

Resumen de las recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos gram positivos en el paciente crítico

P. M. Olaechea Astigarraga, J. Garnacho Montero¹, S. Grau Cerrato², O. Rodríguez Colomo³, M. Palomar Martínez⁴, R. Zaragoza Crespo⁵, P. Muñoz García-Paredes⁶, E. Cerdá Cerdá⁷, F. Álvarez Lerma⁸

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Galdakao. Vizcaya (GEIPC). ¹Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (GTEI). ²Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona (GEIPC). ³Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario. Valencia (GTEI). ⁴Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Vall D'Hebron. Barcelona (GEIPC). ⁵Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia (GTEI). ⁶Servicio de Microbiología Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (GEIPC). ⁷Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Getafe. Madrid (GTEI). ⁸Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona (GEIPC)

Resumen

Objetivo: En los últimos años se ha constatado un incremento en las infecciones causadas por cocos gram positivos en pacientes críticos, junto a un rápido desarrollo de resistencias a los antibióticos habitualmente empleados para su tratamiento. El objetivo es elaborar una guía de tratamiento antibiótico de las infecciones más frecuentes causadas por cocos gram positivos en pacientes críticos, que ayude a la toma de decisiones asistenciales.

Método: Expertos de dos grupos de trabajo de dos sociedades científicas, pertenecientes al Grupo de estudio de Infecciones en el Paciente Crítico de la SEIMC (GEIPC-SEIMC) y al Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC (GTEI-SEMICYUC), se reunieron con el objetivo de elaborar un documento de consenso. Se hizo una revisión sistemática de la literatura publicada hasta septiembre de 2006 referida a estas infecciones, y con los tratamientos antibióticos comercializados hasta entonces. Se aplicó un sistema de graduación de la evidencia según la fuerza de la recomendación (categorías A, B o C) y el grado de evidencia (categorías I, II o III). Se realizaron las recomendaciones por consenso entre los expertos de ambas sociedades.

Resultados: Se presentan en forma de tablas las pautas antibióticas recomendadas para el tratamiento de las infecciones causadas por cocos gram positivos, reflejando el grado de recomendación. Se expresan las alternativas para el caso de pacientes alérgicos. En el texto se razona la base científica sobre la que se sustentan dichas recomendaciones citando las referencias en las que se apoyan.

Olaechea Astigarraga PM, Garnacho Montero J, Grau Cerrato S, Rodríguez Colomo O, Palomar Martínez M, Zaragoza Crespo R, Muñoz García-Paredes P, Cerdá Cerdá E, Álvarez Lerma F. Resumen de las recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos gram positivos en el paciente crítico. Farm Hosp 2007; 31: 353-369.

Recibido: 16-10-2007
Aceptado: 09-11-2007

Correspondencia: Pedro María Olaechea Astigarraga. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Galdakao. Bº de Labeaga, s/n. 48960 Galdakao, Vizcaya. e-mail: pedromaria olaecheaastigarraga@osakidetza.net

Conclusiones: Se presenta el resumen de una guía práctica, basada en la evidencia, para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos gram positivos en el paciente crítico.

Palabras clave: Infecciones por cocos gram positivos. Pacientes críticos. Recomendaciones terapéuticas.

Summary

Objective: In recent years there has been an increase in infections caused by gram-positive cocci in critical patients, together with a rapid development of resistance to the antibiotics which are normally used to treat them. The objective is to prepare an antibiotic treatment guide for the most common infections caused by gram positive cocci in critical patients. This guide will help in the decision-making process regarding the care of such patients.

Method: Experts from two scientific societies worked together to prepare a consensus document. They were members of the Study Group on Infections in Critical Patients (GEIPC), which is part of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), and the Infectious Diseases Working Group (GTEI), belonging to the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). There was a systematic review of the literature published up to September 2006 regarding this type of infections and the antibiotic treatments marketed to that date. An evidence grading system was applied according to the strength of the recommendation (categories A, B or C) and the level of evidence (categories I, II or III). Recommendations were given if there was consensus among the experts from both societies.

Results: The antibiotic regimens recommended for treating infections caused by gram-positive cocci were presented in the form of tables, showing the recommendation grade. Alternatives were given for allergic patients. The scientific basis supporting the aforementioned recommendations is explained within the text and the references upon which they are based are cited.

Conclusions: A summary of an evidence-based practical guide for the treatment of infections caused by gram-positive cocci in critical patients is presented.

Key words: Infections caused by gram positive cocci. Critical patients. Therapeutic recommendations.

INTRODUCCIÓN

En los últimos estudios epidemiológicos relacionados con infecciones en pacientes hospitalizados, se han constatado dos hechos: el incremento del porcentaje de infecciones por cocos gram positivos (CGP)¹ y el desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos empleados. Este problema es más acuciante en los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)^{2,3}, por lo que en estos pacientes la elección del tratamiento antibiótico y su adaptación (ajuste o desescalada) a cada momento de la evolución debe ser una práctica basada en el conocimiento profundo de las posibilidades terapéuticas, así como de las peculiaridades farmacocinéticas que afectan a los pacientes críticos.

Dos grupos de trabajo dedicados al estudio de infecciones en el paciente crítico, como son el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIPC-SEIMC) y el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC) y desde un punto de vista multidisciplinario, han abordado el problema del tratamiento antibiótico de las infecciones por CGP en el paciente crítico, elaborando las recomendaciones que han sido publicadas simultáneamente en dos revistas nacionales^{4,5}. En el presente documento se hace un resumen de dichas recomendaciones, resaltando los aspectos clínicos que más pueden interesar a los lectores habituales de *Farmacia Hospitalaria*, y obviando aspectos farmacológicos a los que dichos lectores están más habituados.

MÉTODO

Tanto el GEIPC-SEIMC como el GTEI-SEMICYUC nombraron entre sus miembros a un coordinador, 3 expertos y un revisor. En total se seleccionó un grupo multidisciplinario de 10 participantes elegidos por su experiencia en el tratamiento de infecciones en el paciente crítico. El grupo incluye médicos intensivistas, un microbiólogo y un farmacólogo. Se decidió que se trataría solamente el tratamiento empírico de las infecciones en pacientes críticos con datos microbiológicos de sospecha de infección por CGP (tinción de Gram, antigenuria de neumococo, etc.) y el tratamiento dirigido de estas infecciones, pero no abordar las infecciones en las que no intervengan los CGP, ni las que sean muy infrecuentes en pacientes críticos. Tampoco se han hecho consideraciones de índole económica, ni referencias a tratamientos secuenciales, ni a fármacos que no estuvieran comercializados en el momento de elaborar las recomendaciones, por lo que no se hicieron recomendaciones específicas relativas a tigeciclina ni daptomicina ni a otros fármacos actualmente en fase de investigación.

Con la gradación de las recomendaciones, se aplicó la normativa propuesta por la IDSA⁶ (*Infectious Diseases*

Society of America), considerando la fuerza de la recomendación con tres letras, A, B o C, y la calidad de la evidencia en tres niveles (1 al 3) aunque no siempre el grado de recomendación es paralelo al nivel de evidencia, sobre todo de las alternativas, ya que se hacen en ausencia de ensayos aleatorizados específicos y basándose en la experiencia clínica de los miembros del panel, las recomendaciones de otras guías, la ausencia de otras posibilidades o por la extrapolación de los datos obtenidos en otras poblaciones o de datos de laboratorio. Se realizaron múltiples contactos por correo electrónico y se adoptaron las decisiones por mayoría. En la redacción del manuscrito final intervinieron todos los autores y fue revisado por los revisores que habían participado en las deliberaciones pero no en la redacción del mismo.

La celebración de estas reuniones ha sido patrocinada por Pfizer, que no ha influido en ningún momento en el diseño, resoluciones y publicaciones de las recomendaciones. Todos los participantes han declarado un Conflicto de Intereses que se detalla al final del manuscrito.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

En la primera parte del documento completo se hace una revisión desde el punto de vista farmacológico de las características de los antimicrobianos empleados en el tratamiento de las infecciones por cocos gram positivos en el paciente crítico. Se hicieron especiales consideraciones farmacocinéticas sobre los diferentes antibióticos activos frente a cocos gram positivos, las dosis en diferentes circunstancias, los efectos tóxicos de todos los antibióticos empleados, las dosis en casos de endocarditis e infecciones del sistema nervioso central y algunas consideraciones sobre nuevos antimicrobianos. Solamente queremos destacar la necesidad de monitorizar niveles plasmáticos de vancomicina y la posibilidad de la administración de dicho antibiótico en perfusión continua.

Tradicionalmente se ha recomendado la monitorización de niveles plasmáticos de vancomicina, basándose en la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de este antibiótico y su perfil de eficacia y toxicidad. Debe realizarse siempre que se emplee en pacientes críticos. Cuando se administran dosis múltiples, las determinaciones (a partir del 2º-3º día) de los niveles valle deben realizarse entre 30 y 60 minutos antes de la próxima dosis.

La monitorización de niveles plasmáticos de vancomicina puede tener un gran valor predictivo de la eficacia del tratamiento de infecciones graves. En base a la sobreestimación de la nefrotoxicidad, se ha propuesto como concentraciones mínimas (C_{min}) óptimos valores de 10 mg/l. En la actualidad se recomienda⁷ utilizar dosis suficientes para alcanzar C_{min} entre 15-20 mg/l o incluso superiores en caso de infecciones del sistema nervioso central.

Una estrategia que se está extendiendo consiste en la administración de vancomicina en perfusión continua, que se ha relacionado con menor toxicidad, mayor estabi-

Tabla I. Recomendaciones de tratamiento de neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad causadas por CGP

<i>Infección</i>	<i>Primera elección</i>	<i>G. rec.</i>	<i>Referencia</i>	<i>Alternativa</i>	<i>G. rec.</i>	<i>Referencia</i>
<i>Neumonía nosocomial</i>						
TE sin factores de riesgo de CGP resistente o amoxicilina-clavulánico	Cefotaxima/ceftriaxona o amoxicilina clavulánico	A-III	25,26	Levofloxacinó	B-II	18,27,28
				Alergia a betalactámicos: levofloxacinó	A-III	
TD <i>S. aureus</i> MS	Cloxacilina	A-II	23	Alergia a betalactámicos: levofloxacinó	A-III	
TE con factores de riesgo de CGP resistente o TD <i>S. aureus</i> MR						
CMI vancomicina ≤ 0,5 mg/l	Linezolid o vancomicina	A-I	33,34	Linezolid primera elección Vancomicina en perfusión para alcanzar niveles de 15-20 mg/l	B-II B-II	21,35 10
CMI vancomicina ~ 1 mg/l	Linezolid	A-III	38,40			
<i>Neumonía comunitaria</i>						
TE: antigenuria <i>S. pneumoniae</i>	Cefotaxima/ceftriaxona + levofloxacinó (3-5 días)	A-II	47,50-52	Amoxicilina-clavulánico + levofloxacinó	B-II	48,49
				Alergia a betalactámicos Vancomicina + levofloxacinó	B-III	
<i>TD Streptococcus pneumoniae</i>						
CMI de ceftriaxona ≤ 1 mg/l	Ceftriaxona/cefotaxima + levofloxacinó (3-5 días)	A-II	47,50-52	Amoxicilina-clavulánico + levofloxacinó (3-5 días)	B-II	48,49
				Alergia a betalactámicos: levofloxacinó o azitromicina o claritromicina si sensible	C-III	
CMI de ceftriaxona = 2 mg/l	Ceftriaxona/cefotaxima + levofloxacinó (3-5 días)	B-III	61			
CMI de ceftriaxona ≥ 4 mg/l	Según antibiograma: levofloxacinó o carbapenem o linezolid	C-III				

G. rec.: grado de recomendación; TE: tratamiento empírico; TD: tratamiento dirigido; CMI: concentración mínima inhibitoria.

lidad y rapidez para alcanzar concentraciones terapéuticas^{8,9}. La perfusión continua de vancomicina debe ir precedida de la administración de una dosis de carga. Un reciente estudio¹⁰ en pacientes con neumonía demuestra una mayor supervivencia de los tratados con perfusión continua, aunque el estudio no fue diseñado para evaluar este efecto. En un meta-análisis, la administración de la misma dosis de antibióticos concentración-dependiente en régimen de dosis múltiples se relacionó con un mayor número de fallos terapéuticos que con el régimen de perfusión continua¹¹. La administración de vancomicina en perfusión continua, alcanzando los niveles plasmáticos propuestos anteriormente, puede ser una estrategia más beneficiosa y costo-efectiva¹² que la administración intermitente de este glucopéptido.

TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es la forma más frecuente de neumonía nosocomial (NN). Se estima que entre un 5 y 15% de los pacientes críticos adquieren una NAV¹³. La NN es la infección nosocomial

que se asocia con las mayores tasas de mortalidad, aumento de las estancias y con un costo asociado muy elevado. La adecuación del tratamiento empírico es fundamental en la evolución de los pacientes.

La etiología por CGP en las NN adquiridas en UCI suponen entre el 20 y el 28% del total de aislamientos¹⁴. La presencia de CGP se ha incrementado considerablemente en la última década debido al aumento de aislamientos de *S. aureus*, que se ha convertido en el primer agente causante de NAV en nuestro medio. *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) predomina en las NAV desarrolladas en los 5-7 primeros días de estancia en la UCI, mientras que en las NAV tardías, a partir del 7º día de estancia en UCI, el 60% del total de *S. aureus* son SARM. Otros CGP a tener en cuenta son *Streptococcus pneumoniae* en las NAV tempranas, presente entre el 3-5% de los casos y *Enterococcus faecalis*, en menos del 2%.

Recomendaciones para el tratamiento de neumonía nosocomial por CGP

En la tabla I se recogen las principales recomendaciones para el tratamiento de la neumonía nosocomial con el

grado de recomendación y las referencias bibliográficas en las que se sustenta. Disponemos de numerosos estudios que evalúan el tratamiento de la NN¹⁵⁻²⁴. Sin embargo, el número de pacientes críticos con NN causadas por CGP en los ensayos aleatorizados es reducido, especialmente en los estudios más antiguos.

Tratamiento empírico de neumonía nosocomial sin factores de riesgo de CGP resistentes

No hay estudios específicamente diseñados para evaluar la eficacia de diferentes antibióticos en la neumonía nosocomial sin factores de riesgo de presencia de CGP multirresistentes (generalmente neumonía precoz asociada a ventilación mecánica). Las recomendaciones se basan en la sensibilidad de los microorganismos que se espera aislar, muy probablemente sensibles a betalactámicos y teóricamente sin diferencias entre los distintos betalactámicos propuestos (A-III)^{25,26}. Como alternativa se propone levofloxacino (B-II) que ha sido estudiado para el tratamiento de NAV^{27,28}. La posible asociación del uso de quinolonas con la selección de SARM²⁹ o el posible desarrollo de resistencias hace que el panel de expertos se decante más por el empleo de betalactámicos que por levofloxacino. No hay estudios específicos en pacientes alérgicos a betalactámicos, pero el empleo de levofloxacino parece la opción más razonable (A-III).

Tratamiento dirigido de neumonía nosocomial por *S. aureus* sensible a meticilina

El tratamiento de elección debe ser cloxacilina (A-I). Dada la elevada mortalidad de la neumonía bacteriémica por *S. aureus* sensible a meticilina tratada con vancomicina²³, si se ha iniciado tratamiento con un glucopéptido es mandatorio cambiar a cloxacilina. No hay recomendaciones con respecto a otras alternativas.

Tratamiento dirigido a SARM y tratamiento empírico de neumonía con factores de riesgo para presentar CGP resistentes

En pacientes en los que se sospeche o se confirme el aislamiento de SARM como causante de la neumonía, el tratamiento clásico de elección ha sido la vancomicina (A-I). No obstante, este tratamiento se ha considerado subóptimo por algunos autores, ya que vancomicina es un antibiótico de elevado peso molecular que no alcanza concentraciones altas a nivel pulmonar⁷, por lo que se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos para obtener C_{min} séricas de 20 mg/l^{7,30}. Con estos niveles, Combes y cols.³¹ no hallaron mortalidad atribuible en una cohorte de 74 pacientes con NAV por SARM. Un estudio retrospectivo reciente de Rello y cols.¹⁰ demostró que el

tratamiento con vancomicina en perfusión continua fue un factor protector de mortalidad hospitalaria en una cohorte de 75 pacientes con NAV por SARM. Aunque no se trataba de un ensayo clínico diseñado para estudiar las diferencias en eficacia de esta forma de administración y que un estudio aleatorizado¹², con reducido número de neumonías por SARM, no halló este beneficio (aunque si fue costo-efectivo), el panel recomienda considerar la perfusión continua de vancomicina en los casos de NAV por SARM (B-II), siendo imprescindible la monitorización de los niveles plasmáticos hasta alcanzar los recomendados (15-20 mg/l).

La teicoplanina tiene las mismas limitaciones farmacocinéticas que la vancomicina y no es posible en la práctica clínica medir sus niveles séricos. Se ha demostrado³² la necesidad de administrar dosis muy elevadas durante los dos primeros días para alcanzar niveles séricos y en el fluido de epitelio intersticial adecuados. En ausencia de estudios clínicos que demuestren su eficacia, no recomendamos su uso en el tratamiento de NN por SARM. Tampoco quinupristina-dalfopristina ha demostrado superioridad a vancomicina en pacientes con neumonía por CGP, mientras que la tasa de efectos adversos y de suspensión de tratamiento fue algo mayor, por lo que el panel no recomienda emplear quinupristina-dalfopristina para el tratamiento de las NN por CGP²².

Se ha comparado la eficacia de linezolid con vancomicina en dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego^{33,34}, y posteriormente se han analizado de forma retrospectiva todos los pacientes de estos ensayos con neumonía confirmada por SARM y los casos de NAV^{21,35}. La supervivencia fue mayor en el grupo tratado con linezolid en comparación con el grupo tratado con vancomicina en dosis discontinuas en el conjunto de pacientes con neumonía por SARM²¹ (80 frente a 63,5%; $p = 0,03$) y en aquellos con neumonía asociada a ventilación mecánica causada por SARM³⁵ (84,1 frente a 61,7%; $p = 0,02$), lo cual fue confirmado mediante un análisis multivariante, en el que el tratamiento con linezolid fue un factor independiente de supervivencia hospitalaria (OR 2,6; IC95% 1,3-5,1; $p = 0,006$). Según estos datos, el número de pacientes necesarios a tratar con linezolid respecto a vancomicina para salvar una vida es de 6.

Las limitaciones que presentan estos trabajos se basan en el hecho de que son análisis retrospectivos de dos ensayos clínicos diseñados para demostrar no-inferioridad, que el número de episodios con cultivos cuantitativos es limitado, que la dosificación de vancomicina (1 g i.v./12 horas) no es la más adecuada y que los niveles valle requeridos de vancomicina (5-10 mg/l) son inferiores a los hoy recomendados. Por ello, se considera que la evidencia para su elección como primera opción sería B-II. Dada la excelente concentración que alcanza el linezolid en tejido pulmonar tanto en voluntarios sanos³⁶ como en pacientes críticos³⁷ hace que hoy en día se considere este fármaco o vancomicina (niveles plasmáticos 15-20 mg/l) constituyen el tratamiento de primera línea en la NN por

SARM (A-I)^{38,39}. En pacientes hemodinámicamente inestables y en los que existe un alto riesgo de padecer insuficiencia renal, el linezolid debe contemplarse como primera elección³⁹.

El panel cree indispensable que los laboratorios de microbiología determinen la CMI del SARM a vancomicina pues, dependiendo de la misma, debe elegirse la terapia dirigida tal y como se refleja en la tabla I. Se ha demostrado la menor eficacia de vancomicina cuando la CMI era ≥ 1 mg/l⁴⁰ por lo que el panel recomienda en estos casos el empleo de linezolid (A-III). Hay que reconocer que, al menos hasta el año 2002, se ha comprobado en estudios de vigilancia realizados en España que el 100% de los aislamientos de SARM presentan CMI a vancomicina ≤ 1 mg/l^{41,42}. Sin embargo, se han comunicado recientemente algunos casos de SARM con CMI a vancomicina más elevadas en algunos hospitales españoles⁴³, lo que le lleva a este panel, ante la posibilidad de que en un futuro próximo se incremente el número de cepas de SARM con susceptibilidad intermedia a vancomicina, como ya ocurre en algunos países europeos⁴⁴, a proponer que se determine exactamente la CMI a vancomicina en los aislamientos significativos en pacientes críticos y, por tanto, se realicen las recomendaciones terapéuticas en base a esta posibilidad (Tabla I).

La duración óptima de tratamiento se considera que debe ser de 8 días y/o hasta 48 horas después la defervescencia de los síntomas en las neumonías causadas por *S. pneumoniae* y *S. aureus* sensible a meticilina (A-I). Sin embargo, en las NN por SARM el panel recomienda 15 días, si bien 8 días podrían ser suficientes si el tratamiento empírico ha sido adecuado y hay resolución clínica⁴⁵ (B-III).

TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD POR COCOS GRAM POSITIVOS QUE REQUIEREN INGRESO EN UCI

La etiología más frecuente de la neumonía comunitaria es el *Streptococcus pneumoniae*, siendo el otro microorganismo gram positivo más comunmente implicado, si bien a gran distancia, el *S. aureus*. El tratamiento antibiótico de toda neumonía grave de la comunidad debe iniciarse precozmente, ya que la demora en su inicio se asocia a mayor mortalidad y morbilidad⁴⁶. Nos referiremos especialmente al tratamiento de la neumonía neumocócica grave.

Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad por CGP

En la tabla I se recogen las principales recomendaciones para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

Tratamiento empírico. Tinción de Gram o antigenuria positiva de neumococo

La antigenuria positiva de neumococo se considera diagnóstico de esta etiología en presencia de un cuadro clínico compatible y si no ha habido proximidad de otra infección neumocócica. Sin conocer el antibiograma o la existencia de bacteriemia concomitante, recomendamos el inicio del tratamiento con terapia combinada con cefotaxima o ceftriaxona junto a levofloxacino (A-II). Existe amplia experiencia clínica de tratamiento de neumonías comunitarias en pacientes ingresados en UCI con esta combinación⁴⁷, aunque no hay ensayos aleatorizados. Una alternativa válida sería el empleo de amoxicilina-clavulánico^{48,49} en vez de la cefalosporina, pero su empleo en pacientes críticos para el tratamiento de esta infección es menos frecuente, por lo que la fuerza de recomendación es menor (B-II).

El empleo combinado de antibióticos para el tratamiento de la neumonía neumocócica es en la actualidad un tema de debate. Dos estudios retrospectivos^{50,51} y uno prospectivo observacional⁵² han hallado que, en pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica, la terapia combinada se asocia a menor mortalidad que la monoterapia. Por el contrario, otro estudio retrospectivo⁵³ no halló diferencias en la mortalidad de pacientes con sepsis neumocócica tratados con monoterapia o terapia combinada, si bien sus conclusiones pueden ser discutibles⁵⁴. Recomendamos la terapia combinada de inicio ante la sospecha de neumonía neumocócica grave bacteriémica al menos durante 3 a 5 días (A-III).

Para la antibioterapia inicial, tenemos que elegir antimicrobianos que incluyan el espectro posible de la neumonía comunitaria y que tengan el menor porcentaje posible de resistencias dentro de área que se está empleando. En España, la tasa de resistencia de neumococo a macrólidos es elevada (entre el 30 y 50%)⁵⁵. Por el contrario, menos del 1% de cepas de *Streptococcus pneumoniae* son resistentes a amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de tercera generación o levofloxacino⁵⁶. Aunque estos datos harían decantarse claramente a favor de otras opciones que no incluyeran macrólidos, un estudio retrospectivo⁵⁷ encuentra una mayor mortalidad en pacientes que han recibido quinolonas en vez de otras combinaciones, sugiriendo que el efecto inmunomodulador de los macrólidos, descrito por algunos autores, pueda jugar un papel importante en la curación. Estos resultados deben confirmarse y sopesar el posible efecto beneficioso frente a las resistencias, por lo que con los datos actuales recomendamos el empleo de levofloxacino (A-II) en vez de macrólidos (claritromicina o azitromicina). Se ha empleado levofloxacino en monoterapia en neumonías comunitarias en pacientes críticos, pero sin *shock* séptico⁵⁸, por lo que el panel recomienda el empleo de levofloxacino siempre, al menos en los primeros días, en combinación con otro antibiótico.

Tratamiento dirigido. *Streptococcus pneumoniae*

Existe una amplia experiencia clínica positiva con el empleo de ceftriaxona o cefotaxima en neumonías graves sin que haya influido en la respuesta clínica el desarrollo de resistencias del neumococo detectado en algunas áreas^{59,60}, por lo que sigue siendo tratamiento de primera línea⁴⁷ (A-II). Con niveles de resistencia a ceftriaxona inferiores a 4 mg/l, el tratamiento con cefotaxima o ceftriaxona sigue siendo el de primera línea (con la adición de levofloxacino, como se ha comentado en el apartado anterior), si bien la experiencia con niveles de resistencia a ceftriaxona de 2 mg/l es mucho más escasa, por lo que la recomendación es de menor consistencia (B-III). Elegir entre el mantenimiento de la cefalosporina o de levofloxacino, tras los días de terapia combinada, es una cuestión no resuelta. Es muy improbable que en infecciones pulmonares se encuentren cepas de *S. pneumoniae* con resistencia más elevada⁶¹, en cuyo caso el tratamiento debe adaptarse al antibiograma (C-III). Para casos de alergia a betalactámicos con sensibilidad conocida se debe emplear levofloxacino o macrólidos (claritromicina o azitromicina) según el antibiograma.

Cuando existe sospecha de aspiración, el tratamiento debe ampliarse a la cobertura de anaerobios, por lo que se puede sustituir la ceftriaxona por amoxicilina-clavulánico o ertapenem (A-III). No existen estudios comparativos en estos casos, por lo que el nivel de evidencia es bajo. Por otro lado, dos antimicrobianos recientemente introducidos en la práctica clínica como linezolid y ertapenem han demostrado similar tasa de respuesta clínica y microbiológica al compararlos con ceftriaxona^{62,63}, pero su uso queda restringido en la neumonía comunitaria a situaciones muy específicas.

La duración óptima del tratamiento antimicrobiano en la neumonía comunitaria no ha sido establecida. Se recomienda 10-14 días en las formas graves, no aceptándose cursos más cortos en neumonías graves⁶⁴ (C-III).

TRATAMIENTO DE LAS BACTERIEMIAS PRIMARIAS Y RELACIONADAS CON CATÉTERES POR COCOS GRAM POSITIVOS

Los sistemas de vigilancia de infección nosocomial en las UCI de Norteamérica dan unas tasas de bacteriemias primarias y relacionadas con catéter de 3,2 a 5,3 bacteriemias por mil días de catéter^{3,65}. En España el sistema ENVIN-UCI recoge una tasa media nacional de 3,5 a 4,7 bacteriemias por mil días de catéter⁶⁶. Los CGP son los gérmenes más frecuentemente aislados tanto en las bacteriemias primarias como en las relacionadas con catéter, representado el 50-60% de todos los gérmenes cultivados. Los *Staphylococcus* coagulasa negativo constituyen el 35-50% de los aislamientos, el *S. aureus* el 15-20% y el *Enterococcus spp.* el 5-10%.

Recomendaciones para el tratamiento de la bacteriemia primaria y asociada a catéter por CGP**Tratamiento empírico**

Como refleja la tabla II, el tratamiento empírico en el caso de sospecha de bacteriemia relacionada por catéter es hoy en día vancomicina (A-I)^{20,67-69}, debido a que los microorganismos más frecuentemente implicados son el *Staphylococcus* coagulasa negativo (en un 60-80% resistentes a meticilina), SARM o *Enterococcus spp.* La alternativa es un antibiótico que cubra este espectro, por lo tanto, teicoplanina o linezolid, aunque la experiencia de estos antimicrobianos empleados como tratamiento empírico es menor que con vancomicina (A-II)^{20,70,71}. Sin embargo, serían antibióticos de primera elección en pacientes con elevado riesgo de desarrollar fracaso renal. El tratamiento empírico debe completarse con un antibiótico para cobertura de bacilos gram negativos, e incluso hongos, lo cual queda fuera del alcance de estas recomendaciones.

Tabla II. Recomendaciones de tratamiento de la bacteriemia primaria y asociada a catéter por CGP

Infección	Primera elección	G. rec.	Referencia	Alternativa	G. rec.	Referencia
<i>Bacteriemia primaria y relacionada con catéter</i>						
Tratamiento empírico	Vancomicina	A-I	20,67-69	Si insuficiencia renal: linezolid o teicoplanina	A-II	20,70,71
<i>TD S. coagulasa negativo</i>						
Sensible a meticilina	Cloxacilina	B-III	67	Cefazolina	B-III	67
Resistente a meticilina	Vancomicina	A-I	67,68,72	Si insuficiencia renal: linezolid o teicoplanina	A-II	67,68,70-72
<i>TD S. aureus</i>						
Sensible a meticilina	Cloxacilina	A-I	73,74	Cefazolina	A-II	67
				Alergia a betalactámicos: vancomicina, linezolid o teicoplanina	A-II	
Resistente a meticilina	Vancomicina	A-I	69	Linezolid o teicoplanina	A-II	70,71
<i>TD Enterococcus spp.</i>						
Sensible a ampicilina	Ampicilina	B-II	78			
Resistente a ampicilina	Vancomicina	B-II	79,80	Teicoplanina	B-II	79
Resistente a vancomicina	Linezolid	C-III				

G. rec.: grado de recomendación; TD: tratamiento dirigido; CMI: concentración mínima inhibitoria.

Tratamiento dirigido

Cuando el patógeno aislado es un *Staphylococcus coagulasa* negativo sensible a metilicina recomendamos el empleo de cloxacilina o cefazolina, aunque por lo poco frecuente de este patrón de sensibilidad el nivel de evidencia es bajo (B-III). Sin embargo, lo habitual es la resistencia a metilicina, por lo que será necesario mantener el tratamiento empírico inicial con vancomicina (A-I)⁷².

Si el microorganismo aislado es un *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina (SASM), se recomienda emplear una penicilina isoxazólica como cloxacilina (A-I), siendo las cefalosporinas de primera generación una alternativa igualmente válida (A-II). El tratamiento de bacteriemias por SASM con penicilinas antiestafilocócicas es más efectivo que con glucopéptidos⁷³. Recientemente, se ha demostrado, que en la bacteriemia por SASM comenzar el tratamiento con vancomicina se asocia a un mayor retraso de la negativización del hemocultivo que si la terapia inicial se realiza con β -lactámicos⁷⁴.

Para el tratamiento de bacteriemias por SARM se recomienda el empleo de vancomicina (A-I), con las mismas salvedades respecto a la nefrotoxicidad que las referidas anteriormente y que apoyarían el empleo de linezolid o teicoplanina (A-II) (Tabla II). El exceso de mortalidad atribuida en pacientes críticos con bacteriemia por SARM (comparado con pacientes con bacteriemia por SASM) sugiere que el tratamiento con glucopéptidos es subóptimo para la atención de pacientes con esta infección⁷⁵. Por ello, hay que enfatizar la necesidad de alcanzar niveles plasmáticos óptimos o plantear otras combinaciones como la adición de rifampicina⁷⁶, ya que en España el 95% de los SARM son sensibles a este antibiótico⁴¹.

Linezolid no se ha demostrado superior a vancomicina al analizar los resultados de 5 ensayos clínicos que incluyeron 144 bacteriemias por SARM⁶⁹. Sin embargo, linezolid ha resultado superior a teicoplanina para el tratamiento de la bacteriemia en pacientes hospitalizados⁷¹, y equivalente en pacientes críticos⁷⁰, aunque en ambos estudios no se trataba exclusivamente de pacientes con SARM.

Si el *S. aureus* presenta CMI a vancomicina $\leq 0,5$ mg/l, el panel recomienda monoterapia con vancomicina (A-I) siempre que los niveles terapéuticos se sitúen en 15-20 mg/l. En el caso de *S. aureus* con CMI entre 1 y 4 mg/l, se puede emplear vancomicina en infusión continua, manteniendo niveles terapéuticos de 20-30 mg/l³⁰ asociado a rifampicina⁷⁶ o bien linezolid en monoterapia⁷⁷. Si la CMI ≥ 8 mg/l debemos guiarnos por antibiograma, siendo muy posiblemente linezolid la opción más adecuada. Estas situaciones, de momento improbables en nuestro país, tienen niveles bajos de recomendación y evidencia (C-III).

En casos de bacteriemia por *Enterococcus spp.* sin endocarditis o meningitis, el tratamiento debe ser ampicilina si la cepa es susceptible (B-II), no considerando oportuna la adición de un aminoglucósido, pues la terapia combinada se ha demostrado que no modifica el

pronóstico⁷⁸. Recomendamos tratar la bacteriemia por *Enterococcus spp.* resistente a ampicilina con vancomicina o teicoplanina (B-II)^{79,80}. La bacteriemia por *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina debe tratarse con linezolid (C-III). En esta situación no es recomendable el uso de teicoplanina. Los fenotipos Van A son resistentes a teicoplanina y los fenotipos Van B son sensibles, pero pueden hacerse resistentes con la exposición a dicho antibiótico⁸¹.

En la bacteriemia por *S. coagulasa* negativo la duración del tratamiento es de 5 a 7 días retirando el catéter y siempre que el paciente no sea portador de prótesis cardíaca o articular (B-III). Si no se retira el catéter o el paciente es portador de prótesis cardíaca o articular el tratamiento sistémico debe durar hasta 14 días (B-III). La retirada del catéter venoso es mandataria en el caso de bacteriemia por *S. aureus* y *Enterococcus*. Se ha demostrado que la no erradicación del foco es un factor independiente de mortalidad en bacteriemia por SASM y SARM⁸². En estos pacientes, se debe realizar un ecocardiograma transesofágico (ETE) para descartar endocarditis (B-III). La duración del tratamiento antibiótico se considera que debe ser de 14 días si el ETE es negativo (C-III).

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL POR CGP EN EL PACIENTE CRÍTICO ADULTO

Los patógenos más frecuentemente aislados en la meningitis bacteriana (MB) comunitaria son *Streptococcus pneumoniae* (39%), *Neisseria meningitidis* (15,6%) y *Staphylococcus aureus* (6,2%)⁸³. La mortalidad en las distintas series varía entre el 20 y 30%⁸⁴. En la MB neumocócica un 10% de pacientes quedará con secuelas neurológicas permanentes. La etiología de la MB nosocomial es diferente a la comunitaria, ya que predominan CGP como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativa, *Enterococcus spp.* y en menor porcentaje los BGN. En los abscesos cerebrales postraumáticos, el microorganismo más frecuente es el *Staphylococcus aureus*. Este microorganismo (poco frecuente como causa de meningitis comunitaria) es un patógeno frecuente en las meningitis de adquisición nosocomial y en las ventriculitis^{83,85}.

Recomendaciones de tratamiento de infecciones de sistema nervioso central por CGP

No hay ensayos aleatorizados y controlados realizados en pacientes adultos, con altos niveles de evidencia, por lo que los puntos clave del tratamiento son el diagnóstico precoz y tratamiento antibiótico (empírico o guiado por tinción de gram o detección de antígeno en LCR) y el tratamiento coadyuvante. Las recomendaciones para el tratamiento de esta infección, se resumen en la tabla III.

Tabla III. Recomendaciones para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central

Infección	Primera elección	G. rec.	Referencia	Alternativa	G. rec.	Referencia
<i>Infecciones del sistema nervioso central</i>						
<i>TE Streptococcus pneumoniae</i>						
Tinción de Gram y/o antígeno positivo en LCR	Cefotaxima + vancomicina	A-III	86,87	Alternativa y alergia a betalactámicos: vancomicina + rifampicina	B-III	86,90
<i>TD: Streptococcus pneumoniae</i>						
Sensible a penicilina (CMI < 0,1 mg/l).	Penicilina G sódica o ampicilina	A-III	86,87	Cefotaxima o ceftriaxona	A-III	86,87
Resistente a penicilina (CMI ≥ 0,1 mg/l)	Cefotaxima (300 mg/kg/día) o ceftriaxona (70 mg/kg/día máximo 4 g/día)	A-III	83,92,93	Meropenem	B-II	99
Cefotaxima CMI < 0,5 mg/l	Cefotaxima (400 mg/kg/día, máximo 24 g/día)	A-III	87,94,95	Alergia a betalactámicos: vancomicina + rifampicina o linezolid	B-III	
Cefotaxima = 1 mg/l	Cefotaxima (400 mg/kg/día) + vancomicina para alcanzar niveles séricos de 25-30 mg/l	A-III			C-III	
Cefotaxima CMI ≥ 2 mg/l	Cefotaxima (400 mg/kg/día) + vancomicina para alcanzar niveles séricos de 25-30 mg/l ± rifampicina	C-III		Linezolid (± ceftriaxona)	B-III	97,98,102
<i>TD S. aureus y coagulasa negativa</i>						
Sensible a meticilina	Cloxacilina	A-III	86,87	Meropenem Alergia a betalactámicos: vancomicina o linezolid	B-III C-III	99
Resistente a meticilina	Vancomicina	A-III	86,95	Linezolid o vancomicina + rifampicina	B-III C-III	101,105,106
<i>TD Enterococcus spp.</i>						
Sensible a ampicilina	Ampicilina + aminoglucósido	A-III	108	Meropenem + aminoglucósido	C-III	107
Resistente a ampicilina	Vancomicina + aminoglucósido	A-III	86,108	Asociada a drenaje: vancomicina intraventricular	C-III	95
Resistente a vancomicina	Linezolid	A-III	109,110			

G. rec.: grado de recomendación; TE: tratamiento empírico; TD: tratamiento dirigido; CMI: concentración mínima inhibitoria.

**Infecciones del sistema nervioso central causadas por
*Streptococcus pneumoniae*****Tratamiento empírico (tinción de Gram y/o antígeno positivo
en LCR)**

Para el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana de la comunidad en que queramos cubrir *S. pneumoniae* hay un amplio consenso de que el tratamiento de elección es la combinación de cefotaxima y vancomicina (A-III)^{86,87}. Los niveles de la cefalosporina de tercera generación en LCR pueden ser insuficientes para el tratamiento de infecciones causadas por cepas con CMI elevadas por lo que debe asociarse vancomicina. No debe emplearse vancomicina en monoterapia porque las concentraciones en LCR pueden ser infraterapéuticas. Además, en modelos animales se ha demostrado una mayor eficacia de la combinación ceftriaxona más vancomicina que la monoterapia con ceftriaxona, vancomicina, rifampicina o meropenem^{88,89}.

En pacientes alérgicos a penicilina, se recomienda el tratamiento con vancomicina más rifampicina (B-III). Se ha demostrado en un modelo animal que la rifampicina incrementa la penetración en el SNC de la vancomicina, contrarrestando el efecto negativo sobre los niveles en LCR de vancomicina de la administración de dexametasona⁹⁰. Otras guías recomiendan como alternativa moxi-

floxacino o gatifloxacino^{86,87}, pero no existen formulaciones intravenosas en España de estas quinolonas. No consideramos a levofloxacino como alternativa de tratamiento debido al posible efecto epileptógeno en pacientes con alteraciones del sistema nervioso central⁹¹.

Tratamiento dirigido de infección por *S. pneumoniae*

La pauta antibiótica dependerá de la información que proporciona el antibiograma. Para neumococos sensibles a penicilina (CMI ≤ 0,1 mg/l) una opción válida es penicilina G sódica (A-III). Aunque es una pauta recomendada en las guías^{86,87}, la práctica clínica habitual no es emplear este antibiótico, sino que se prefiere una cefalosporina de tercera generación (A-III). Si se había iniciado tratamiento empírico debe suspenderse vancomicina y continuar con cefotaxima o ceftriaxona, con los que hay una amplia experiencia clínica positiva^{83,92,93}.

Cuando la infección está causada por un neumococo resistente a penicilina (CMI ≥ 1 mg/l) se debe medir la CMI a cefalosporinas. En la tabla III se reflejan las recomendaciones del panel según los niveles de CMI a cefotaxima. Aunque el nivel de evidencia es bajo (A-III), es recomendable un incremento en la dosis de cefotaxima y la adición de vancomicina y rifampicina para tratar neumococos con los niveles más altos de resistencia (C-III)^{87,94,95}.

La dosis de vancomicina deberá ajustarse para alcanzar C_{min} plasmática de 25-30 mg/l, siendo recomendable la administración en perfusión continua⁹⁶.

El papel del linezolid como alternativa en la meningitis por *S. pneumoniae* no está establecido. En un modelo animal de meningitis linezolid fue menos efectivo que ceftriaxona en caso de *S. pneumoniae* sensible a penicilina, e inferior a la combinación ceftriaxona más vancomicina si la meningitis era causada por *S. pneumoniae* resistente a penicilina⁹⁷. Recientemente, se ha comunicado una serie de 7 pacientes con meningitis por *S. pneumoniae* resistente a penicilina, tratados de forma exitosa con la combinación ceftriaxona más linezolid⁹⁸, lo que apunta a que esta combinación antibiótica podría ser una alternativa en estos casos. Se requieren más estudios que confirmen su utilidad.

El meropenem es una opción que se ha demostrado eficaz en un ensayo clínico⁹⁹, pero en un modelo experimental de meningitis por *S. pneumoniae* resistente a penicilina, meropenem se mostró inferior a ceftriaxona más vancomicina¹⁰⁰. No obstante, el panel cree que, al ser un carbapenem de amplio espectro, no debe emplearse en primera línea ya que existen otras opciones de espectro más reducido. En todos los supuestos anteriores, si hay alergia a β -lactámicos se debe emplear vancomicina más rifampicina (B-III), o linezolid (C-III).

La duración del tratamiento de la meningitis neumocócica debe ser entre 10 y 14 días.

Infecciones del sistema nervioso central causadas por *Staphylococcus aureus* y *coagulasa negativo*

Existen pocas dudas de que el caso de meningitis por SARM se debe tratar con una penicilina isoxazólica (cloxacilina) y no con vancomicina en base a su mejor penetración en el SNC y su mayor poder bactericida (A-III) (Tabla III). Otra opción es meropenem (C-III) y para alérgicos a β -lactámicos vancomicina o linezolid (A-III).

Para tratar las meningitis o ventriculitis por SARM, el tratamiento elección ha sido vancomicina (A-III), debiendo considerar la adición de rifampicina por su excelente penetración en el SNC (C-III) o el empleo de linezolid (B-III). No hay en la literatura ensayos que hayan comparado vancomicina con linezolid en meningitis por SARM. Si la CMI es $\leq 0,5$ mg/l puede emplearse vancomicina en perfusión continua pero manteniendo niveles séricos de 20-30 mg/l (A-III). En los pocos casos en que la CMI se encuentre entre 1-4 mg/l, la primera opción puede ser el empleo de vancomicina con rifampicina (C-III) o linezolid como alternativa, mientras que esta será la única opción si la CMI es ≥ 8 mg/l (C-III), lo que aún no se ha descrito en nuestro país^{41,44}. Linezolid se ha demostrado eficaz en casos comunicados de tratamiento de meningitis o ventriculitis por SARM^{101,102}, pero aún no hay evidencia para recomendarlo como de primera línea. No recomendamos el empleo de teicoplanina en infeccio-

nes del sistema nervioso central (ISNC) debido a la mala difusión al LCR (Tabla II).

La administración intraventricular de vancomicina se reserva para los casos de ventriculitis asociada a drenaje con mala evolución clínica⁹⁵, especialmente si no es posible sustituir dicho drenaje, medida que debe realizarse siempre que sea posible¹⁰³. Además, este panel recomienda la adición intraventricular en caso de SARM con CMI de vancomicina ≥ 1 mg/l (C-III). Un estudio de 10 pacientes con ventriculitis estafilocócica asociada a drenaje demostró que 2 g/día de vancomicina no lograba niveles terapéuticos en LCR, lo cual se obtenía cuando se añadía tratamiento intraventricular con 10 mg/día de vancomicina¹⁰⁴.

El tratamiento empírico o dirigido de ISNC por *S. epidermidis* debe ser igual al tratamiento para infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina, es decir, es obligado el empleo de vancomicina (A-III) o linezolid (B-III)^{105,106}. Debe considerarse la adición de rifampicina en los casos de mala evolución clínica. Recomendamos que la duración del tratamiento de todas las infecciones estafilocócicas sea entre 2 y 3 semanas.

Infecciones del sistema nervioso central causadas por *Enterococcus spp.*

La meningitis por *Enterococcus spp.* suele ser de adquisición nosocomial en el 90% de los casos si bien puede ser causa de meningitis comunitarias en pacientes con enfermedades debilitantes graves¹⁰⁷. En las cepas sensibles a ampicilina, el panel recomienda el tratamiento con ampicilina y un aminoglucósido (gentamicina o estreptomicina) (A-III)¹⁰⁸. Meropenem con gentamicina es una opción válida en estos casos (C-III)¹⁰⁷. Para los aislamientos, resistentes a ampicilina, el tratamiento de elección es vancomicina asociada a gentamicina o estreptomicina (A-III)^{86,108}. En caso de que la infección por *Enterococcus spp.* se asocie a la existencia de un drenaje ventricular, puede emplearse además de la terapia sistémica vancomicina intraventricular, sobre todo en los casos de mala evolución clínica o si dicho drenaje no puede ser sustituido. Si se trata de una infección por *Enterococcus spp.* resistente a vancomicina, la única opción terapéutica es linezolid (A-III), lo cual se avala por diversas series de casos que demuestran su utilidad en esta indicación^{109,110}. La duración del tratamiento debe ser entre 2 y 3 semanas (A-III).

TRATAMIENTO DE OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR COCOS GRAM POSITIVOS

El panel de expertos también hizo recomendaciones de otras infecciones, que agrupamos en este apartado debido al papel menos importante que juegan los gram positivos en las mismas, o a ser menos frecuentes en pacientes críticos y requerir, como en el caso de las endocarditis bacterianas, consultar con recomendaciones específicas.

Infecciones abdominales

Es poco frecuente que los cocos gram positivos intervengan como patógenos aislados en infecciones intraabdominales, siendo casi exclusivamente *Enterococcus spp.* el único CGP con cierto papel relevante, siendo más importante en peritonitis postoperatorias y terciarias, en este caso junto a SARM¹¹¹. Algunos autores han encontrado mayores complicaciones y mortalidad en peritonitis postquirúrgicas en las que se ha aislado *Enterococcus spp.*¹¹². El tratamiento de las infecciones intraabdominales debe basarse prioritariamente en el control quirúrgico del foco de la infección (A-I), dado que su retraso se asocia a una mayor mortalidad¹¹³. No se ha demostrado la superioridad de ninguna pauta antibiótica sobre otra¹¹⁴. No se considerará necesaria la cobertura antibiótica específica de *Enterococcus spp.* en peritonitis comunitarias (A-I)¹¹⁵, por el contrario, se deben considerar como factores de riesgo, para ampliar cobertura antibiótica para CGP, el origen nosocomial (A-I) y las peritonitis terciarias (A-I).

En peritonitis nosocomial postoperatoria, como primera elección el panel recomienda el empleo de piperacilina-tazobactam o imipenem o meropenem (B-II)^{116,117} o la combinación de cefepime más metronidazol y ampicilina (C-III)^{115,118}. Sin embargo, cuando la resistencia local de enterococo a ampicilina es elevada debe usarse vancomicina. Asimismo, en unidades con alta incidencia de SARM, se debe considerar la utilización de vancomicina, siendo alternativa teicoplanina o linezolid. En alérgicos a penicilina, la pauta debe incluir aminoglucósidos (o quinolonas) con metronidazol y vancomicina, teicoplanina o linezolid (C-III). En la peritonitis terciaria debe incluirse cobertura empírica de *Enterococcus spp.* y SARM por lo que a las pautas de tratamiento anteriores debe añadirse vancomicina o teicoplanina, siendo la alternativa linezolid (C-III)^{115,118} aunque debe ajustarse el tratamiento antibiótico según la sensibilidad (A-I).

El tratamiento antibiótico debe mantenerse hasta 48 horas después la defervescencia de los síntomas, signos de sepsis y recuperación de la motilidad intestinal (C-III).

Infecciones urinarias

Alrededor del 8% de los pacientes críticos presentan una infección urinaria adquirida en UCI, siendo más frecuentes en mujeres y en enfermos con enfermedad de base médica¹¹⁹, en los que la etiología por CGP supone entre el 20 y el 25% del total de aislamientos^{119,120}, principalmente por *Enterococcus faecalis*⁶⁶, y en menor medida SARM y *Staphylococcus coagulasa negativo*¹²¹. Las infecciones urinarias solamente suponen el 6,2% del total de infecciones causadas por SARM²⁰. Son infecciones tardías que se presentan en enfermos de larga estancia, y en un importante porcentaje se asocian a bacteriemia¹²². El papel del *Staphylococcus coagulasa negativo* como patógeno urinario está por aclarar. Se deben considerar factores de riesgo para

desarrollar infecciones urinarias por CGP multirresistentes, las infecciones nosocomiales, las adquiridas en pacientes sometidos a manipulación urológica reciente y cuando el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo.

No hay ensayos clínicos específicos en los que se hayan comparado distintas pautas antibióticas en pacientes críticos con infecciones urinarias, por lo que las recomendaciones solamente pueden ser hechas en base a la etiología, la sensibilidad y los efectos secundarios de los antimicrobianos a administrar. En infecciones urinarias de la comunidad no se debe considerar la cobertura de CGP, salvo su presencia en la tinción de Gram. Si aparecen CGP utilizar betalactámicos con actividad frente a *Enterococcus faecalis* (A-I). En infecciones adquiridas en UCI o tras manipulación instrumental o quirúrgica de la vía urinaria, sólo plantear la asociación de vancomicina o linezolid en caso de presencia de CGP en racimos (A-III). El tiempo de tratamiento debe ser de siete días y/o hasta 48 horas después la defervescencia de los síntomas y signos de sepsis, debiendo conllevar la negativización de los cultivos. Si tras este tiempo de tratamiento no hay mejoría reevaluar al paciente (A-III).

Endocarditis bacteriana

De acuerdo a la pauta antibiótica que se debe plantear, las endocarditis infecciosas (EI) se pueden clasificar en: endocarditis sobre válvula natural, EI en adictos a drogas parenterales y en endocarditis sobre válvula protésica. La información más esencial es sin duda la etiología, por lo que las recomendaciones terapéuticas se basan en el conocimiento del microorganismo y su antibiograma. En lo que respecta a la etiología de la EI, en los últimos años se han detectado cambios importantes. El 90% de los casos están causados por CGP, pero *S. viridans* es responsable ya de sólo un 10% de las EI, mientras que los estafilococos causan más del 60% de los casos^{123,124}.

En el caso de un paciente en situación tan crítica que no sea posible esperar a conocer el resultado de los hemocultivos, puede ser necesario instaurar tratamiento empírico. El tratamiento recomendado en caso de válvula nativa o de prótesis implantada hace más de un año será la combinación de ampicilina (o vancomicina si hay intolerancia) con gentamicina y ciprofloxacino durante 4-6 semanas (B-III). En caso de endocarditis sobre válvula protésica que lleva menos de un año de implantación, el tratamiento empírico recomendado será la combinación de vancomicina con cefepime, rifampicina (6 semanas) y gentamicina (2 semanas) (B-III)¹²⁵.

En la tabla IV se han resumido algunas de las pautas de tratamiento recomendadas en función del microorganismo aislado, su sensibilidad antimicrobiana y si la válvula afectada es natural o protésica. Se expresa además en ella el nivel de evidencia de la recomendación y algunas de las citas más importantes que la refrendan. Excepcionalmente las EI causadas por microorganismos más frecuentes, sobre las que se ha realizado algún ensayo

Tabla IV. Recomendaciones para el tratamiento de la endocarditis infecciosa

<i>Endocarditis</i>	<i>Válvula natural</i>	<i>G. rec.</i>	<i>Válvula protésica</i>	<i>G. rec.</i>	<i>Referencia</i>
<i>Streptococcus viridans</i>					
CMI penicilina < 0,1 mg/l	Ceftriaxona o penicilina sódica 4 semanas o ceftriaxona o penicilina 2 semanas + gentamicina (dosis única diaria) 2 semanas Alergia a betalactámicos: vancomicina 4 semanas	A-I A-II	Ceftriaxona o penicilina 6 semanas + gentamicina (dosis única diaria) 2 semanas Alergia a betalactámicos: vancomicina 6 semanas	A-II	126-128
CMI penicilina 0,1-0,5 mg/l	Ceftriaxona o penicilina G 4 semanas + gentamicina (dosis única diaria) 2 semanas Alergia a betalactámicos: vancomicina 4 semanas	A-II	Ceftriaxona o penicilina 6 semanas + gentamicina (dosis única diaria) 6 semanas. Alergia a betalactámicos: vancomicina 6 semanas	A-II	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>					
CMI penicilina < 0,1 mg/l	Cefazolina, ceftriaxona o penicilina 4 semanas	B-III	Cefazolina, ceftriaxona o penicilina 6 semanas	B-III	131,132
CMI penicilina > 0,1 mg/l	Altas dosis de penicilina o cefalosporina 3ª generación si no hay meningitis Si hay meningitis: cefotaxima 4 semanas	B-III	Altas dosis de penicilina o cefalosporina 3ª generación si no hay meningitis Si hay meningitis: cefotaxima 6 semanas	B-III	130,133
CMI cefotaxima CMI ≥ 2 mg/l	Vancomicina 4 semanas + rifampicina 6 semanas	C-III	Vancomicina 6 semanas + rifampicina 6 semanas	C-II	
<i>Estafilococo sensible a meticilina</i>					
Adictos a drogas por vía parenteral	Cloxacilina 4-6 semanas + gentamicina (3 dosis) 2 semanas o ciprofloxacino + rifampicina 4-6 semanas	A-I A-I	Cloxacilina ≥ 6 semanas + rifampicina ≥ 6 semanas + gentamicina (3 dosis) 2 semanas	A-II	134-137
Población general	Cloxacilina 4-6 semanas + gentamicina (3 dosis)/3-5 días o cefazolina en alérgicos sin reacción inmediata 4-6 semanas ± gentamicina en alergias a betalactámicos: vancomicina 6 semanas	A-I A-II A-II	Cloxacilina ≥ 6 semanas + rifampicina ≥ 6 semanas + gentamicina (3 dosis) 2 semanas	A-II	138-140
<i>Estafilococos resistentes a meticilina</i>					
	Vancomicina 4-6 semanas o linezolid 4-6 semanas o trimetoprim- sulfametoxazol 4-6 semanas ± rifampicina o doxicilina 4-6 semanas	A-II B-III B-II C-III	Vancomicina ≥ 6 semanas + rifampicina ≥ 6 semanas + gentamicina (3 dosis) 2 semanas (fluorquinolona si hay resistencia a gentamicina) o linezolid 4-6 semanas	A-II B-III	124,141,143 142 144,145
<i>Enterococos</i>					
Sensible a ampicilina y aminoglucósidos	Ampicilina + gentamicina (3 dosis) o estreptomina 4-6 semanas o ampicilina + ceftriaxona si hay riesgo de nefrotoxicidad 4-6 semanas	A-I B-III	Ampicilina + gentamicina (3 dosis) (o estreptomina si resistencia a gentamicina) 4-6 semanas o ampicilina + ceftriaxona si hay riesgo de nefrotoxicidad 6 semanas	A-I B-III	146,147 148
Resistencia de alto nivel a aminoglucósidos	Ampicilina + ceftriaxona 4-6 semanas	B-III	ampicilina + ceftriaxona 6 semanas	B-III	
Resistente a ampicilina, sensible a aminoglucósidos	Vancomicina 6 semanas + gentamicina (3 dosis) 6 semanas	B-III	Vancomicina 6 semanas + gentamicina (3 dosis) 6 semanas	B-III	
Resistencia a vancomicina	Linezolid ≥ 8 semanas	B-III	Linezolid ≥ 8 semanas	B-III	149,150
ampicilina y minoglucósidos	o ampicilina + ceftriaxona o imipenem ≥ 8 semanas	B-III	o ampicilina + ceftriaxona o imipenem ≥ 8 semanas	B-III	

G. rec.: grado de recomendación; CMI: concentración mínima inhibitoria.

clínico, y pueden hacerse recomendaciones A-I, el resto de recomendaciones, sobre todo al referirse a patógenos con resistencias elevadas a algún antibiótico, se basa en estudios de cohortes, en general pequeños, que no han estudiado directamente el efecto del tratamiento, sino una descripción de la serie, por lo que no pasan de ser recomendaciones de menor nivel.

La resistencia a antimicrobianos es un problema creciente a la hora de instaurar el tratamiento. En la actualidad hemos de esperar que al menos el 50% de los *S. viridans* sean resistentes a penicilina, por lo que será necesario ajustar el tratamiento antibiótico a dicha circunstancia (A-II)¹²⁶⁻¹²⁸. Igualmente, la resistencia a penicilina de neumococo es un problema creciente¹²⁹, lo que condiciona adoptar pautas con dosis elevadas de betalactámicos (B-III) o vancomicina con rifampicina (C-III)¹³⁰⁻¹³³.

Con respecto a *S. aureus*, cuando es sensible a meticilina, es necesario diferenciar el tratamiento antibiótico entre pacientes con endocarditis y adictos a drogas por vía parenteral¹³⁴⁻¹³⁷ de la población general con endocarditis¹³⁸⁻¹⁴⁰. Las posibilidades de tratamiento de endocarditis por SARM son varias^{124,141-145}, como se refleja en la tabla IV.

Los aminoglucósidos (básicamente gentamicina) deberán administrarse en dosis única diaria para el tratamiento de EI causada por *S. viridans*, pero para el tratamiento de EI por *Staphylococcus* o *Enterococcus* es preferible un intervalo más reducido (3 dosis diarias administradas lo más próximo posible) a vancomicina o cloxacilina para potenciar el efecto sinérgico¹²⁵.

En lo que respecta a los enterococos, cuando sean sensibles a ampicilina y aminoglucósidos, este será el tratamiento de elección (A-I)^{146,147} o ampicilina con ceftriaxona

na si hay resistencia o riesgo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos (B-III)¹⁴⁸. Es muy frecuente en nuestro país la resistencia a ampicilina y la resistencia de alto nivel a aminoglucósidos, con lo que no existirá sinergia con los beta-lactámicos, debiendo administrar combinaciones con glucopéptidos (B-III) o linezolid (B-III)^{149,150}. Afortunadamente la resistencia a vancomicina es rara, aunque se han descrito brotes en UCI¹⁵¹.

Infecciones de partes blandas

Se desconocen datos exactos sobre la epidemiología de las infecciones de piel y partes blandas (IPB) en pacientes críticos. Las infecciones de herida quirúrgica son frecuentes, y muchas veces no requieren tratamiento antibiótico, pero suelen ir englobadas y confundidas con infecciones más profundas que afectan a órganos y espacios¹⁵². Por otro lado, las IPB graves que afectan a fascias profundas y musculatura son poco frecuentes y las series descritas nunca llegan a un centenar de casos. Con respecto a la etiología, muchas de las IPB son polimicrobianas, sobre todo aquellas postquirúrgicas abdominales, por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones de tratamiento empírico dirigidas exclusivamente a CGP¹⁵³, sino que debe combinarse con otros antimicrobianos que cubran otros posibles agentes. De hecho, las guías referidas a tratamiento de estas infecciones suelen incluir un gran número de alternativas terapéuticas¹⁵⁴.

Hay pocos ensayos clínicos que hayan estudiado IPB en pacientes críticos, y los que hay son heterogéneos en cuanto a definición de población a tratar, la gravedad de la infección y la actitud quirúrgica^{20,70}. Por el contrario, existe un número considerable de estudios aleatorizados en los que no se aportan datos sobre la gravedad de los pacientes y en los que se comparan distintas pautas antibióticas. En general, no se demuestra superioridad de un antibiótico en investigación sobre otro de utilización habitual (cloxacilina, vancomicina, ceftriaxona, piperacilina-tazobactam, etc.). De estos ensayos, algunos son multicéntricos e incluyen un número elevado de pacientes estudiando la eficacia clínica en el tratamiento de infecciones quirúrgicas superficiales o de partes blandas, como ertapenem¹⁵⁵, quinupristina-dalfopristina¹⁵⁶, teicoplanina¹⁵⁷, linezolid¹⁵⁸, daptomicina¹⁵⁹ o tigeciclina¹⁶⁰. Otros ensayos de menor nivel de evidencia han estudiado meropenem¹⁶¹, levofloxacino¹⁶², cefazolina con probenecid¹⁶³, telavancina¹⁶⁴ o dalbavancina¹⁶⁵.

Para el tratamiento de IPB por SARM se recomiendan las pautas generales de tratamiento de infecciones causadas por este microorganismo con cloxacilina (A-I)^{158,159}, siendo alternativas válidas cefazolina o amoxicilina-clavulánico (A-II)¹⁵⁶, debiendo emplear glucopéptidos o linezolid en caso de alergia a betalactámicos.

Un reciente ensayo clínico¹⁶⁶, que compara el empleo de linezolid con vancomicina en infecciones de piel y

partes blandas, demuestra la superioridad de linezolid en el tratamiento de abscesos (pero no en celulitis o infecciones de herida quirúrgica) al tratar infecciones por SARM. En pacientes con infección de la herida quirúrgica linezolid consiguió una mayor tasa de erradicación cuando la etiología era SARM¹⁶⁷. El panel recomienda el empleo de linezolid para el tratamiento de IPB causadas por SARM (A-I), dejando como alternativa cualquiera de los glucopéptidos (B-I).

Tampoco hay ensayos específicos sobre el tratamiento de IPB causadas por enterococos, por lo que las recomendaciones deben seguir el mismo criterio que para infecciones enterocócicas de otras localizaciones, sean sensibles a ampicilina (A-II) o resistentes, empleando glucopéptidos o linezolid (B-III)^{79,168}.

En el caso de las infecciones causadas exclusivamente por *Streptococcus pyogenes* (generalmente no quirúrgicas y de extremidades) el tratamiento de elección es penicilina y clindamicina (A-I)^{169,170}. Otras alternativas como glucopéptidos o linezolid con clindamicina tienen menor grado de evidencia (C-III), aunque serían opciones válidas para pacientes con alergia a betalactámicos. La adición de clindamicina se basa en una mayor supresión de toxinas y mejor modulación de la producción de citoquinas que los betalactámicos, habiéndose demostrado^{171,172} la mayor eficacia clínica de clindamicina. Se debe combinar con penicilina por la posibilidad de resistencia a clindamicina¹⁷³.

AGRADECIMIENTOS

El panel de expertos quiere agradecer a Pfizer por facilitar y esponsorizar el proceso de elaboración de estas recomendaciones, así como al Dr. Jordi Rello por la revisión crítica del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Este trabajo ha sido esponsorizado por Pfizer. Además, POA ha recibido honorarios por conferencias para Pfizer, MSD, Wyeth y Sanofi-Aventis. JGM ha recibido una beca de Lilly y honorarios por conferencias para Lilly, MSD, Gilead y Pfizer. SGC ha recibido honorarios por conferencias para Pfizer, MSD y Wyeth. ORC ha recibido honorarios por conferencias para Pfizer. MPM ha recibido honorarios por conferencias para Pfizer, Wyeth, Sanofi-Aventis y Astra-Zeneca. RZC ha recibido una beca de Pfizer y honorarios por conferencias para Pfizer, Wyeth, MSD y Elan. PMG ha recibido honorarios por conferencia para Pfizer, Gilead, Sanofi-Aventis, MSD, Wyeth y Elan. ECC no ha declarado conflicto de intereses. FAL ha recibido becas de Astra-Zeneca y Bristol Myers y honorarios por conferencias para Pfizer, MSD, Wyeth y Sanofi-Aventis.

Bibliografía

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
- Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerdá E. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en UCI. Informe evolutivo de los años 2003-2005. *Med Intensiva* 2007; 31: 6-17.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85.
- Olaechea Astigarraga PM, Garnacho MJ, Grau CS, Rodríguez CO, Palomar MM, Zaragoza CR, et al. Recomendaciones de GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 446-66.
- Olaechea Astigarraga PM, Garnacho MJ, Grau CS, Rodríguez CO, Palomar MM, Zaragoza CR, et al. Recomendaciones de GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2007; 31: 294-317.
- Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 851-54.
- Georges H, Leroy O, Alfandari S, Guery B, Roussel-Delvallez M, Dhennain C, et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 385-8.
- James JK, Palmer SM, Levine DP, Rybak MJ. Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 696-700.
- Blot S. MRSA pneumonia: Better outcome through continuous infusion of vancomycin? *Crit Care Med* 2005; 33: 2127-8.
- Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Muñoz E, Sirgo G, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med* 2005; 33: 1983-7.
- Kasiakou SK, Lawrence KR, Choulis N, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: A systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Drugs* 2005; 65: 2499-511.
- 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.
- Álvarez Lerma F. Neumonía relacionada con la ventilación mecánica. En: Estudio de Vigilancia de Infección nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Ed. Francisco Álvarez Lerma. Madrid: Jarpay Editores S.A.; 2002. p. 53-72.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903.
- Torres A, Bauer TT, León-Gil C, Castillo F, Álvarez-Lerma F, Martínez-Pellus A, et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: A prospective randomised comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 2000; 55: 1033-9.
- Álvarez-Lerma F, Insausti-Ordeñana J, Jordá-Marcos R, Maravi-Poma E, Torres-Martí A, Nava J, et al. Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: A prospective randomized multicenter trial. *Intensive Care Med* 2001; 27: 493-502.
- Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H, Briere S, Petit C. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: A multicenter, randomized controlled trial. VAP Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 346-54.
- West M, Boulanger BR, Fogarty C, Tennenberg A, Wiesinger B, Oross M, et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 485-506.
- Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, Farkas SA. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: A randomized study. *Meropenem Lower Respiratory Infection Group. Crit Care Med* 1997; 25: 1663-70.
- Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1481-90.
- 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.
- Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 753-62.
- González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González 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.
- Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: Experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 159-68.
- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabo-Pallas T, Cayuela A, Márquez-Vacaro JA, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005; 31: 649-55.
- Shorr AF, Susla GB, Kollef MH. Quinolones for treatment of nosocomial pneumonia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Supl. 2): S115-22.
- Shorr AF, Zadeikis N, Jackson WL, Ramage AS, Wu SC, Tennenberg AM, et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: A subgroup analysis from a randomized trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Supl. 2): S123-9.
- Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarch S, Fonsale N, Page D, et al. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005; 59: 83-9.
- Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 92-5.
- Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Gibert C, et al. Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 786-92.
- Mimoz O, Rolland D, Adoun M, Marchand S, Breilh D, Brumpt I, et al. Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32: 775-9.
- Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: A randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402-12.
- Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003; 25: 980-92.
- 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.
- Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1475-80.
- Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Djabarouti S, Toutain J, Chassard D, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33: 1529-33.
- Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL,

- Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 589-608.
39. Álvarez-Lerma F, Grau S, Gracia-Arnillas MP. Gram-positive cocci infections in intensive care: Guide to antibacterial selection. *Drugs* 2006; 66: 751-68.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Oteo J, Baquero F, Vindel A, Campos J. Antibiotic resistance in 3,113 blood isolates of *Staphylococcus aureus* in 40 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000-2002). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 1033-8.
 43. Domínguez M, Borraz C, González M, Rodríguez Baño J, Martín R, Almirante B, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated in a Spanish multicenter study. 45th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington 2005. Abstract C2-290.
 44. Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3727-32.
 45. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-98.
 46. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637-44.
 47. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.
 48. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 (Supl. 4): IV1-64.
 49. File TM, Garau J, Jacobs MR, Wynne B, Twynholm M, Berkowitz E. Efficacy of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in adults with community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, including penicillin-resistant strains. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 110-9.
 50. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1837-42.
 51. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, García E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
 52. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 440-4.
 53. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Pittet D. Lack of effect of combination antibiotic therapy on mortality in patients with pneumococcal sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 688-90.
 54. Waterer GW. Optimal antibiotic treatment in severe pneumococcal pneumonia-time for real answers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 691-2.
 55. Oteo J, Campos J, Cruchaga S, Baquero G, Lázaro E, Madurga M, et al. Increase of resistance to macrolides in invasive *Streptococcus pneumoniae* in Spain (2000-2001). *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 851-4.
 56. Pérez-Trallero E, García-de-la-Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Re R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1965-72.
 57. Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A, Pugh J. The impact of empiric antimicrobial therapy with a beta-lactam and fluoroquinolone on mortality for patients hospitalized with severe pneumonia. *Crit Care* 2005; 10: R8.
 58. Leroy O, Saux P, Bedos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005; 128: 172-83.
 59. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: Correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 230-7.
 60. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: Does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 224-33.
 61. Luján M, Gallego M, Fontanals D, Mariscal D, Rello J. Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: Effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med* 2004; 32: 625-31.
 62. San Pedro GS, Cammarata SK, Oliphant TH, Todisco T. Linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime in patients hospitalized for the treatment of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 720-8.
 63. Ortiz-Ruiz G, Vetter N, Isaacs R, Carides A, Woods GL, Friedland I. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: Combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Supl. 2): ii59-66.
 64. Mandell LA, File TM Jr. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 761-3.
 65. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 510-5.
 66. Olachea P, Álvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, Cerdá E, Arenzana A, et al.; Grupo de Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Evolución de las tasas y etiología de la bacteriemia primaria y relacionada con catéter en pacientes críticos. Estudio ENVIN-UCI 1997-2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 107-8.
 67. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs* 2001; 24: 180-205.
 68. Ariza J, León C, Rodríguez Noriega A, Fernández Mondéjar E. Conclusiones de la conferencia de consenso en infecciones por catéter. *Med Intensiva* 2003; 27: 615-20.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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.
 72. Herrmann M, Peters G. Catheter-associated infections caused by coagulase-negative staphylococci: Clinical and biological aspects. In: Seifert H, Jansen B, Farr BM, editors. *Catheter-related infections*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 79-109.
 73. 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.
 74. Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakih MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 181-5.
 75. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and attributable mortality in critically ill patients with bacteremia involving methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2229-35.
 76. Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas E, Lari AR. Rifampicin as an adjunct to vancomycin therapy in MRSA septicaemia in burns. *Burns* 1999; 25: 640-4.

77. 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.
78. Watanakunakorn C, Patel R. Comparison of patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high-level resistance to gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 74-8.
79. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, et al. An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 191-200.
80. Sandoe JA, Witherden IR, Au-Yeung HK, Kite P, Kerr KG, Wilcox MH. Enterococcal intravascular catheter-related bloodstream infection: Management and outcome of 61 consecutive cases. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 577-82.
81. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 710-21.
82. 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.
83. Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincón-Ferrari MD, Leal-Noval SR, Garnacho-Montero J, Llanos-Rodríguez AC, et al. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults admitted to the intensive care unit: Clinical manifestations, management and prognostic factors. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1967-73.
84. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS Jr, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328: 21-8.
85. Pintado V, Meseguer MA, Fortún 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.
86. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
87. van de BD, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 44-53.
88. Ribes S, Taberner F, Domenech A, Cabellos C, Tubau F, Linares J, et al. Evaluation of ceftriaxone, vancomycin and rifampicin alone and combined in an experimental model of meningitis caused by highly cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* ATCC 51916. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 979-82.
89. Gerber CM, Cottagnoud M, Neftel KA, Tauber MG, Cottagnoud P. Meropenem alone and in combination with vancomycin in experimental meningitis caused by a penicillin-resistant pneumococcal strain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 866-70.
90. Martínez-Lacasa J, Cabellos C, Martos A, Fernández A, Tubau F, Viladrich PF, et al. Experimental study of the efficacy of vancomycin, rifampicin and dexamethasone in the therapy of pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 507-13.
91. Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemother* 2001; 47 (Supl. 3): 9-14.
92. Laguna DE, Salgado MR, Calabrese SS, Murillas AJ, Martín AE, Moya Mir MS. Meningitis bacteriana del adulto: análisis clínico y de desarrollo de 100 casos. *An Med Interna* 1996; 13: 520-6.
93. Elvira J, García DR, Chamorro J, López SA, Tinoco I, Rodríguez Leal MC, et al. Estudio prospectivo de las meningitis diagnosticadas en un hospital de tercer nivel durante un periodo de un año. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 576-82.
94. Weisfelt M, de Gans J, van der PT, van de BD. Pneumococcal meningitis in adults: New approaches to management and prevention. *Lancet Neurol* 2006; 5: 332-42.
95. Lewin JJ, Lapointe M, Ziaia WC. Central nervous system infections in the critically ill. *J Pharm Pract* 2005; 18: 25-41.
96. 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.
97. Cottagnoud P, Gerber CM, Acosta F, Cottagnoud M, Neftel K, Tauber MG. Linezolid against penicillin-sensitive and resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 981-5.
98. Faella F, Pagliano P, Fusco U, Attanasio V, Conte M. Combined treatment with ceftriaxone and linezolid of pneumococcal meningitis: A case series including penicillin-resistant strains. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 391-4.
99. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Supl. A): 85-97.
100. Kim SW, Jin JH, Kang SJ, Jung SI, Kim YS, Kim CK, et al. Therapeutic efficacy of meropenem for treatment of experimental penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 21-6.
101. Viale P, Pagani L, Cristini F, Stefani 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.
102. Rupprecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol* 2005; 12: 536-42.
103. Korinek AM. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: A prospective multicenter study of 2,944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. *Service Epidemiologie Hygiene et Prevention. Neurosurg* 1997; 41: 1073-9.
104. Pfausler B, Spiss H, Beer R, Kampl A, Engelhardt K, Schober M, et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: A prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg* 2003; 98: 1040-4.
105. Krueger WA, Kottler B, Will BE, Heininger A, Guggenberger H, Unertl KE. Treatment of meningitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* with linezolid. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 929-32.
106. Lalueza Broto MP, López MR, Domínguez CL, Garnacho V. Tratamiento con linezolid en la meningitis por *Staphylococcus epidermidis* multirresistente. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 238-9.
107. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF. Enterococcal meningitis: A clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 346-64.
108. Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: Mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 210-9.
109. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: Case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 477-82.
110. Sabbatani S, Manfredi R, Frank G, Chiodo F. Linezolid in the treatment of severe central nervous system infections resistant to recommended antimicrobial compounds. *Infez Med* 2005; 13: 112-9.
111. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmots JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 486-94.
112. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almíral S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002; 89: 361-7.
113. Gajic O, Urrutia LE, Sewani H, Schroeder DR, Cullinane DC, Peters SG. Acute abdomen in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30: 1187-90.
114. Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004539.
115. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 997-1005.
116. 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.
117. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: Results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg*

- 2003; 237: 235-45.
118. Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18: 179-86.
 119. Laupland KB, Bagshaw SM, Gregson DB, Kirkpatrick AW, Ross T, Church DL. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Crit Care (Revista electrónica)* 2005; 9: R60-5. Disponible en: <http://ccforum.com/content/9/2/R60>.
 120. Olaechea P, Álvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, Cerdá E, Raya A, et al.; Grupo de Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UC (ENVIN-UCI). Evolución de las tasas y etiología de las infecciones urinarias relacionadas con sondaje uretral en pacientes críticos. Estudio ENVIN-UCI 1994-2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 14-9.
 121. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: Combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Supl. 2): ii67-74.
 122. Muder RR, Brennen C, Rihs JD, Wagener MM, Obman A, Stout JE, et al. Isolation of *Staphylococcus aureus* from the urinary tract: Association of isolation with symptomatic urinary tract infection and subsequent staphylococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 46-50.
 123. Bouza E, Menasalvas A, Muñoz P, Vassallo FJ, del Mar MM, García Fernández MA. Infective endocarditis-a prospective study at the end of the twentieth century: New predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 298-307.
 124. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: A consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293: 3012-21.
 125. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A statement for health-care professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394-434.
 126. Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA* 1992; 267: 264-7.
 127. Francioli P, Ruch W, Stambouliau D. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone and netilmicin for 14 days: A prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1406-10.
 128. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1470-4.
 129. Martínez E, Miró JM, Almirante B, Aguado JM, Fernández-Vila-drich P, Fernández-Guerrero ML, et al. Effect of penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* on the presentation, prognosis, and treatment of pneumococcal endocarditis in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 130-9.
 130. Muñoz P, Sainz J, Rodríguez-Creixems M, Santos J, Alcalá L, Bouza E. Austrian syndrome caused by highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1591-2.
 131. Lefort A, Mainardi JL, Selton-Suty C, Casassus P, Guillemin L, Lortholary O. *Streptococcus pneumoniae* endocarditis in adults. A multicenter study in France in the era of penicillin resistance (1991-1998). The Pneumococcal Endocarditis Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 327-37.
 132. Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, Cooney EL. Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 165-71.
 133. Siegel M, Timpone J. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* endocarditis: A case report and review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 972-4.
 134. DiNubile MJ. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Ann Intern Med* 1994; 121: 873-6.
 135. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, Daoud EG, Kowalski TE, Pompili VJ, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: Prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996; 101: 68-76.
 136. Fortun J, Pérez-Molina JA, Anon MT, Martínez-Beltrán J, Loza E, Guerrero A. Right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 525-8.
 137. Torres-Tortosa M, de Cueto M, Vergara A, Sánchez-Porto A, Pérez-Guzmán E, González-Serrano M, et al. Prospective evaluation of a two-week course of intravenous antibiotics in intravenous drug addicts with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 559-64.
 138. Chambers HF. Short-course combination and oral therapies of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 69-80.
 139. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortés E, del Valle O, Planes A, González-Alujas T, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 969-74.
 140. Dodek P, Phillips P. Questionable history of immediate-type hypersensitivity to penicillin in *Staphylococcal* endocarditis: Treatment based on skin-test results versus empirical alternative treatment -A decision analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1251-6.
 141. 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.
 142. 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.
 143. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, Sleeper LA, Calderwood SB. *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis: Optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1302-9.
 144. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 146-51.
 145. Ravindran V, John J, Kaye GC, Meigh RE. Successful use of oral linezolid as a single active agent in endocarditis unresponsive to conventional antibiotic therapy. *J Infect* 2003; 47: 164-6.
 146. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1984-7.
 147. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: Can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 159-66.
 148. Gavalda J, Miró JM, Torres C, De La Torre-Cisneros J, Muñoz P, Peña C, et al. Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone or cefotaxime in the treatment of endocarditis due to *enterococcus faecalis*. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001; Abstract 1342.
 149. Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1373-5.
 150. Patel R, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM. Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 621-3.
 151. Macia MD, Juan C, Oliver A, Hidalgo O, Pérez JL. Caracterización molecular de un brote por *Enterococcus faecalis* resistente a los glucopéptidos en una unidad de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 460-3.
 152. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 1992; 20: 271-4.
 153. DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structures: When the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Supl. 2): ii37-50.
 154. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406.

155. Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Pérez NQ, et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: Results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1460-8.
156. Nichols RL, Graham DR, Barriere SL, Rodgers A, Wilson SE, Zervos M, et al. Treatment of hospitalized patients with complicated gram-positive skin and skin structure infections: Two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. *Synercid Skin and Skin Structure Infection Group. J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 263-3.
157. Stevens DL. Teicoplanin for skin and soft tissue infections: An open study and a randomized, comparative trial versus cefazolin. *J Infect Chemother* 1999; 5: 40-5.
158. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3408-13.
159. 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.
160. Breedt 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.
161. Nichols RL, Smith JW, Geckler RW, Wilson SE. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalized patients with skin and soft tissue infections. *South Med J* 1995; 88: 397-404.
162. Graham DR, Talan DA, Nichols RL, Lucasti C, Corrado M, Morgan N, et al. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: A randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 381-9.
163. Grayson ML, McDonald M, Gibson K, Athan E, Munckhof WJ, Paull P, et al. Once-daily intravenous cefazolin plus oral probenecid is equivalent to once-daily intravenous ceftriaxone plus oral placebo for the treatment of moderate-to-severe cellulitis in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1440-8.
164. Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK, Pien FD, Dunbar LM, Vallee M, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1601-7.
165. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1298-303.
166. 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.
167. 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.
168. Fung HB, Chang JY, Kuczynski S. A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Drugs* 2003; 63: 1459-80.
169. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996; 334: 240-5.
170. Stevens DL. Dilemmas in the treatment of invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 341-3.
171. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1096-100.
172. Mulla ZD, Leaverton PE, Wiersma ST. Invasive group A streptococcal infections in Florida. *South Med J* 2003; 96: 968-73.
173. Walsh SR, Ferraro MJ, Durand ML. Clindamycin-resistant *Streptococcus pyogenes*: Report of a case. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49: 223-5.