMI 2 (n=93)	OR (IC 95%)	p
Adquisición nosocomial	82 (75)	80 (86)	1,94 (1,04-3,63)	0,04
Shock	31 (28)	10 (11)	0,33 (0,15-0,74)	0,02
Cirrosis hepática	17 (16)	4 (4)	0,33 (0,10-1,04)	0,06

CMI: concentración mínima inhibitoria. Los porcentajes van indicados entre paréntesis.

presentamos con bacteriemia por SAMR no nos ha permitido identificar ningún factor o conjunto de factores que sugieran el aislamiento de una cepa de este tipo. El hecho de que la infección nosocomial se asocie con mayor frecuencia a SAMR con CMI 2 mg/l para la vancomicina en la práctica no es útil porque la frecuencia de aislamiento de estas cepas en la comunidad es también muy alta. En caso de que nuevos estudios confirmen la menor eficacia de la vancomicina frente a estas cepas, debería conocerse su prevalencia en cada centro con objeto de orientar de forma adecuada el tratamiento empírico inicial.

BIBLIOGRAFÍA

- Soriano A, Martínez JA, Mensa J, Marco F, Almela M, Moreno A, et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteriemia. Clin Infectious Dis 2000;30:368-73.
- Fowler VG, 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.
- 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 critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. J Antimicrob Chemother 2004;53:345-55.
- Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Int J Antimicrob Agents 2000;16(Suppl. 1):S31-4.
- Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, Du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. Clin Infect Dis 2004;38:521-8.

6. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement: Document M100-S16. CLSI, Wayne, PA, USA, 2006.
7. Sakoulas G, Moise-Broder PA, 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.
8. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC. 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.
9. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F. Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:617-28.
10. Robert J, Bismuth R, Jarlier V. Decreased susceptibility to glycopeptides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 20 year study in a large French teaching hospital, 1983-2002. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:506-10.
11. Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Tenover F, Tenover R. *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed. Washington: ASM Press, 1999.
12. Walsh TR, Bolmstrom A, Owarstrom A, Ho P, Wootton M, Howe RA, et al. Evaluation of current methods for detection of *staphylococci* with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2001;39:2439-44.
13. Annane D, Bellissant E, Cavallion JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63-78.
14. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962;110:847-55.
15. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988;16: 128-40.
16. Bone RC, Black RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644- 55.
17. Wyllie DH, Crook DW, Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteraemia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. *BMJ* 2006;333:281.
18. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infectious caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. *Clin Infect Dis* 2003;36:429-39.
19. 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 infectious by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(Suppl. 2):S4-9.
20. 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.
21. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2460-7.
22. 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.