



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Documento de consenso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

## Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

Francisco Gudiol<sup>a</sup>, José María Aguado<sup>b,\*</sup>, Álvaro Pascual<sup>c</sup>, Miquel Pujol<sup>d</sup>, Benito Almirante<sup>e</sup>, José María Miró<sup>f</sup>, Emilia Cercenado<sup>g</sup>, María de los Ángeles Domínguez<sup>h</sup>, Álex Soriano<sup>i</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>j</sup>, Jordi Vallés<sup>k</sup>, Mercedes Palomar<sup>l</sup>, Pilar Tornos<sup>m</sup> y Emilio Bouza<sup>n</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, IDIBELL, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>d</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, IDIBELL, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Microbiología, IDIBELL, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

<sup>i</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España

<sup>j</sup> Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>k</sup> Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitari de Sabadell, IUPT, Barcelona, España

<sup>l</sup> Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>m</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>n</sup> Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 31 de julio de 2008

Aceptado el 10 de diciembre de 2008

On-line el 11 de febrero de 2009

#### Palabras clave:

Bacteriemia

Endocarditis infecciosa

*Staphylococcus aureus*

Resistencia a meticilina

#### Keywords:

Bacteremia

Infective endocarditis

*Staphylococcus aureus*

Methicillin-resistance

### RESUMEN

La relevancia clínica de la bacteriemia y de la endocarditis por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) es enorme. El incremento en la incidencia de bacteriemia y endocarditis por SARM está en relación con el uso creciente de catéteres y la realización de manipulaciones vasculares. Los antibióticos glucopéptidos han sido los fármacos de referencia para el tratamiento de estas infecciones, pero desgraciadamente su actividad no es del todo satisfactoria, especialmente frente a cepas de SARM con CMI a la vancomicina  $> 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ . La aparición de otros antibióticos, como el linezolid y la daptomicina, y en el futuro de otros compuestos, como la dalvabancina, el ceftobiprole o la telavancina, pueden cambiar las expectativas en este campo.

El principal objetivo de este documento de consenso es elaborar una serie de recomendaciones para mejorar el tratamiento de la bacteriemia y de la endocarditis por SARM, a partir de las últimas evidencias científicas publicadas. El documento analiza de forma específica la actuación frente a 3 situaciones clínicas: la bacteriemia de catéter, la bacteriemia persistente y la endocarditis infecciosa por SARM.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Consensus Document for the Treatment of Bacteremia and Endocarditis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*

### ABSTRACT

Bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are prevalent and clinically important. The rise in MRSA bacteremia and endocarditis is related with the increasing use of venous catheters and other vascular procedures. Glycopeptides have been the reference drugs for treating these infections. Unfortunately their activity is not completely satisfactory, particularly against MRSA strains with MICs  $> 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ . The development of new antibiotics, such as linezolid and daptomycin, and the promise of future compounds (dalvabancin, ceftobiprole and telavancin) may change the expectatives in this field. The principal aim of this consensus document was to formulate several recommendations to improve the outcome of MRSA bacteremia and endocarditis, based on the latest reported scientific evidence. This document specifically analyzes the approach for three clinical situations: venous catheter-related bacteremia, persistent bacteremia, and infective endocarditis due to MRSA.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jaguadog@medynet.com](mailto:jaguadog@medynet.com) (J.M. Aguado).

## Justificación y oportunidad del documento de consenso

La infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) se ha diseminado de forma epidémica. Más del 25% de las cepas de *S. aureus* aisladas en hospitales españoles son SARM<sup>1</sup>. Estas cepas de SARM presentan un perfil de resistencia que también incluye otros antimicrobianos, esencialmente quinolonas, macrólidos y, en menor grado, aminoglucósidos, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones producidas por SARM.

Según datos del estudio EPINE (Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en Hospitales Españoles)<sup>2</sup>, *S. aureus* ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia entre los microorganismos aislados en episodios de bacteriemia, y se ha observado un aumento progresivo de las cepas de SARM. Es posible que el problema se incremente, como está sucediendo en Estados Unidos<sup>3</sup>, cuando nuevas cepas de SARM comunitarias infecten a pacientes hospitalizados, produciendo así una inversión del flujo tradicional de la infección desde la comunidad al hospital, y no a la inversa, como suele ocurrir con otros microorganismos<sup>4</sup>.

La bacteriemia por SARM es un problema especialmente importante por la elevada mortalidad que condiciona. En un estudio reciente, realizado en 9 áreas diferentes de Estados Unidos que recogió a casi 9 mil casos de infección invasora por SARM, la bacteriemia fue la situación clínica más frecuente (75% de los casos), seguida por la endocarditis (10%)<sup>4</sup>. La mayoría de los casos de bacteriemia por SARM fueron de adquisición puramente nosocomial (26,6%), pero un 58,4% de los casos fue de adquisición aparentemente comunitaria en pacientes que habían tenido contacto previo con el ámbito sociosanitario.

La relevancia clínica de la bacteriemia y de la endocarditis por SARM es enorme. La mortalidad actual relacionada con infecciones graves por SARM (incluida la bacteriemia y la endocarditis) en hospitales americanos es superior a la debida al sida<sup>4</sup>. Junto al incremento en la incidencia de bacteriemia y endocarditis por SARM, que en general está en relación con el uso creciente de catéteres y la realización de manipulaciones vasculares, se añade el hecho de que hasta hace poco no disponíamos de alternativas terapéuticas a los antibióticos glucopéptidos, que han sido los fármacos de referencia para el tratamiento de estas infecciones. Este hecho ha dado lugar a una sensación de agotamiento de las opciones terapéuticas disponibles. Afortunadamente, la aparición de otros antibióticos, como el linezolid y la daptomicina, y en el futuro de otros compuestos como la dalvabancina, el ceftobiprole, la telavancina y la oritavancina, pueden cambiar las expectativas en este campo. Desde que se redactara la última guía clínica de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) para el diagnóstico y el tratamiento del paciente con bacteriemia<sup>5</sup>, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aceptado la indicación del tratamiento con daptomicina en adultos con bacteriemia y endocarditis derecha por *S. aureus*. Esta guía no menciona esta nueva opción terapéutica y tampoco profundiza en el tratamiento de la infección bacteriémica y de la endocarditis por SARM, ni menciona las limitaciones del tratamiento con vancomicina. Por otro lado, las últimas recomendaciones de la SEIMC relacionados con el tratamiento de pacientes con infecciones por patógenos grampositivos y con bacteriemia no recogen tampoco estas nuevas opciones terapéuticas<sup>6</sup>.

## Objetivos, definiciones y metodología utilizada

El principal objetivo de este documento de consenso es elaborar una serie de recomendaciones para mejorar el tratamiento de la bacteriemia y de la endocarditis por SARM, a partir de las últimas evidencias científicas publicadas.

Para orientar la estrategia diagnóstica y terapéutica inicial más adecuada en un paciente con bacteriemia por SARM, es muy importante atender a su posible foco de origen. En un elevado porcentaje de casos la bacteriemia por SARM tienen su origen en un catéter intravascular. Con menor frecuencia, el origen probable de la bacteriemia no se puede establecer inicialmente, ya que el paciente no presenta signos ni síntomas de infección localizada, ni es portador de catéteres intravasculares. Esta situación clínica suele denominarse *bacteriemia primaria* y es habitual que en días sucesivos la propia evolución clínica o las exploraciones complementarias permitan establecer el diagnóstico definitivo.

En otros casos, la bacteriemia es consecuencia de una infección estafilocócica localizada, evidente ya desde el inicio. Este bacteriemia, denominada *secundaria*, es frecuente en el contexto de determinadas infecciones estafilocócicas, como la artritis séptica, la osteomielitis, la celulitis y la neumonía, entre otras, habida cuenta de la facilidad de *S. aureus* para invadir el torrente sanguíneo. En cualquiera de estas 3 situaciones, después de la instauración de un tratamiento adecuado, los hemocultivos pueden negativizarse o pueden continuar siendo persistentemente positivos. La bacteriemia persistente con frecuencia expresa la existencia de una endocarditis o de otras infecciones metastásicas ocultas. La propia endocarditis, paradigma de la infección estafilocócica bacteriémica, puede desarrollarse a partir de una bacteriemia de catéter, puede presentarse inicialmente como una bacteriemia primaria o puede manifestarse ya de entrada con un cuadro clínico muy indicativo o característico.

En este documento de consenso se analizará específicamente la actuación frente a 3 situaciones clínicas: la bacteriemia de catéter, la bacteriemia persistente y la endocarditis infecciosa (EI) por SARM. Por el contrario, no se abordará el tratamiento de la bacteriemia secundaria a las diferentes localizaciones de la infección por SARM, donde lo más importante es el tratamiento del foco original, por considerar que este aspecto no responde a los objetivos del documento.

El documento se ha elaborado siguiendo las normativas de elaboración de los documentos de consenso SEIMC (<http://www.seimc.org>). Todos los expertos son socios de la SEIMC y sus recomendaciones se graduaron según los grados de evidencia científica<sup>7</sup> (ver Anexo 1). Los autores y los coordinadores han consensado el contenido y las conclusiones del documento.

## Diagnóstico microbiológico

La administración temprana de antimicrobianos en el paciente con sepsis contribuye a un pronóstico mejor<sup>8</sup>; por ello, es crucial la detección rápida del agente causal de la bacteriemia. Los hemocultivos siguen siendo el método de referencia para el diagnóstico microbiológico de la bacteriemia por SARM, pero no permiten disponer de la identificación y la sensibilidad del microorganismo antes de 24–48 h. Este tiempo se puede acortar mediante el subcultivo de hemocultivos en los que se detecte presencia de cocos grampositivos en racimos, en medios cromogénicos selectivos para SARM<sup>9</sup> (A-II). Otra forma de diagnóstico rápido consiste en aplicar a estos frascos técnicas de biología molecular en tiempo real (PCR-TR). Hay incluso sistemas comerciales que simplifican notablemente el proceso técnico con valores de sensibilidad y especificidad cercanos al 100%<sup>10</sup> (A-II). Actualmente, hay la posibilidad de aplicar métodos moleculares directamente a la sangre (3 ml en K-EDTA) de pacientes con sepsis clínica. El tiempo requerido para obtener una identificación bacteriana desde el momento de extracción es de menos de 6 h<sup>11</sup>. La sensibilidad de la técnica disminuye en pacientes con bacteriemia paucibacilar y no incluye la detección de genes de

resistencia y, por tanto, no puede sustituir a los hemocultivos convencionales<sup>12</sup>.

El cultivo bacteriológico de la válvula cardíaca reseca durante la cirugía es, en ocasiones, difícil de interpretar, ya que la manipulación de la muestra puede contaminarla. La amplificación por PCR-TR directamente del tejido valvular, utilizando iniciadores universales que amplifican una región del 16S ARN, seguida de la secuenciación de ésta, ha demostrado ser una técnica diagnóstica más sensible y específica que los cultivos convencionales de sangre o tejido valvular<sup>13</sup> (A-II). Sin embargo, los resultados derivados de la PCR-TR se han de valorar con precaución en el seguimiento de un paciente con historia reciente de endocarditis. En estos pacientes, pueden persistir restos de ADN bacteriano en el tejido valvular durante cierto tiempo tras la resolución del cuadro agudo, sin que ello implique necesariamente la presencia de bacterias viables. En resumen, las técnicas moleculares son un complemento a los hemocultivos, aunque su utilidad ha de evaluarse en pacientes con sepsis (C-III).

### Importancia de la concentración mínima inhibitoria de la vancomicina

Entre los aislados de *S. aureus*, se pueden presentar diferentes grados de resistencia o de sensibilidad disminuida a la vancomicina: a) *S. aureus* resistente a la vancomicina (VRSA), con concentración mínima inhibitoria (CMI)  $\geq 16$  mg/l; b) *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (SARIV), con CMI entre 4 y 8 mg/l; c) *S. aureus* con heteroresistencia a la vancomicina, con CMI entre 2 y 8 mg/l; d) cepas de *S. aureus* sensibles a la vancomicina, pero con una CMI en el límite superior del rango de sensibilidad (CMI = 2 mg/l), y e) cepas de *S. aureus* con tolerancia a la actividad bactericida de la vancomicina, generalmente debida a alteraciones en algunos mecanismos de regulación y de autólisis. Recientemente, se ha observado una emergencia de aislados de SARM con sensibilidad intermedia y/o heteroresistencia a la vancomicina, así como un aumento de cepas de SARM con sensibilidad reducida a la vancomicina, es decir, cepas sensibles pero con CMI en el límite superior del rango de sensibilidad<sup>14–17</sup>. En España, no son infrecuentes los aislados de SARM con CMI de 1–2 mg/l<sup>18</sup>. En el último estudio nacional de prevalencia realizado en 2006, todos los aislados de SARM fueron sensibles a la vancomicina: 6 cepas (4,4%) presentaron CMI de 2 mg/l (2 de las cuales procedían de hemocultivos), mientras que la CMI fue  $\leq 1$  mg/l frente al 95,6% de los aislados de SARM<sup>19</sup>. Se ha demostrado que hay una tasa elevada de fracasos terapéuticos con vancomicina cuando la CMI oscila entre 4 y 8 mg/l<sup>20</sup>, pero también se ha observado que hay una reducción en la eficacia de vancomicina frente a aislados de SARM con CMI de vancomicina de 1–2 mg/l<sup>21–24</sup>, lo que indica que pequeños cambios en la CMI pueden explicar fracasos clínicos, incluso dentro del rango de CMI definido como “sensible”. Recientemente, se ha demostrado que la mortalidad asociada a la bacteriemia por SARM es superior cuando se utiliza vancomicina empíricamente en el tratamiento de infecciones por cepas con una CMI de vancomicina de 2 mg/l<sup>25</sup>.

El aumento de la CMI de vancomicina tiene consecuencias importantes en la eficacia de este antibiótico y en la mortalidad en pacientes con bacteriemia por SARM. Por tanto, es necesario determinar la CMI de vancomicina y considerar a este antibiótico como un posible tratamiento subóptimo en aislados de SARM con CMI de vancomicina  $> 1$  mg/l (A-II). Hay discrepancias entre los resultados obtenidos por diferentes métodos para la determinación de la CMI de vancomicina (microdilución y E-test, microdilución y sistema automatizado Vitek); por tanto, se debe utilizar siempre el método de referencia (microdilución en caldo) para determinar la CMI (C-III)<sup>26,27</sup>.

### Seguimiento de la resistencia

*S. aureus* tiene una capacidad extraordinaria para desarrollar resistencia a los antimicrobianos. El incremento y la diseminación de cepas de SARM, no sólo en el medio hospitalario, sino también en otros centros de atención y cuidados sanitarios, la reciente emergencia de SARM comunitario, la comunicación de infecciones causadas por cepas de SARM con sensibilidad disminuida o con resistencia a los glucopéptidos y la variación en los patrones de resistencia a otros antibióticos, son algunos de los factores preocupantes en cuanto al control y el tratamiento de la infección por SARM<sup>28–31</sup>. En este contexto, se deben realizar estudios de vigilancia para evaluar la evolución de la resistencia de *S. aureus* a la meticilina y a otros antimicrobianos, incluidos glucopéptidos, daptomicina y linezolid, no solamente en unidades u hospitales concretos, o en aislados procedentes de determinados tipos de pacientes o síndromes clínicos, sino también en el ámbito nacional para conocer la situación global en un momento dado en las diferentes áreas geográficas (A-I). Desde 1986 se han realizado este tipo de estudios multicéntricos en España y, recientemente, se han publicado los datos correspondientes al año 2006, en el que la prevalencia de SARM fue del 29,2%<sup>19</sup>.

Asimismo, es recomendable comprobar la evolución de la sensibilidad antibiótica de los aislamientos sucesivos, ya que se ha documentado la selección de mutantes resistentes a diferentes antibióticos, como rifampicina, linezolid y daptomicina, entre otros, durante su administración terapéutica, así como el incremento de la CMI de vancomicina en pacientes con consumo previo de este antibiótico. Además, se ha descrito la aparición de resistencia a la daptomicina durante el tratamiento prolongado con glucopéptidos<sup>32–34</sup>.

Dado que el mecanismo de acción de la daptomicina es único, en principio no hay resistencia cruzada entre éste y otros antimicrobianos. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que cepas de *S. aureus* con sensibilidad reducida a la vancomicina (CMI de 4–16 mg/l) también presentan sensibilidad reducida a la daptomicina<sup>35</sup>. En los escasos aislados frente a los que la CMI de vancomicina es de 4–16 mg/l, la CMI de daptomicina es  $\geq 2$  mg/l, es decir, no sería sensible. Sin embargo, la resistencia a la vancomicina mediada por *vanA* no afecta a la sensibilidad a la daptomicina. Por tanto, cuando haya documentación de una sensibilidad reducida a la vancomicina, se debe tomar precauciones antes de utilizar la daptomicina para el tratamiento de infecciones por *S. aureus*. En estos casos, se debe determinar la sensibilidad a la daptomicina del aislado de *S. aureus*, bien por microdilución en caldo, bien mediante E-test antes de iniciar el tratamiento con daptomicina (A-II).

### Bacteriemia asociada al uso de los catéteres vasculares

#### Retirada o mantenimiento del catéter

Las recomendaciones sobre la retirada o el mantenimiento de los catéteres vasculares causantes de bacteriemia por *S. aureus* son las mismas, independientemente de cuál sea la sensibilidad del microorganismo a la meticilina<sup>36,37</sup>.

La detección de una bacteriemia por *S. aureus*, incluido SARM, en un paciente portador de un catéter vascular de cualquier tipo, asociado a la existencia de signos inflamatorios en el lugar de su inserción, obliga a su retirada inmediata (A-II). En 3 estudios prospectivos observacionales, se ha comprobado que la retirada de un catéter venoso central (CVC) en las bacteriemias relacionadas con este tipo de catéteres (incluidos los casos que no presentan complicaciones), se asocia con una respuesta clínica más rápida y con una tasa inferior de recidivas<sup>38–40</sup>.

El mantenimiento de un catéter vascular tunelizado (tipo Hickman®) o de un catéter de inserción quirúrgica (tipo Port-a-cath®) causantes de una bacteriemia por SARM únicamente ha de valorarse cuando no hay signos de infección en el túnel, el lugar de la inserción o la incisión quirúrgica, el paciente está estable hemodinámicamente y no hay sospecha de complicaciones metastásicas a distancia<sup>38,41</sup>. En estas circunstancias puede considerarse realizar un tratamiento conservador mediante la utilización de tratamiento antibiótico local (con la técnica del sellado antimicrobiano) y sistémico<sup>36,37</sup>. Sin embargo, en diferentes estudios no aleatorizados, se ha observado una tasa de fracasos superior al 50% en casos de tratamiento conservador en pacientes con catéteres tunelizados y bacteriemia asociada por *S. aureus*<sup>42–47</sup>. En los pacientes portadores de un CVC para diálisis con bacteriemia por *S. aureus*, el mantenimiento del catéter y la infección por una cepa de SARM son factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones<sup>48</sup>. Por lo tanto, esta estrategia de tratamiento conservador únicamente debería aplicarse a pacientes muy seleccionados (A-II).

#### Tratamiento antibiótico inicial

En un paciente portador de catéteres vasculares con hemocultivos positivos a cocos grampositivos, ha de valorarse el inicio de una pauta de tratamiento antibiótico sistémico con un glucopéptido, bien vancomicina a dosis de 30 mg/kg de peso/día, bien teicoplanina a dosis de 6 mg/kg de peso/día (administrando 2 dosis durante el primer día), que ofrece una cobertura amplia para estafilococos, tanto sensibles como resistentes a la metilina<sup>36,37</sup>. En 2 estudios aleatorizados<sup>49,50</sup>, en los que se incluía a pacientes con cáncer portadores de CVC tunelizados, la respuesta clínica y microbiológica fue similar con ambos glucopéptidos (A-I). Recientemente<sup>34</sup>, se ha demostrado que la daptomicina, a dosis de 6 mg/kg de peso/día, tiene una eficacia similar a la vancomicina, a las dosis estándar, para el tratamiento de la bacteriemia por SARM, incluidas las relacionadas con los catéteres vasculares (A-I). En un estudio en fase II, la dalvabancina fue igual de eficaz que la vancomicina en la bacteriemia por grampositivos relacionada con catéteres vasculares, pero este estudio sólo incluyó a 5 pacientes con bacteriemia por SARM<sup>51</sup>. Este fármaco todavía no se ha aprobado para su uso y se encuentra en fase de desarrollo clínico.

#### Tratamiento antibiótico definitivo

La sensibilidad a la vancomicina de SARM es un factor importante en el pronóstico de la bacteriemia<sup>15,25</sup> y debe tenerse en cuenta junto con la respuesta clínica. En los pacientes sin fiebre y con situación clínica estable transcurridas las primeras 24–48 h tras el inicio del tratamiento antibiótico y la retirada del catéter, podría recomendarse continuar el tratamiento inicial con glucopéptidos, independientemente de la CIM a estos fármacos de la cepa aislada, siempre que se halle en el rango de la sensibilidad (C-III). En caso de que la respuesta clínica inicial favorable no sea tan clara, aunque no hay estudios controlados, parece razonable utilizar antibióticos alternativos a los glucopéptidos en la bacteriemia de catéter causada por cepas de SARM con sensibilidad reducida a la vancomicina (CIM >1 mg/l). A la luz de la información disponible, la daptomicina y el linezolid son los candidatos principales a considerar. La daptomicina es un nuevo antibiótico que destaca por su actividad rápidamente bactericida frente a SARM. Los estudios realizados hasta el momento han documentado su eficacia en el tratamiento de infecciones graves de la piel, las partes blandas y en la bacteriemia. En un estudio amplio, prospectivo y aleatorizado de bacteriemia por *S. aureus*,

daptomicina demostró una eficacia similar a cloxacilina en los episodios de bacteriemia debidos a *S. aureus* sensibles a la metilina (SASM) y a la vancomicina en los episodios debidos a SARM<sup>34</sup>. En el subgrupo de pacientes con bacteriemia de catéter no complicada, se obtuvieron buenos resultados con la dosis actualmente recomendada, que es de 6 mg/kg de peso/día.

Linezolid es un antibiótico bacteriostático que destaca por tener una biodisponibilidad oral del 100%, amplia difusión a tejidos incluidas áreas mal vascularizadas y una buena actividad frente a SARM. Los estudios realizados han probado su eficacia en neumonía, bacteriemia e infecciones graves de la piel y las partes blandas. Un metaanálisis de 5 estudios aleatorizados y controlados en pacientes con bacteriemia por SARM demostró que linezolid tuvo una eficacia similar, pero no superior, a vancomicina<sup>52</sup> (B-II). En otro metaanálisis más reciente<sup>53</sup> se indica que el linezolid tiene una eficacia superior a los glucopéptidos o a los betalactámicos en el tratamiento de la bacteriemia por cocos grampositivos. Sin embargo, debido al diseño de los estudios incluidos en el metaanálisis, no es posible conocer la información acerca de los diferentes patógenos o de los focos de infección de la bacteriemia, por lo que los propios autores señalan que no se puede alcanzar ninguna conclusión definitiva acerca de la eficacia del linezolid en comparación con glucopéptidos o betalactámicos para el tratamiento de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* (BII). Recientemente, las agencias reguladoras del uso de fármacos de Europa (EMA) y de Estados Unidos (Food and Drug Administration) han emitido una advertencia en relación con el uso de linezolid en las bacteriemias relacionadas con los catéteres vasculares. Esta recomendación se desprende de los resultados obtenidos en un ensayo clínico con 726 pacientes, en los que se observó una mortalidad mayor en pacientes con bacteriemia por gramnegativos cuando en el hemocultivo crecía también un grampositivo (flora mixta) o cuando los cultivos eran inicialmente negativos<sup>54</sup>. En España, las autoridades sanitarias han emitido un informe con estas recomendaciones, limitando el uso de linezolid al tratamiento de la bacteriemia monomicrobiana producida por cocos grampositivos sensibles a este fármaco.

#### Duración del tratamiento antibiótico

La duración óptima del tratamiento antibiótico en la bacteriemia no complicada por *S. aureus* originada en un catéter vascular no está bien definida por estudios controlados. En un estudio metaanalítico, se comprobó que, tras la administración de 10–14 días de tratamiento antibiótico sistémico, la tasa de recidivas era únicamente del 6,1%<sup>55</sup>. No hay información disponible en la bibliografía sobre esta actitud en casos de bacteriemia causada por cepas de SARM. Sin embargo, la experiencia derivada de un ensayo clínico controlado<sup>50</sup> hace aconsejable una duración similar del tratamiento antibiótico sistémico en estas situaciones (B-III), siempre que el catéter origen de la bacteriemia se haya retirado y no se trate de una bacteriemia complicada. El tratamiento secuencial por vía oral, con fármacos como el linezolid, podría plantearse en pacientes en situación clínica estable, sin complicaciones metastásicas y con hemocultivos negativos tras el inicio del tratamiento antibiótico y la retirada del catéter vascular (C-III).

La práctica sistemática de una ecocardiografía transesofágica (ETE) a todos los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* originada en un catéter vascular, para evaluar la duración del tratamiento antibiótico sistémico, es un tema no resuelto<sup>56</sup> (B-II). La ausencia de riesgo valvular cardíaco (valvulopatía conocida o detectada en el momento de la bacteriemia), así como la respuesta clínica y microbiológica en un período inferior a las 72 h tras la retirada del



catéter y el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado, proporcionan unas tasas de buena evolución, con ausencia de recidivas o complicaciones, en más del 95% de los pacientes tras un tratamiento de 10–14 días<sup>57</sup> (B-II).

Uno de los factores predictivos más importantes de bacteriemia complicada por *S. aureus* es la persistencia de la bacteriemia tras la retirada del catéter<sup>58,59</sup>. Las estrategias de tratamiento de la bacteriemia persistente se abordan en el apartado siguiente. En estas circunstancias, es necesario realizar una ETE para descartar la existencia de una endocarditis<sup>59</sup>. La duración del tratamiento antibiótico ha de adaptarse a los hallazgos de esta exploración (All). Asimismo, la tromboflebitis séptica de las venas centrales puede producir un cuadro clínico similar a la EI. La ausencia de hallazgos ecocardiográficos indicativos de la existencia de una endocarditis obliga a realizar un estudio por ultrasonografía de los troncos vasculares, donde se haya insertado el catéter vascular origen de la bacteriemia, y a alargar la duración del tratamiento antibiótico.

## Bacteriemia persistente por SARM

### Concepto e implicaciones clínicas

En los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, tanto sensible como resistente a la meticilina, la persistencia de hemocultivos positivos a pesar de haber instaurado un tratamiento antibiótico adecuado es un hecho relativamente frecuente, especialmente si se compara con la bacteriemia causada por otros microorganismos. Aunque no hay un consenso claro, se considera que la bacteriemia es persistente cuando los hemocultivos siguen siendo positivos más allá de 72 h de iniciado un tratamiento antibiótico adecuado<sup>60,61</sup>. La mayoría de estudios realizados hasta la fecha sobre la frecuencia de bacteriemia persistente contemplan conjuntamente casos de bacteriemia por SARM y por SARM. En un estudio en el que se practicó un hemocultivo diario a todos los pacientes con bacteriemia estafilocócica, se documentó bacteriemia persistente en el 37% de los casos<sup>60</sup>. Algunos autores han observado que la bacteriemia persistente es más frecuente cuando la etiología es SARM, que cuando se trata de SARM<sup>48,61</sup>. Este hecho podría atribuirse, en parte, a la menor eficacia de vancomicina en comparación con cloxacilina frente a *S. aureus*<sup>62–64</sup>.

La detección de bacteriemia persistente obliga a descartar siempre la presencia de infecciones intravasculares y/o de metástasis sépticas (espondilitis, artritis, endoftalmitis, etc.), que en muchas ocasiones no son evidentes en la evaluación clínica inicial.

Muchos estudios documentan la relación estrecha entre bacteriemia persistente y un foco intravascular de la bacteriemia<sup>59</sup>. Entre los focos intravasculares, el más importante en frecuencia es el relacionado con un dispositivo intravascular no retirado (catéter venoso). En este contexto, es importante descartar la existencia de una tromboflebitis séptica. Otras entidades a destacar en los focos intravasculares son la EI, la infección sobre cable de marcapasos o la infección de una prótesis intravascular. Aunque el foco intravascular es con mucho la etiología más frecuente de la bacteriemia persistente, algunos autores han relacionado esta circunstancia con otros focos, como la neumonía, la artritis séptica o la osteomielitis<sup>48,61</sup>.

La emisión continua de *S. aureus* al torrente circulatorio desde un foco, generalmente intravascular, se asocia a un riesgo elevado de desarrollar metástasis sépticas a distancia, un riesgo que se multiplica en los pacientes portadores de un dispositivo protésico intravascular (válvula cardíaca, prótesis vascular) o extravascular (implantes ortopédicos)<sup>64–66</sup>. En un estudio observacional, sólo el

5% de los episodios de bacteriemia estafilocócica se asociaron a metástasis sépticas cuando la duración de la bacteriemia fue inferior a 3 días, porcentaje que ascendió al 16, 12, 27 y 25% cuando la duración de la bacteriemia fue respectivamente de 3, 4–6, 7–9 y  $\geq 10$  días<sup>60</sup>.

A partir de los datos expuestos, no sorprende que la bacteriemia persistente se asocie además a una mortalidad mayor. En este sentido, un estudio de casos y controles documentó una mortalidad significativamente superior entre los pacientes con bacteriemia persistente, respecto a los pacientes que no tenían bacteriemia persistente (el 27 frente al 13%;  $p < 0,01$ )<sup>61</sup>.

### Actuación clínica frente a la bacteriemia persistente

Debido a las graves consecuencias que pueden asociarse con la persistencia de hemocultivos positivos, es pertinente preguntarse si es necesario realizar un hemocultivo de control a las 72 h de iniciar el tratamiento antibiótico a todos los pacientes con bacteriemia estafilocócica. La lógica inicial permitiría restringir esta práctica a los pacientes con mala respuesta al tratamiento inicial, generalmente asociada a persistencia de la fiebre. Sin embargo, un estudio documentó que la fiebre había desaparecido en un 54% de los pacientes en los que los hemocultivos persistían positivos<sup>60</sup>. Por este motivo, debe considerarse siempre la práctica de hemocultivos de control, con independencia de la evolución de la fiebre<sup>67</sup>. Una vez documentado que el paciente tiene una bacteriemia persistente, el clínico debe:

- Retirar el catéter vascular, en el caso de que se trate de una bacteriemia persistente relacionada con un catéter. En el apartado anterior, se han establecido ya los criterios de retirada y mantenimiento del catéter. En un estudio reciente<sup>68</sup> se pone de manifiesto que la trombosis venosa es una complicación frecuente de la bacteriemia relacionada con un CVC debida a *S. aureus* y que puede asociarse a una frecuencia mayor de muerte o recurrencia de la bacteriemia. Puesto que la exploración física tiene una sensibilidad baja para detectar esta complicación, se recomienda la práctica de una ecografía Doppler, especialmente en los casos en los que la bacteriemia persiste después de retirar el catéter.
- Descartar la endocarditis mediante anamnesis y exploración física, así como mediante la realización de una ecocardiografía. La necesidad de realizar en todo episodio de bacteriemia estafilocócica una ecocardiografía es motivo de discusión en la bibliografía. Se ha cifrado en un 26% la incidencia de endocarditis cuando de forma sistemática se realiza una ecografía en pacientes con bacteriemia estafilocócica<sup>56,69</sup>. Es muy probable que si el mismo estudio se repitiera en pacientes con bacteriemia persistente, este porcentaje ascendiera hasta el 40–50%. Por este motivo, en los pacientes con bacteriemia persistente, debe recomendarse siempre la práctica de una ecografía, preferiblemente transesofágica, dada su mayor sensibilidad en detectar vegetaciones y abscesos perivalvulares.
- Realizar una exploración clínica completa para detectar síntomas o signos clínicos indicativos de metástasis sépticas (artritis, osteomielitis, endoftalmitis, abscesos esplénicos, etc.) y, en caso de sospecha de complicaciones, practicar las exploraciones complementarias necesarias para confirmar el diagnóstico<sup>48,59,61,70</sup>.

En cualquier caso, es obvio que el tratamiento clínico de la bacteriemia complicada por SARM es muy complejo y requiere un

tratamiento multidisciplinario. En este sentido, algunos estudios han mostrado que la valoración por parte de un especialista en enfermedades infecciosas y el seguimiento de sus recomendaciones contribuye a reducir la tasa de complicaciones y se asocia con un pronóstico mejor<sup>40,71,72</sup>.

#### Tratamiento antibiótico

La vancomicina es el antibiótico más utilizado en el tratamiento de la bacteriemia por SARM, por lo que la inmensa mayoría de pacientes con bacteriemia persistente estarán recibiendo este antibiótico. En este momento, es necesario plantearse la modificación del tratamiento y las opciones son: a) mejorar la dosificación de la vancomicina para alcanzar una concentración plasmática en el valle por encima de 15 µg/ml; b) asociar un segundo antibiótico con actividad frente a SARM, o c) cambiar a un antibiótico alternativo. Las consideraciones que podrían realizarse a cada una de las opciones serían las siguientes:

- a) Optimización de la dosis de vancomicina. Durante los últimos años, se ha descrito que un aumento de la CMI de vancomicina, dentro del rango de sensibilidad, se asocia a una reducción en la eficacia de este antibiótico<sup>15,21,25</sup>. Con la dosis habitualmente recomendada (1 g/12 h) y al alcanzar un valle de 10 µg/ml, se obtiene un área bajo la curva (ABC) de concentración de aproximadamente 400 mg/h/l. El parámetro farmacodinámico que predice la eficacia de la vancomicina es el ABC/CMI y un valor  $\geq 345$  mg/h/l se ha relacionado con una probabilidad mayor de curación<sup>24</sup>. A partir de estos datos, podemos deducir que la dosis habitual es óptima para tratar infecciones producidas por cepas con valores de CMI  $\leq 1$  µg/ml y subóptima cuando la CMI es  $> 1$  µg/ml. Por tanto, una estrategia razonable sería aumentar el valle de vancomicina hasta 15 o incluso 20 µg/ml, que permitiría alcanzar un ABC  $> 600$  mg/h/l. Sin embargo, en un estudio reciente en pacientes con infecciones graves por SARM, tratados con vancomicina y con la dosis ajustada para alcanzar un valle  $\geq 15$  µg/ml, se observó que la tasa de curación en los casos con CMI = 2 µg/ml seguía siendo inferior a la observada en aquéllos con CMI  $\leq 1$  µg/ml (el 62 frente al 85%;  $p = 0,02$ )<sup>73</sup>. Además, dosis más altas de vancomicina se asociaron a un aumento de su toxicidad renal, especialmente en los pacientes que recibían otros fármacos nefrotóxicos<sup>74</sup>. Por tanto, es necesario evaluar otras alternativas.
- b) Asociación de vancomicina con otro antibiótico. Los 2 antibióticos que con más frecuencia se han asociado a la vancomicina, en un intento de mejorar su eficacia, son la rifampicina y la gentamicina. La posible utilización de rifampicina se basa en la actividad de este compuesto frente a la fase estacionaria estafilocócica<sup>75</sup> y en los resultados favorables obtenidos al asociarla a quinolonas en el tratamiento de las infecciones por SARM relacionadas con prótesis articulares<sup>76</sup>, osteomielitis o bacteriemias (C-II)<sup>77</sup>. La combinación de vancomicina con rifampicina en estudios in vitro no ha demostrado actividad sinérgica<sup>78</sup> y tampoco se ha observado un beneficio clínico en la adición de rifampicina en el tratamiento con vancomicina de la endocarditis por SARM (D-III)<sup>79</sup>. La asociación de vancomicina con un aminoglucósido es sinérgica<sup>80</sup> y, por tanto, podría contemplarse en pacientes con bacteriemia persistente. Sin embargo, no se ha demostrado una eficacia mayor de esta combinación en pacientes con endocarditis en cuanto a la reducción de la mortalidad, pero sí un aumento de la nefrotoxicidad, por lo que esta opción debe relegarse a un segundo plano.

- c) Selección de un antibiótico alternativo a la vancomicina. Según los datos expuestos, teniendo en cuenta la gravedad potencial de la bacteriemia persistente, así como la disponibilidad de nuevos antibióticos, es coherente recomendar como primera opción en el paciente con bacteriemia persistente la modificación del tratamiento antibiótico. Antes de discutir los nuevos antiestafilocócicos, conviene recordar la información disponible sobre cotrimoxazol, ya que mantiene una buena actividad frente a SARM, es un antibiótico bactericida y puede administrarse por vía oral<sup>18</sup>. A pesar de estas características, en un estudio aleatorizado y doble ciego en pacientes con bacteriemia estafilocócica, en el que se comparaba vancomicina ( $n = 58$ ) frente a cotrimoxazol ( $n = 43$ ), se puso de manifiesto una tasa de fracaso clínico mayor en los pacientes que recibieron cotrimoxazol<sup>81</sup>.

Los principales datos referentes a la eficacia de daptomicina y linezolid en la bacteriemia estafilocócica se han comentado en el apartado de la bacteriemia de catéter. Es importante destacar que no hay estudios que aborden específicamente su papel en la bacteriemia persistente por SARM, por lo que las posibles recomendaciones deben inferirse de la información de estudios más generales sobre bacteriemia y de distintas experiencias en endocarditis. La elección entre daptomicina y linezolid dependerá de la sospecha del médico sobre el origen más probable de la bacteriemia persistente, y sobre la localización de las posibles metástasis sépticas. Si la sospecha es de infección intravascular, será preferible utilizar daptomicina, atendiendo a su rápida actividad bactericida; mientras que la sospecha de infección en localizaciones de difícil acceso (como por ejemplo endoftalmitis) aconsejarían el uso de linezolid, por su gran difusión tisular.

En el caso de la daptomicina, en un intento de aumentar la actividad bactericida y de evitar la selección de mutantes resistentes durante el tratamiento, se ha indicado la utilización de una dosis más elevada, de 8 mg/kg/día, la cual en voluntarios sanos tratados durante 14 días no se asoció a más toxicidad<sup>82–84</sup>, o bien asociar un aminoglucósido, puesto que se ha demostrado que esta combinación es sinérgica<sup>85</sup>.

En cuanto a las combinaciones de linezolid con otros agentes antiestafilocócicos, la evidencia científica es escasa y los resultados, contradictorios. Estudios in vitro han mostrado la disminución de la actividad antibiótica de gentamicina o vancomicina cuando se asociaban a linezolid (C-II)<sup>86</sup>. Por otro lado, estudios en modelos animales de endocarditis mostraron ventajas en la combinación de linezolid con gentamicina, respecto al uso de linezolid en monoterapia (B-II)<sup>87</sup>. También se ha comunicado sinergia entre linezolid e imipenem o ertapenem, tanto en estudios in vitro, como en modelos de endocarditis experimental<sup>88</sup>. Sin embargo, hay un hecho que debilita esta asociación: la sinergia sólo se mantiene si el carbapenémico se administra a dosis subinhibitorias, mientras que concentraciones altas disminuyen la actividad antibacteriana (C-II).

#### Duración del tratamiento

La duración del tratamiento antibiótico en la bacteriemia persistente por SARM depende del diagnóstico definitivo. Si la persistencia se debe a la no retirada del catéter, éste se retira y no se identifica ninguna metástasis séptica, la duración del tratamiento será de 15 días. En el resto de circunstancias asociadas a bacteriemia persistente (p. ej.,

endocarditis, tromboflebitis séptica, espondilodiscitis, etc.), el tratamiento se prolongará 4–6 semanas<sup>36,55,89</sup>.

Un aspecto sobre el que se dispone de muy poca información es la posibilidad de completar el tratamiento de la bacteriemia por vía oral, en casos de bacteriemia persistente o complicada. En el caso de SARM, disponemos de datos que demuestran que la asociación por vía oral de una fluorquinolona con rifampicina se asocia a una tasa de curación similar a la de un betalactámico por vía intravenosa<sup>77</sup>. La ausencia de antibióticos eficaces por vía oral limitaba esta posibilidad en el tratamiento de la bacteriemia por SARM; actualmente, linezolid podría facilitar la posibilidad de realizar un tratamiento secuencial adecuado, pero todavía no hay evidencia científica en casos de bacteriemia persistente.

### Endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

#### Prevalencia, diagnóstico y pronóstico

El diagnóstico clínico de la EI se basa en los criterios de Duke<sup>90</sup>, efectuándose un diagnóstico definitivo cuando hay bacteriemia continua y se detectan vegetaciones valvulares en el ecocardiograma. En la actualidad, *S. aureus* es la primera causa de EI, tanto en válvula nativa (población general, drogadictos), como en pacientes con dispositivos intravasculares (válvulas protésicas, marcapasos y desfibriladores)<sup>91,92</sup>.

En los últimos años, la EI por SARM está aumentando de frecuencia; en general, se adquiere en el hospital o en relación con los cuidados sanitarios y tiene una morbilidad y mortalidad elevadas, superior al 50% en los casos de endocarditis izquierda.

#### Tratamiento antibiótico empírico

Ante la sospecha de una endocarditis por *S. aureus*, el tratamiento empírico suele realizarse con vancomicina para cubrir las infecciones por SARM y por SARM y, a las 24–48 h, al disponer de los resultados del antibiograma, se cambia el tratamiento a cloxacilina, si el aislado es sensible a este antibiótico. Sin embargo, esta práctica puede ser perjudicial en los casos de endocarditis por SARM, teniendo en cuenta los mejores resultados asociados al uso de betalactámicos en los pacientes con bacteriemia estafilocócica<sup>64</sup>. En un estudio reciente<sup>93</sup>, el tratamiento empírico inicial con vancomicina de la endocarditis por SARM en drogadictos se acompañó de una mortalidad mayor, a pesar de que cuando se conoció el resultado del antibiograma se cambió la vancomicina por un antibiótico betalactámico en las 48 h siguientes. En consecuencia, se recomienda tratar de forma empírica con la combinación de cloxacilina y vancomicina a los pacientes con sospecha de endocarditis por *S. aureus*, en espera de conocer los resultados del antibiograma (C-III). Además, el tratamiento combinado con vancomicina y una penicilina isoxazólica (nafcilina) fue sinérgica en el tratamiento de la endocarditis experimental por SARM con sensibilidad reducida a la vancomicina<sup>94</sup>.

Como alternativa a la combinación de cloxacilina y vancomicina, se podría utilizar como antibiótico empírico inicial la daptomicina (A-I), ya que, en un ensayo clínico, prospectivo y aleatorizado de bacteriemia/endocarditis por *S. aureus*, este fármaco demostró ausencia de inferioridad respecto al tratamiento con penicilinas isoxazólicas (nafcilina o cloxacilina) en los episodios debidos a SARM o con vancomicina en los debidos a SARM<sup>34</sup>.

#### Tratamiento antibiótico definitivo

La vancomicina es hasta ahora el tratamiento de elección de la EI por SARM, tanto si afecta a las válvulas derechas, como a las válvulas izquierdas, tanto nativas, como protésicas (C-III)<sup>95,96</sup>. Se recomienda la administración de 30 mg/kg/día de vancomicina durante 6 semanas. En las formas protésicas, se recomienda la adición de gentamicina y rifampicina, si ambos antibióticos muestran sensibilidad frente a SARM, por extrapolación del tratamiento de la endocarditis en la válvula protésica por *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina<sup>96</sup>. Sin embargo, no hay evidencia de una eficacia mayor de esta asociación en términos de reducción de la mortalidad y el uso de gentamicina puede ocasionar más nefrotoxicidad (D-I).

En cualquier caso, la tasa de fracasos terapéuticos o recidivas es muy elevada, debido a que la vancomicina tiene un efecto bactericida lento y penetra mal en las vegetaciones cardíacas<sup>97,98,99</sup>, por lo que es pertinente plantearse otras alternativas.

En la endocarditis derecha por SARM, la daptomicina demostró no ser inferior a la vancomicina en un ensayo clínico aleatorizado de bacteriemia/endocarditis, aunque el número de pacientes incluidos con endocarditis derecha por SARM fue de sólo 15 casos<sup>34</sup>. Se curaron 3 de los 7 pacientes (43%) tratados con vancomicina y 4 de los 8 pacientes (50%) tratados con daptomicina. En un estudio in vivo en conejos<sup>100</sup>, la daptomicina (simulando 6 mg/kg/día por vía intravenosa [i.v.]) se mostró superior de forma estadísticamente significativa a la vancomicina (simulando 30 mg/kg/día por vía i.v.) para el tratamiento de la endocarditis experimental por SARM con una CMI a la vancomicina de 2 µg/ml. En este mismo estudio experimental<sup>100</sup>, se evaluó la eficacia de dosis altas de vancomicina (simulando 60 mg/kg/día) para alcanzar una Cmin mediana de 20 µg/ml y un cociente ABC/Cmin > 345. La eficacia de esta dosificación fue algo mejor que la vancomicina a la dosis recomendada de 30 mg/kg/día por vía i.v. e inferior a la daptomicina 6 mg/kg/día por vía i.v., aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, y en el modelo animal no se evaluó la potencial nefrotoxicidad de esta dosis de vancomicina<sup>73,74</sup>. A la vista de estos resultados y de las limitaciones ya comentadas de la vancomicina, la recomendación de este panel sería basar el tratamiento antibiótico en el valor de la CMI a la vancomicina. El fármaco de elección sería la daptomicina (6 mg/kg/día) en los pacientes con una EI por SARM con una CMI a la vancomicina de 2 mg/l (C-III), dejando a la vancomicina como fármaco recomendado cuando la CMI fuera ≤ 1 mg/l (C-III), siendo razonable aumentar el valor valle (Cmin) de vancomicina hasta un valor no inferior a 15 µg/ml (C-III).

En la endocarditis izquierda por SARM, tanto la vancomicina como la daptomicina han demostrado poca eficacia. Ninguno de los 9 pacientes con endocarditis izquierda en la válvula nativa por SARM del ensayo clínico de Fowler et al<sup>34</sup> se curó. Cinco casos se trataron con daptomicina (6 mg/kg/día por vía i.v.) y 4, con vancomicina (30 mg/kg/día por vía i.v.). Una publicación posterior de un registro americano, denominado CORE, comprobó que se curaron 9 de los 15 pacientes (60%) tratados con daptomicina<sup>101</sup>. Hay muy poca información de la eficacia de la daptomicina en la EI protésica<sup>102</sup>.

¿Como se podría mejorar la actividad de la vancomicina y de la daptomicina en la EI por SARM? Respecto a la vancomicina, anteriormente ya se han comentado las limitaciones de la administración de dosis elevadas de vancomicina y de la combinación de este antibiótico con rifampicina y con gentamicina. La combinación de vancomicina y linezolid, tanto in vitro como in vivo, es indiferente o antagónica<sup>103</sup>, por lo que no debe administrarse (D-III). Por el contrario, hay estudios

experimentales<sup>104</sup> y una pequeña experiencia clínica<sup>105</sup> que indican que la combinación de vancomicina y quinupristina con dalfofpristina (Synercid<sup>®</sup>) es sinérgica y fue útil para el tratamiento de 5 pacientes con infecciones graves por estafilococos resistentes a la meticilina (C-III). En espera de tener más experiencia con esta última combinación, este panel recomendaría el uso de vancomicina sólo en las endocarditis izquierdas por SARM con una CMI  $\leq 1$  mg/l (C-III). Respecto a la daptomicina, en un estudio en el modelo experimental por SARM se demostró que el aumento de la dosis de 6 a 10 mg/kg/día se acompañó de una reducción significativa del número de colonias en las vegetaciones<sup>106</sup>. En 2 estudios de endocarditis experimental por SARM, en los que se ha utilizado farmacocinética humanizada, se ha demostrado que la combinación de daptomicina y rifampicina es antagónica<sup>107</sup> y la combinación de daptomicina y gentamicina es indiferente<sup>108</sup>. Por tanto, en el tratamiento de la endocarditis izquierda por SARM recomendaríamos utilizar dosis de 10 mg/kg/día de daptomicina (C-III).

#### Valoración de la respuesta al tratamiento antibiótico

La negativización de los hemocultivos es el mejor parámetro de control microbiológico de la EI<sup>96</sup>. La mediana de duración de la bacteriemia en la EI por SARM tratada con vancomicina o daptomicina oscila entre 7 y 9 días<sup>34,79</sup>. Por ello, la persistencia de hemocultivos positivos a partir de los 7 días de tratamiento antibiótico adecuado se tendría que considerar como un fracaso microbiológico<sup>96</sup> (C-III). En estos casos, se ha de descartar: la existencia de abscesos paraválvulares mediante ecocardiografía transesofágica, de abscesos esplénicos o de otras metástasis sépticas mediante una prueba de imagen (ecografía o escáner) o la posibilidad de que se trate de cepas con sensibilidad intermedia a la vancomicina o heterorresistentes<sup>96</sup>.

#### Tratamiento antibiótico alternativo en casos de fracaso microbiológico

Las alternativas a la vancomicina o a la daptomicina en la EI por SARM son escasas. La experiencia con antibióticos clásicos como el trimetoprim-sulfametoxazol o la teicoplanina en la EI por *S. aureus* no es buena. Trimetoprim-sulfametoxazol fue inferior a la vancomicina en un ensayo clínico de infecciones por *S. aureus* (SASM o SARM) en drogadictos<sup>81</sup>, en que la mayoría de fracasos aparecieron en pacientes con infecciones por SASM o con endocarditis tricuspídea (D-I). La experiencia con teicoplanina tampoco es buena. Fracasaron 4 de los 6 pacientes con una endocarditis derecha por SASM tratados con teicoplanina durante 4 semanas<sup>109</sup>, a pesar de recibir una dosis elevada durante los primeros 7 días (D-III). Por otra parte, desde hace años se sabe que la combinación de fosfomicina y betalactámicos (cefotaxima, imipenem) es sinérgica in vitro, in vivo y ha demostrado su eficacia en estudios clínicos en el tratamiento de infecciones por SARM<sup>110</sup>. La combinación de fosfomicina (simulando 2 g/6 h por vía i.v.) e imipenem (simulando 1 g/6 h por vía i.v.) fue bactericida in vitro y superior a la vancomicina in vivo (simulando 30 mg/kg/día por vía i.v.) en el tratamiento de la endocarditis experimental por SARM con una CMI a la vancomicina de 2  $\mu$ g/ml<sup>111</sup>. Además, en un estudio clínico multicéntrico preliminar, los 7 pacientes con endocarditis por SARM que fracasaron a la vancomicina (hemocultivos positivos a los 7 días) negativizaron los hemocultivos en menos de 72 h con el tratamiento con fosfomicina e imipenem<sup>112</sup>. Estos datos preliminares justificarían el uso clínico de esta combinación (C-III).

La eficacia de nuevos antibióticos frente a las infecciones por cocos grampositivos, como linezolid o quinupristina con dalfofpristina (Synercid<sup>®</sup>), no ha mejorado las expectativas terapéuticas de la EI por SARM. Los principales inconvenientes del linezolid para el tratamiento de la endocarditis se deben a que tiene una actividad bacteriostática y a su potencial mielotoxicidad en tratamientos prolongados. Por el contrario, tiene la ventaja de que se puede administrar por vía oral y tiene una gran difusión a los tejidos. Linezolid fue eficaz en 4 de 8 pacientes (50%) con una endocarditis por SARIV (CMI a la vancomicina entre 2 y 4 mg/l) que fracasaron al tratamiento con vancomicina<sup>22</sup>. En otro estudio retrospectivo, se curó el 70% de 22 pacientes con EI por SARM que recibieron linezolid por fracaso o intolerancia a la vancomicina o como parte de un tratamiento secuencial<sup>113</sup>. El tratamiento secuencial con linezolid curó al 100% de 8 pacientes con EI por SARM que se sometieron a recambio valvular temprano (media de 5 días) y el linezolid se administró a partir del quinto día del postoperatorio durante unas 3 semanas<sup>114</sup>. Por tanto, este comité considera que podría utilizarse linezolid en casos seleccionados de EI por SARM que fracasen o no toleren la vancomicina o la daptomicina (C-III).

Como ya se ha explicado anteriormente, no se recomienda la combinación de linezolid con vancomicina<sup>103</sup>, existe sinergia in vitro e in vivo con la combinación de linezolid e imipenem o ertapenem, aunque sólo cuando se utilizan a dosis subinhibitorias<sup>88</sup>, y los resultados de linezolid con aminoglucósidos son contradictorios<sup>86,87</sup>. Con la combinación de quinupristina con dalfofpristina (Synercid<sup>®</sup>), hay poca experiencia clínica en el tratamiento de la EI por SARM y sólo se han publicado algunos casos tratados en combinación con vancomicina<sup>105</sup>, por lo que no hay evidencia clínica suficiente para recomendarlo (C-III). Aparte de la sinergia con vancomicina, quinupristina con dalfofpristina (Synercid<sup>®</sup>) también mostró sinergia in vivo con betalactámicos o rifampicina<sup>115,116</sup>.

No hay experiencia clínica en el tratamiento de la EI por SARM con los nuevos glucopeptidos, como dalvabancina, oritavancina o telavancina<sup>117–119</sup>, con la tigeciclina<sup>120</sup>, con las nuevas cefalosporinas con actividad frente a SARM, como ceftobiprole o ceftarolina<sup>121,122</sup>, con la lisostafina<sup>123</sup>, con las nuevas quinolonas (garenoxacino)<sup>124</sup> o con evernimicina<sup>125</sup>, aunque la mayoría de estos fármacos ha demostrado su potencial eficacia en los modelos experimentales de EI por SARM.

#### Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de la EI sobre válvula nativa o protésica por SARM son las mismas que para la EI causada por otras etiologías<sup>96</sup>. Un situación clínica realmente difícil de tratar es la EI protésica por SARM. En un estudio unicéntrico se demostró que la cirugía temprana, durante el tratamiento antimicrobiano, de la EI protésica por *S. aureus* reducía la mortalidad, aunque no hubiera otros criterios de recambio valvular<sup>126</sup>. Sin embargo, en otro estudio posterior del International Collaboration on Infective Endocarditis Merged Database, no se pudo demostrar que la cirugía cardíaca redujera la mortalidad de la EI protésica por *S. aureus* cuando no había otras indicaciones (p. ej., insuficiencia cardíaca) de recambio valvular<sup>127</sup>. En estos estudios, la mayoría de casos de EI protésica eran por SASM. Debido a la elevada mortalidad de la EI por SARM, los autores consideran que deberían evaluarse para cirugía cardíaca todos los pacientes con EI por SARM en los que el tratamiento antibiótico no controle la infección (hemocultivos positivos tras 7 días), siempre y cuando no haya focos metastásicos extracardíacos o comorbilidades que la contraindiquen (C-III).



## Anexo 1. Calida de la evidencia

Calidad de la evidencia	
Grado	Definición
I	Evidencia de $\geq 1$ ensayo clínico, aleatorizado y controlado
II	Evidencia de $\geq 1$ ensayo clínico, no aleatorizado, o estudios de cohortes o de casos y controles, preferiblemente de más de un centro
III	Recomendación de expertos, basada en experiencia clínica o descripción de casos
Fuerza de la recomendación	
Categoría	Definición
A	Evidencia buena para recomendar su uso
B	Evidencia moderada para recomendar su uso
C	Evidencia pobre para recomendar su uso
D	Evidencia moderada para desaconsejar su uso
E	Evidencia buena para desaconsejar su uso

## Bibliografía

- 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.
- Vaqué J, Roselló J, editores. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE 1990-1999. Grupo de trabajo EPINE. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; 2001.
- Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:275–86.
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007;298:1763–71.
- Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:111–30.
- Olaechea Astigarraga PM, Garnacho Montero J, Grau Cerrato S, Rodríguez Colomo O, Palomar Martínez M, Zaragoza Crespo R, et al. Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEL-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:446–66.
- Gross PA, Barrett TL, Dellinger P, Krause PJ, Martone WJ, McGowan Jr JE, et al. Purpose of quality standards for Infectious Diseases. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 1994;18:421.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589–96.
- Pape J, Wadlin J, Nachamkin I. Use of BBL CHROMagar MRSA medium for identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* directly from blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2575–6.
- Stamper PD, Cai M, Howard T, Speser S, Carroll KC. Clinical validation of the molecular BD GeneOhm Staph SR assay for direct detection of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2191–6.
- Lehmann LE, Hunfeld KP, Emrich T, Haberhausen G, Wissing H, Hoefft A, et al. A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples. *Med Microbiol Immunol*. 2008;197:313–24.
- Werner AS, Cobbs CG, Kaye D, Hook EW. Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis. *JAMA*. 1967;202:199–203.
- Marín M, Muñoz P, Sánchez M, Del Rosal M, Alcalá L, Rodríguez-Creixems M, et al. Molecular diagnosis of infective endocarditis by real-time broad-range polymerase chain reaction and sequencing directly from heart valve tissue. *Medicine*. 2007;86:195–202.
- Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol*. 2006;44:3883–6.
- Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering Jr RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2398–402.
- Rhee KY, Gardiner DF, Charles M. Decreasing in vitro susceptibility of clinical *Staphylococcus aureus* isolates to vancomycin at the New York Hospital: quantitative testing redux. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1705–6.
- Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001–05. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:788–94.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avil I, Culebras E, Gomez M, Lopez F. Antimicrobial resistance surveillance: VIRA study 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:617–28.
- Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986–2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:269–77.
- Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997–2001. *Clin Infect Dis*. 2003;36:429–39.
- Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(Suppl 1):S31–4.
- Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, Du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2004;38:521–8.
- Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. CLSI document M100-S16. Wayne, PA: CLSI, 2006.
- Moise-Broder PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2582–6.
- Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:193–200.
- Cercenado E, Cuevas O, Vindel A, Goyanes MJ, Marín M, Bouza E. Comparison of two methods (Etest and MicroScan) for detecting vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona. Spain. April 2008.
- Perri MB, Donabedian S, Vager D, Haque N, Manierski C, Zervos M. Comparison of methods in detecting in vitro vancomycin susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Poster D-889. Chicago (USA) 2007.
- Klevens RM, Morrison MA, Fridkin SK, Reingold A, Petit S, Gershman K, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and healthcare risk factors. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1991–3.
- Casey AL, Lambert PA, Elliott TSJ. *Staphylococci*. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(Suppl 3):S23–32.
- Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA*. 2003;290:2976–84.
- Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med*. 1999;340:493–501.
- Huang YT, Hsiao CH, Liao CH, Lee CW, Hsueh PR. Bacteremia and infective endocarditis caused by a non-daptomycin-susceptible vancomycin-intermediate, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain in Taiwan. *J Clin Microbiol*. 2008;46:1132–6.
- Cui L, Tominaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1079–82.
- Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653–65.
- Patel JB, Jevitt LA, Hageman J, McDonald LC, Tenover FC. An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1652–3.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1249–72.
- León C, Ariza J. Guías para el tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares de corta permanencia en adultos: conferencia de consenso SEIMC-SEMICYUC. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:92–101.
- Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med*. 1990;89:137–41.
- Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med*. 1995;155:1161–6.
- Fowler Jr VG, Sanders LL, Sexton DJ, Kong L, Marr KA, Gopal AK, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis*. 1998;27:478–86.

41. Benezra D, Kiehn TE, Gold JW, Brown AE, Turnbull AD, Armstrong D. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med.* 1988;85:495–8.
42. Williams N, Carlson GL, Scott NA, Irving MH. Incidence and management of catheter-related sepsis in patients receiving home parenteral nutrition. *Br J Surg.* 1994;81:392–4.
43. Rubin LG, Shih S, Shende A, Karalaycin G, Lanzkowsky P. Cure of implantable venous port-associated bloodstream infections in pediatric hematolymphology patients without catheter removal. *Clin Infect Dis.* 1999;29:102–5.
44. Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1237–44.
45. Fernandez-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, Ruiz I, Planes AM, Rodriguez D, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:1172–80.
46. Fortún J, Grill F, Martín-Dávila P, Blázquez J, Tato M, Sánchez-Corral J, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:816–21.
47. Maya ID, Carlton D, Estrada E, Allon M. Treatment of dialysis catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia with an antibiotic lock: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:289–95.
48. Fowler Jr VG, Justice A, Moore C, Benjamin Jr DK, Woods CW, Campbell S, et al. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2005;40:695–703.
49. Smith SR, Cheesbrough J, Spearing R, Davies JM. Randomized prospective study comparing vancomycin with teicoplanin in the treatment of infections associated with Hickman catheters. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:1193–7.
50. Rolston KV, Nguyen H, Amos G, Elting L, Fainstein V, Bodey GP. A randomized double-blind trial of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacteremia in patients with cancer. *J Infect Dis.* 1994;169:350–5.
51. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2005;40:374–80.
52. 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.
53. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:53–66.
54. Tack KJ, Wilcox MH, Bouza E, Herr DH, Ijzerman MM, Croos-Dabrera RV, et al. Linezolid vs. vancomycin or oxacillin/dicloxacillin for the treatment of catheter-related bloodstream infections (CRBSI). Program and Abstracts of 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago: American Society for Microbiology; 2007. Poster K-1748.
55. Jernigan JA, Farr BM. Short-course therapy of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1993;119:304–11.
56. Fowler Jr VG, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1072–8.
57. Pigrau C, Rodríguez D, Planes AM, Almirante B, Larrosa N, Ribera E, et al. Management of catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: when may sonographic study be unnecessary? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:713–9.
58. Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis.* 1992;14:75–82.
59. Fowler Jr VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med.* 2003;163:2066–72.
60. Khatib R, Johnson LB, Fakih MG, Riederer K, Khosrovaneh A, Shamse Tabriz M, et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. *Scand J Infect Dis.* 2006;38:7–14.
61. Hawkins C, Huang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: an analysis of risk factors and outcomes. *Arch Intern Med.* 2007;167:1861–7.
62. Siegman-Igra Y, Reich P, Orni-Wasserlauf R, Schwartz D, Giladi M. The role of vancomycin in the persistence or recurrence of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:572–8.
63. Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin Jr DK, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2007;44:190–6.
64. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:192–7.
65. Chu VH, Crosslin DR, Friedman JY, Reed SD, Cabell CH, Griffiths RI, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with prosthetic devices: costs and outcomes. *Am J Med.* 2005;118:1416.
66. El-Ahdab F, Benjamin Jr DK, Wang A, Cabell CH, Chu VH, Stryjewski ME, et al. Risk of endocarditis among patients with prosthetic valves and *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med.* 2005;118:225–9.
67. Chang FY, MacDonald BB, Peacock Jr JE, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, et al. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:322–32.
68. Crowley AL, Peterson GE, Benjamin Jr DK, Rimmer SH, Todd C, Cabell CH, et al. Venous thrombosis in patients with short- and long-term central venous catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Crit Care Med.* 2008;36:385–90.
69. Rosen AB, Fowler Jr VG, Corey GR, Downs SM, Biddle AK, Li J, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med.* 1999;130:810–20.
70. Ringberg H, Thorén A, Lilja B. Metastatic complications of *Staphylococcus aureus* septicemia. To seek is to find. *Infection.* 2000;28:132–6.
71. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, et al. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:345–52.
72. Jenkins TC, Price CS, Sabel AI, Mehler PS, Burman WJ. Impact of routine infectious diseases service consultation on the evaluation, management and outcomes of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1000–8.
73. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006;166:2138–44.
74. Lodise TP, Patel N, Renaud-Mutart A, Gorodecky E, Fritsche TR, Jones RN. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1330–6.
75. Krut O, Sommer H, Kronke M. Antibiotic-induced persistent of cytotoxic *Staphylococcus aureus* in non-phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:167–73.
76. Zimmerli W, Widmet AF, Blatter L, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *JAMA.* 1998;279:1537–41.
77. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, Genne D, Bregenzer T, Flueckinger U, et al. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1285–92.
78. Shelburne SA, Musher DM, Hulten K, Ceasar H, Lu MY, Bhaila I, et al. In vitro killing of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with drug combinations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4016–9.
79. Levine D, 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.
80. Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ. Pharmacodynamics of vancomycin alone and in combination with gentamicin at various dosing intervals against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected fibrin-platelet clots in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2497–501.
81. 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.
82. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1318–23.
83. Cunha BA, Krol V, Kodali V. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) mitral valve acute bacterial endocarditis (ABE) in a patient with Job's syndrome (hyperimmunoglobulin E syndrome) successfully treated with linezolid and high-dose daptomycin. *Heart Lung.* 2008;37:72–5.
84. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vighiani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3245–9.
85. Credito K, Lin G, Appelbaum PC. Activity of daptomycin alone and in combination with rifampin and gentamicin against *Staphylococcus aureus* assessed by time-kill methodology. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1504–7.
86. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabeque V, Miegerville AF, Donnio PY, Bugnon D, et al. In vitro activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:857–64.
87. Jacqueline C, Asseray N, Batard E, Le Mabeque V, Kergueris MF, Dube L, et al. In vivo efficacy of linezolid in combination with gentamicin for the treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24:393–6.
88. Jacqueline C, Caillon J, Grossi O, Le Mabeque V, Miegerville AF, Bugnon D, et al. In vitro and in vivo assessment of linezolid combined with ertapenem: a highly synergistic combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2547–9.
89. 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.
90. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler Jr VG, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633–8.

91. Miro JM, Anguera I, Cabell CH, Chen AY, Stafford JA, Corey GR, et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis.* 2005;41:507–14.
92. Fowler Jr VG, 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.
93. Lodise Jr TP, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3731–3.
94. Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and beta-lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:1747–53.
95. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:267–76.
96. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare 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.
97. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:1227–31.
98. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis.* 1989;159:938–44.
99. Miró JM, Del Río A, Mestres CA. Infective endocarditis in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16:273–95.
100. Marco F, De la Maria CG, Armero Y, Amat E, Soy D, Moreno A, et al. Daptomycin is effective in the treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2538–43.
101. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med.* 2007;120(Suppl 1):S28–33.
102. Mohan SS, McDermott BP, Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic aortic valve endocarditis with paravalvular abscess treated with daptomycin. *Heart Lung.* 2005;34:69–71.
103. Chiang FY, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3002–4.
104. Pavie J, Lefort A, Zarrouk V, Chau F, Garry L, Leclercq R, et al. Efficacies of quinupristin-dalfopristin combined with vancomycin in vitro and in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in relation to cross-resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B-type antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3061–4.
105. Sgarabotto D, Cusinato R, Narne E, Scano F, Zignol M, Gambino A, et al. Synercid plus vancomycin for the treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections: evaluation of 5 cases. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:122–6.
106. Chambers HF, Basuino L, Diep B, Steenbergen J, Zhang S, Alder J. Effect of reduced susceptibility to daptomycin on efficacy in the rabbit model of *Staphylococcus aureus* aortic valve endocarditis. 47th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (ICAC) September 17–20, 2007 Chicago IL. Abstract # B-815.
107. Miro JM, Garcia de la Maria C, Armero Y, Soy D, Moreno A, Del Río A, et al. Daptomycin plus rifampin in the treatment of experimental endocarditis (EE) due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAC) September 17–20, 2007 Chicago IL. Abstract # B-816.
108. Marco F, De la Maria CG, Armero Y, Amat E, Soy D, Moreno A, et al. Daptomycin is effective in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2538–43.
109. Fortún J, Pérez-Molina JA, Añón 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.
110. Portier H, Kazmierczak A, Lucht F, Tremeaux JC, Chavanet P, Duez JM. Cefotaxime in combination with other antibiotics for the treatment of severe methicillin-resistant staphylococcal infections. *Infection.* 1985;13(Suppl 1):S123–8.
111. Garcia de la Maria C, Marco F, Miro JM, Armero Y, Jimenez-Alzate MP, Diaz ME, et al. Efficacy of Fosfomycin plus Imipenem or Ceftriaxone Combination in the Treatment of Experimental Endocarditis due to Methicillin Resistant or Glycopeptide Intermediate Resistant *Staphylococcus aureus*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago Ill. 2003 Sep 14–17; abstract no. B-1091.
112. Marco F, Miro JM, Del Río A, Garcia C, Gavalda J, Dern E, et al. Efficacy of Fosfomycin plus Imipenem or Ceftriaxone Combinations in the Treatment of Endocarditis due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Toronto, Canada 2000 Sep 17–20.
113. Muñoz P, Rodríguez-Creixems M, Moreno M, Marín M, Ramallo V, Bouza E, GAME Study Group. Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:211–5.
114. Colli A, Campodonico R, Gherli T. Early switch from vancomycin to oral linezolid for treatment of gram-positive heart valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:87–91.
115. Vouillamoz J, Entenza JM, Féger C, Glauser MP, Moreillon P. Quinupristin-dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide-lincosamide-streptogramin B antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1789–95.
116. Zarrouk V, Bozdogan B, Leclercq R, Garry L, Feger C, Carbon C, et al. Activities of the combination of quinupristin-dalfopristin with rifampin in vitro and in experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* strains with various phenotypes of resistance to macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1244–8.
117. Lefort A, Pavie J, Garry L, Chau F, Fantin B. Activities of dalbavancin in vitro and in a rabbit model of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* with or without reduced susceptibility to vancomycin and teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1061–4.
118. Kaatz GW, Seo SM, Aeschlimann JR, Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ. Efficacy of LY333328 against experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:981–3.
119. Miró JM, García-de-la-Maria C, Armero Y, De-Lazzari E, Soy D, Moreno A, et al. Efficacy of telavancin in the treatment of experimental endocarditis due to glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2373–7.
120. Murphy TM, Deitz JM, Petersen PJ, Mikels SM, Weiss WJ. Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycolcycline, in a rat model of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:3022–7.
121. Entenza JM, Hohl P, Heinze-Krauss I, Glauser MP, Moreillon P. BAL9141, a novel extended-spectrum cephalosporin active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in treatment of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:171–7.
122. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miègeville AF, Hamel A, Bugnon D, et al. In vivo efficacy of ceftaroline (PPI-0903), a new broad-spectrum cephalosporin, compared with linezolid and vancomycin against methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3397–400.
123. Climo MW, Patron RL, Goldstein BP, Archer GL. Lysostaphin treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* aortic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1355–60.
124. Entenza JM, Vouillamoz J, Glauser MP, Moreillon P. Efficacy of garenoxacin in treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* or *viridans* group streptococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:86–92.
125. Boucher HW, Thauvin-Eliopoulos C, Loebenberg D, Eliopoulos GM. In vivo activity of evernimicin (SCH 27899) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in experimental infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:208–11.
126. 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.
127. Chirouze C, Cabell CH, Fowler Jr VG, Khayat N, Olaison L, Miro JM, et al. Prognostic factors in 61 cases of *Staphylococcus aureus* prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1323–7.