

Recomendaciones GEIPC-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico

P.M. Olaechea Astigarraga^a, J. Garnacho Montero^b, S. Grau Cerrato^c, O. Rodríguez Colomo^d, M. Palomar Martínez^e, R. Zaragoza Crespo^f, P. Muñoz García-Paredes^g, E. Cerdá Cerdá^h y F. Álvarez Lermaⁱ

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital de Galdakao. Vizcaya. (GEIPC). ^bServicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. (GTEI). ^cServicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona. (GEIPC). ^dServicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario. Valencia. (GTEI). ^eServicio de Medicina Intensiva. Hospital Vall D'Hebron. Barcelona. (GEIPC). ^fServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. (GTEI). ^gServicio de Microbiología Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. (GEIPC). ^hServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. (GTEI). ⁱServicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona. (GEIPC).

En los últimos años se ha constatado un incremento en las infecciones causadas por cocos grampositivos tanto en infecciones comunitarias como nosocomiales.

En algunos países, se ha observado un rápido desarrollo de resistencias a los antibióticos habitualmente empleados para su tratamiento, y se supone que esa situación puede llegar en el futuro a nuestro país. Se están desarrollando nuevos antimicrobianos específicamente dirigidos para el tratamiento de estas infecciones, pero es necesario profundizar en el conocimiento de las propiedades farmacocinéticas de los antibióticos tanto antiguos como nuevos, para aprovechar al máximo sus cualidades frente

a estos patógenos y evitar en lo posible su toxicidad. En el paciente crítico estos problemas son más acuciantes, ya que la inadecuación del tratamiento, tanto en la elección del antibiótico como en la dosis y en la administración, se acompañan frecuentemente de fracasos terapéuticos y por tanto de mal pronóstico. 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 han reunido con el objetivo de elaborar un documento de consenso, basado en la evidencia científica, que recoge las recomendaciones para el tratamiento antibiótico de las infecciones graves causadas por cocos grampositivos en el paciente crítico y que ayude en la toma de decisiones asistenciales.

Palabras clave: Infecciones por cocos grampositivos. Pacientes críticos. Recomendaciones terapéuticas.

GEIPC-SEIMC and GTEI-SEMICYUC recommendations for antibiotic treatment of gram positive coccal infections in the critical patient

In recent years, an increment of infections caused by gram-positive cocci has been documented in nosocomial and hospital-acquired-infections. In diverse countries, a rapid development of resistance to common antibiotics against gram-positive cocci has been observed. This situation is exceptional in Spain but our country might be affected in the near future. New antimicrobials active against these multi-drug resistant pathogens are nowadays available. It is essential to improve our current knowledge about pharmacokinetic properties of traditional and new antimicrobials to maximize its effectiveness and to minimize toxicity. These issues are even more important in critically ill patients because inadequate empirical therapy is associated with therapeutic failure and a poor outcome.

Experts representing two scientific societies (Grupo de estudio de Infecciones en el Paciente Crítico de la SEIMC and Grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC) have elaborated a consensus document based on the current scientific evidence to summarize recommendations for the treatment of serious infections caused by gram-positive cocci in critically ill patients.

Key words: Infections due by grampositive cocci. Critically ill 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 grampositivos (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

Correspondencia: Dr. P.M. Olaechea Astigarraga.
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Galdakao.
B.º de Labeaga, s/n. 48960 Galdakao. Vizcaya.
Correo electrónico: pedromaria.olaecheaastigarraga@osakidetza.net

Tabla 1. Categorización de la evidencia y clasificación de las recomendaciones

Categoría, grado	Definición
Fuerza de la recomendación	
A	Buena evidencia para recomendar su uso
B	Moderada evidencia para recomendar su uso
C	Pobre evidencia para recomendar su uso
D	Moderada evidencia para desaconsejar su uso
E	Buena evidencia para desaconsejar su uso
Calidad de la evidencia	
I	Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico aleatorizado y controlado
II	Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico no aleatorizado, o estudio de cohortes o casos-control, preferiblemente de más de un centro
III	Recomendación de expertos, basada en experiencia clínica o descripción de casos

(ajuste o desescalada) a cada momento de la evolución deba ser una práctica basada en el conocimiento profundo de las posibilidades terapéuticas, así como de las peculiaridades farmacocinéticas que afectan a los pacientes críticos.

En las UCI se dispone de la posibilidad de administrar fármacos por diferentes vías de las habituales (perfusión continua, vía inhalatoria, intratecal, etc.), y una mayor facilidad para la monitorización de antimicrobianos, lo que hace que el tratamiento de enfermedades infecciosas en pacientes críticos tenga matices diferentes a los de los pacientes ingresados en plantas de hospitalización.

Dos grupos de trabajo dedicados al estudio de infecciones en el paciente crítico, y desde un punto de vista multidisciplinario, hemos abordado el problema del tratamiento antibiótico de las infecciones por CGP en el paciente crítico elaborando las recomendaciones que a continuación se exponen. Tanto el Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIPC-SEIMC) como el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC) designó unos expertos, que acometieron estas recomendaciones para presentarlas a sus respectivas Sociedades, centrándose en el tratamiento antimicrobiano de las infecciones más frecuentes en pacientes críticos con sospecha o confirmación de ser causadas por CGP.

Metodología

Tanto el GEIPC-SEIMC como el GTEI-SEMICYUC nombraron entre sus miembros a un coordinador y 3 expertos. Además, cada Grupo de Trabajo designó un revisor que supervisaría las decisiones y grados de recomendación decididos por el panel. 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 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, referencias a tratamientos secuenciales, ni a fármacos no comercializados actualmente en nuestro país, aunque estos aspectos también deben ser tenidos en cuenta a la hora de elegir el antibiótico más adecuado.

Las recomendaciones que se presentan se han desarrollado según estándares previamente aceptados⁴ y aplicando la normativa propuesta por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)⁵. Se ha aplicado esta normativa (tabla 1) considerando independiente la fuerza de la recomendación del nivel de evidencia. Algunas de las recomendaciones, sobre todo las de los tratamientos alternativos, se hacen en ausencia de ensayos aleatorizados específicos, aunque el grado de

la recomendación pueda ser alto en base a la experiencia clínica de los miembros del panel, a las recomendaciones de otras guías, a la ausencia de otras posibilidades o por la extrapolación de los datos obtenidos en otras poblaciones o de datos de laboratorio de microbiología. Para los ensayos clínicos aleatorizados, adecuadamente realizados, comparativos de la eficacia de dos tratamientos antibióticos en infecciones y referidos a poblaciones de pacientes críticos, y si la eficacia es equivalente, se ha considerado que ambos antibióticos cumplan el nivel de evidencia I (tabla 1).

Organización general

Se realizó una reunión entre los dos coordinadores el 11 de noviembre de 2005 decidiéndose la estructura del proyecto y los ponentes de cada uno de los temas. Se decidió limitar las recomendaciones al tratamiento empírico de las infecciones en pacientes críticos con datos microbiológicos de sospecha de infección por CGP (tinción de Gram, antigenuria de neumococo, etc.) así como el tratamiento dirigido de las mismas.

Posteriormente, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura siguiendo fórmulas previamente recomendadas⁶. Se llevó a cabo una búsqueda computarizada en Medline y Current Contents en el período entre enero de 1975 y diciembre de 2005. Las palabras clave (*Key words*) fueron: *Gram-positive, Staphylococcus, Streptococcus, pneumonia, bacteremia, peritonitis, soft-tissue infection, urinary infection, endocarditis, meningitis, guidelines, critically ill, intensive Care and treatment*. Se revisaron manualmente los abstracts publicados en los últimos 5 años en los Congresos de la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), de la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) y de la *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (ICAAC).

Se realizó una reunión con la participación de todos los autores del presente manuscrito el día 11 de enero de 2006. En ella se presentaron las propuestas de tratamiento y se procedió a discutir las recomendaciones terapéuticas así como el nivel de evidencia de cada una de ellas. En caso de discrepancia se tomaron las decisiones por mayoría. Tras la evaluación de varios borradores, el 9 de junio de 2006 hubo otra reunión en la que se actualizaron las referencias bibliográficas y se acordaron los niveles de recomendación.

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 hecho una declaración de conflicto de intereses que se detalla al final del manuscrito.

Características de los antimicrobianos empleados en el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas en el paciente crítico

Desde el descubrimiento de la penicilina hasta la actualidad, se han desarrollado múltiples antibióticos con acti-

alidad frente a CGP. Sin embargo, la mayoría de ellos presentan un espectro de actividad que abarca tanto CGP como gramnegativos. Cloxacilina, vancomicina y, posteriormente, teicoplanina fueron desarrollados para combatir infecciones producidas, exclusivamente, por CGP. Recientemente se han diseñado una serie de moléculas que cubren las limitaciones de eficacia y/o seguridad de las que habían estado disponibles hasta la actualidad. En España se hallan comercializadas linezolid y quinupristina/dalfopristina, aunque la utilización en la clínica de este último fármaco es prácticamente nula. Las características farmacocinéticas más destacables de los antibióticos más utilizados en las infecciones producidas por CGP se resumen en la tabla 2.

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 segundo-tercer 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 (Cmin) óptimas valores de 10 mg/l. En la actualidad se recomienda⁷ utilizar dosis suficientes para alcanzar Cmin 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 y con mayor estabilidad 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 metaanálisis, 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.

Al emplear teicoplanina, es importante administrar la dosis de carga (6 mg/kg/12 horas en las primeras tres dosis) para alcanzar con mayor rapidez los niveles terapéuticos, a pesar de lo cual no se logran hasta el tercer día¹³. Las dosis óptimas de teicoplanina deberían ajustarse mediante la monitorización de niveles plasmáticos^{13,14}, lo que no es posible en la práctica clínica rutinaria y por tanto condiciona el empleo de este glucopéptido en ciertas situaciones. Por el contrario, se ha observado que el régimen de linezolid en dosis de 600 mg/12 horas, puede considerarse adecuado en pacientes críticos sin necesidad de medir niveles plasmáticos¹⁴.

Los pacientes críticos presentan frecuentes variaciones en el volumen de distribución que dificultan la interpre-

tación de los niveles plasmáticos de los distintos antimicrobianos, por lo que se está investigando con mayor profundidad en una serie de relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD), que han demostrado tener relación con la eficacia terapéutica¹⁵. Se ha observado que la relación entre la concentración máxima (Cmax) y la concentración mínima inhibitoria (CMI) por encima de 12 y el cociente del área bajo la curva (AUC) y la CMI (AUC/CMI) entre 30 y 40 horas son parámetros útiles para optimizar el tratamiento de las infecciones respiratorias por CGP tratadas con quinolonas y evitar la selección de flora resistente¹⁶.

En el caso de los glucopéptidos y linezolid, el parámetro que mejor predice la eficacia es el área bajo la curva superior a la CMI (AUC). Valores de AUC24/ CMI o AUC inferiores a 400 horas se asociaron con una menor erradicación microbiológica en pacientes con neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) tratados con vancomicina^{17,18}. En otro estudio, se demostró que valores de este indicador cercanos a 153 para vancomicina libre fueron excelentes para el tratamiento de infecciones respiratorias por *S. aureus*¹⁹, mientras que, valores de AUC mayores que 125 se han considerado pronóstico de fallos terapéuticos en el tratamiento de infecciones por *Enterococcus faecium*²⁰. Para linezolid valores de AUC entre 50 y 100 se han considerado suficientes para garantizar buenos resultados terapéuticos²¹.

En la tabla 3 se muestran las dosis de los antimicrobianos con actividad frente a los CGP así como los ajustes de dosis en situación de insuficiencia renal²². A lo largo del documento, si no se especifica una pauta especial, las dosis a emplear son las recogidas en esta tabla. Sin embargo, hay dos entidades en las que es necesario el empleo de dosis máximas como son las infecciones del sistema nervioso central y las endocarditis, por lo que las dosis necesarias para el tratamiento de estas infecciones se recogen en la tabla 4. Con respecto a las infecciones del sistema nervioso central conviene hacer algunas consideraciones especiales sobre la farmacodinamia de algunos antibióticos.

Farmacodinámica de los antibióticos útiles en el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central por CGP

En el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central es especialmente importante la capacidad del antibiótico para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Es imprescindible que la concentración del antibiótico en el líquido cefalorraquídeo (LCR) sea superior a la concentración mínima bactericida, es decir, que el llamado índice bactericida sea superior a 1, siendo óptimo²³ un valor de 10. La inflamación meníngea incrementa hasta 10 veces la difusión de los antibióticos, fenómeno que decrece rápidamente en 24-48 horas de comenzado el tratamiento, si esta inflamación disminuye. Los antibióticos que durante la inflamación meníngea no alcanzan en LCR el 20% de la concentración en plasma (tabla 2), atraviesan escasamente la BHE cuando la inflamación meníngea disminuye, por lo que no son adecuados para el tratamiento de estas infecciones.

El objetivo del tratamiento es la rápida esterilización del LCR, por lo que deben utilizarse antibióticos con rápida actividad bactericida y a la dosificación más alta posible

Tabla 2. Características farmacocinéticas de los principales antibióticos activos en infecciones por cocos grampositivos^{67,212-221}

Antibiótico	UPP (%)	Vd (l/kg)	Excreción orina (%)	Dosis IV (g)	Cmax plasma (ml)	% respecto a Cmax						
						Espudo	Secreciones bronquiales	LCR meninges inflamadas	Bilis	Humor acuoso	Hueso	Fluido intersticial
Amoxicilina/ clavulánico ^a	22	0,21	43	2	17/12							
Ampicilina	18	0,28	82	0,5 2	12,6 47,6	10	0,6	30-35	200-300 ^b		60-400	8
Cefazolina	89	0,14	1,8	1	188		25	5	38-69 ^b	2	30 µg/g	
Cefepima	16-20	0,34	70-99	2	163,9	5	15	8	10	4		10
Cefotaxima	36	0,23	55	1 2	102 214	8	4	27	15-75	2	10	
Ceftriaxona	90-95	0,16	49	1 2	123-150 223-276	25,5		16-32	200-500	2		
Clindamicina	93,6	1,1	13	0,6	10	60-70	35-117		250-300		50-100	
Cloxacilina	94,6	0,09	75	2	41,6			3 ^c				6,2 ^d
Trimetoprim/ sulfametoxazol	37/62	1,6/0,21	63/14	0,16/0,8	9/195			50/40	100-200/40-70	10-5/ 20-30		
Gentamicina	< 10	0,31	> 90	0,002/kg 0,007/kg ^e	7 40		14	10-30	30			
Imipenem	< 20	0,23	69	1	41-83		6,7	1-10		3	5	
Levofloxacino	24-38	1,25	61-87	0,5	6,2	80	–	30	20-60			
Linezolid	31	0,6-0,7	30-35	0,6	15,10	140	30	60-70		60	75	100
Meropenem	2			1	55-62		1	30	30			15-20
Penicilina G	65	0,3	79-85	1 MU 5 MU	25 400		5-20	0-10	200-800		12,5-50	
Piperacilina/ tazobactam	16-48	0,18	50-60	4/0,5	298/34		85		3.000-6.000		18-23	57-91
Quinupristina/ dalfopristina	55-78/11-26	1/0,8	15,1-18,7	0,0075/kg	3,2/7,96			12-15	100-4.000			
Rifampicina	60-90	0,97	7	0,6	17,5	30		10-20	10.000		3-47	25-35
Teicoplanina	90	1,13	60	0,006/kg	112			1			65	
Vancomicina	30	0,39	79	1	25-40			5-40	50			50

UPP: Unión a proteínas plasmáticas; Vd: volumen de distribución; IV: intravenoso; Cmax: concentración máxima; ^adatos referentes a clavulánico; ^ben presencia de obstrucción biliar no se alcanzan concentraciones terapéuticas; ^csólo se dispone información de la concentración en meninges no inflamadas; ^dconcentración en líquido sinovial; ^erégimen de dosis en ampliación del intervalo.

Tabla 3. Ajuste de dosis en insuficiencia renal de los antibióticos utilizados habitualmente en infecciones por CGP^{22,222-225}

Antibiótico	Semivida biológica (h) según ClCr (ml/min)		Dosis adultos	Intervalo (h) según ClCr (ml/min)				Hemodiálisis y hemodiafiltración veno-venosa continua (g/h) ^c
	> 80	< 10		> 80	80-50	50-10	< 10	
Amoxicilina/clavulánico	0,9	8-16	1-2	8	8	12	12-24	
Ampicilina	1,3	8-12	1-3	4-6	4-6	1-2/8	1-2/12	
Cefazolina	1,8	18-36	1	6-8	8	8-12	24	2/12
Cefepima	0,3-0,5	1,3	1-2	12	24	0,5-1/24	0,25-0,5/24	2/12
Cefotaxima	1,1	2,5-3,4	1-2	4-8	4-8	6-12	12	2/12
Ceftriaxona	7,3	12,2-18,2	0,5-2	12-24	12-24	12-24	12-24	2/12-24
Clindamicina	2,9	3,4-6	0,6 -0,9	6-8	6-8	6-8	6-8	0,6-0,9/8
Cloxacilina	0,55	0,8	1/2	6	6	6	6	2/4-6
Cotrimoxazol	10/10,1	24 T/22-50 S	4-5 mg/kg T	6-12	12	18	24-48	
Gentamicina	2-3	48	1,5 mg/kg	8	8-12	12-24	24-48	
Imipenem/cilastatina	0,9	3,5	0,5-1	6-8	0,5/6-8	0,5/6-12	0,25-0,5/24	0,25-0,5/6-8
Levofloxacin	6-8	—	0,5	12-24	24	0,1	0,1/48	0,25/24 ^b
Linezolid ^a	4,8		0,6	12	12	12	12	0,6/12
Meropenem	1	4	1	8	8	0,5/12	0,5/24	1/12
Penicilina G sódica		7-10	1-4 MU	4-6	4-6	4-6	1/2 dosis habitual	
Piperacilina/tazobactam	0,93	3	4 /0,5	6	6	2/0,25/6	2/0,25/8	2/0,25-3/0,375/6
Quinupristina/dalfopristina	1,11/0,84		7,5 mg/kg	8-12	8-12	8-12	8-12	
Rifampicina	3,5	2-5	0,6	24	24	24	24	
Teicoplanina ^c		41	6-12 mg/kg	24	24	1/2 dosis	1/3 dosis	
Vancomicina	5,6	240	1	12	24	3-10 días	5-10 días	1/48 ^d

ClCr: aclaramiento de creatinina en ml/min; h: horas; T: trimetoprim; MU: millones de unidades; ^ase ha observado la acumulación de determinados metabolitos en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se desconoce cuál es su posible repercusión en estos pacientes²²⁶; ^bdosis de carga recomendada para levofloxacin: 500 mg; ^cdosis de carga de teicoplanina 6-12 mg/kg/12 horas tres dosis; ^ddosis de carga recomendada para vancomicina: 15-20 mg/kg. ^edosis expresada en gramos/intervalo de administración en horas.

Tabla 4. Dosificación recomendada para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central y endocarditis

Antibiótico	Dosis recomendadas
Ampicilina	200-300 mg/kg/día en 4-6 dosis (máximo 16 g/día)
Cefazolina	6 g/día en 3 dosis
Cefotaxima	300-400 mg/kg/día IV en 4-6 dosis (máximo 24 g/día)
Ceftriaxona	70 mg/kg/día IV en 1-2 dosis (máximo 4 g/día)
Cloxacilina	12 g /día en 6 dosis
Gentamicina ^a	3-5 mg/kg/día en 1 ó 3 dosis
Linezolid	1.200 mg/día en 2 dosis
Meropenem	6 g/ día en 3 dosis
Penicilina G sódica	12-24 MU/día en 4-6 dosis
Rifampicina	600 mg/12-24 h
Vancomicina	30 a 60 mg/kg/día (1 g/8-12 h) o en perfusión continua ^b . Niveles plasmáticos valle de 20 a 30 mg/l

^aPara el tratamiento de endocarditis causada por *S. viridans* emplear dosis única diaria, mientras que para el tratamiento de endocarditis causada por *S. aureus* o *Enterococo* administrar la dosis diaria repartida cada 8 horas próxima a la administración de vancomicina o cloxacilina¹⁶³. Es recomendable medir niveles plasmáticos. ^bSe debe administrar una dosis de carga de 15-20 mg/kg.

(tabla 4). La esterilización tardía del LCR se ha relacionado con una mayor incidencia de secuelas neurológicas²⁴. Si no es posible lograr la concentración adecuada mediante la administración por vía sistémica, se puede recurrir a la instilación directa por vía intraventricular o intratecal.

Los betalactámicos difunden mal al LCR. Ceftriaxona y cefotaxima tienen similar capacidad para atravesar la BHE. La dosis máxima de ceftriaxona recomendada es de

4 g/día por la posibilidad de aparición de barro biliar. Esta dosis puede ser insuficiente para el tratamiento de cepas con CMI elevadas, por lo que en estos casos se recomienda administrar cefotaxima.

Entre los glucopéptidos, la teicoplanina prácticamente no difunde al LCR y la vancomicina lo hace de forma irregular (5-40% de las concentraciones plasmáticas) (tabla 2). Con frecuencia, estas concentraciones son infraterapéuti-

Tabla 5. Efectos adversos observados en una incidencia superior al 1% y categoría de riesgo en embarazo^{212,227-229}

Antibiótico	Hipersensibilidad/cutáneas	Nefrotoxicidad	Hematológicos	Hepatotoxicidad	Gastrointestinal	Ototoxicidad	Neurológicos	Categoría de riesgo en embarazo
Amoxicilina/clavulánico								B
Ampicilina								B
Cefazolina								B
Cefepima								B
Cefotaxima								B
Ceftriaxona ^a								B
Clindamicina								B
Cloxacilina								B
Cotrimoxazol								C
Gentamicina								C
Imipenem								B
Levofloxacino								C
Linezolid ^b								C
Meropenem								B
Moxifloxacino								C
Penicilina G								B
Piperacilina/tazobactam								B
Quinupristina/dalfopristina								B
Rifampicina								C
Teicoplanina ^c								C
Vancomicina ^{d,e}		f						C

^aSe ha reportado un incidencia de pseudolitiasis biliar entre 25% y 46%²³⁰, ^briesgo mayor tras 2 semanas de tratamiento²³¹; ^cdosis dependiente;

^dla incidencia del síndrome del hombre rojo puede ser disminuida mediante la administración intravenosa lenta de vancomicina en una hora;

^ela neutropenia suele aparecer tras una semana de tratamiento o tras la acumulación de más de 25 g de vancomicina; ^fla nefrotoxicidad con vancomicina en monoterapia es poco habitual. El riesgo se incrementa tras la administración concomitante con fármacos nefrotóxicos.

cas (además la dexametasona puede disminuir la penetración de vancomicina en LCR) por lo que es imprescindible monitorizar las concentraciones plasmáticas en el valle, para mantener niveles de 20 a 30 mg/l. Se ha recomendado la administración de vancomicina en perfusión continua²⁵ (50–60 mg/kg/día previa administración de una dosis de carga de 15 mg/kg) con lo que se pueden mantener concentraciones plasmáticas entre 25-30 mg/l y concentraciones en LCR entre 6-19 mg/l, que son adecuadas para el tratamiento de patógenos sensibles.

Linezolid atraviesa muy bien la BHE, con concentraciones en LCR del 70% de las concentraciones plasmáticas y de hasta el 160% en meningitis, alcanzando cifras muy por encima de las CMI de los microorganismos sensibles²⁶.

Efectos adversos e interacciones de antimicrobianos administrados en infecciones por CGP

En la tabla 5 se describen los efectos adversos que se presentan en un porcentaje superior al 1% al utilizar este grupo de antibióticos. Quinupristina/dalfopristina presenta una frecuencia elevada de efectos adversos en la zona de administración. Con linezolid se ha observado riesgo de trombocitopenia en pacientes críticos con trombocitopenia previa²⁷ así como anemia y trombocitopenia en pacientes con insuficiencia renal grave²⁸.

Se debe tener en cuenta las interacciones entre los antimicrobianos y otros fármacos administrados concomitantemente cuya descripción excede nuestro propósito²⁹. Ya se ha comentado la posibilidad de fracaso renal asociando vancomicina a otros fármacos nefrotóxicos. Otros ejemplos

de interacciones de interés son el excesivo efecto de relajantes musculares asociados a gentamicina o clindamicina, los efectos arritmógenos de quinolonas junto a algunos antiarrítmicos, el síndrome serotoninérgico combinando linezolid con inhibidores de la recaptación de serotonina o la acción sobre el metabolismo de algunos medicamentos que provoca rifampicina.

Nuevos antimicrobianos para el tratamiento de infecciones por CGP

En los últimos años han aparecido diversos fármacos con actividad específica frente a microorganismos grampositivos multiresistentes. Actualmente se hallan en fases avanzadas de investigación o comercialización. Después de la redacción de estas recomendaciones (finalizadas en septiembre de 2006) se ha aprobado en nuestro país el empleo de daptomicina y tigeciclina, para las indicaciones que a continuación se especifican, que seguramente serán ampliadas en los próximos meses, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de plantear estrategias terapéuticas en el futuro. La experiencia con estos antibióticos en pacientes críticos es aún escasa. Daptomicina es un antibiótico lipopéptido aprobado para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos³⁰. En un reciente estudio ha demostrado una eficacia similar a vancomicina en el tratamiento de las bacteriemias y endocarditis por CGP³¹, aunque aún no ha sido aprobado para esta indicación. Se ha descartado su uso en neumonía porque su efecto es inhibido por el surfactante pulmonar³². Recientemente se ha aprobado tigeciclina, una gliciliciclina derivada de las tetraciclinas, para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos e infec-

ciones abdominales^{33,34}. Este antibiótico posee actividad, además, frente a varios microorganismos gramnegativos como *Acinetobacter* spp. y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

Dalbavancina, es un lipoglicopéptido que ha demostrado una eficacia similar a vancomicina en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos³⁵. Posee una farmacocinética muy interesante ya que el tratamiento completo incluye una dosis semanal durante dos semanas. Telavancina presenta una estructura similar a dalbavancina y ha demostrado una eficacia similar a los antibióticos antiestafilocócicos en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos³⁶ y superior a vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia relacionada con catéter³⁷. Finalmente, ceftobiprole, es la primera cefalosporina con actividad frente al SARM incluso con sensibilidad reducida a vancomicina³⁸, manteniendo la actividad de otras cefalosporinas frente a bacilos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, pero no frente a enterobacterias productoras de BLEE.

Tratamiento de la neumonía nosocomial por cocos grampositivos

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es la forma más frecuente de neumonía nosocomial (NN) entre los pacientes críticos³⁹. Según datos del ENVIN-UCI alrededor del 15-20% de los pacientes ventilados desarrolla NAV mientras que la densidad de incidencia oscila entre 17 y 23 por 1.000 días de ventilación mecánica⁴⁰. 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 elevado⁴¹. La adecuación del tratamiento empírico es fundamental en la evolución de los pacientes⁴²⁻⁴⁴.

En las NN adquiridas en UCI los aislamientos de CGP suponen entre el 20 y el 28% del total de microorganismos³⁹. 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, de más de 7 días de estancia en UCI, el 60% del total de *S. aureus* son SARM (datos del informe ENVIN-UCI de 2005). Los factores de riesgo para NAV por SARM incluyen el tratamiento antibiótico previo, la procedencia de centros de larga estancia, NAV de presentación tardía así como la presencia de brotes o la flora propia de cada UCI⁴⁵.

Otros CGP a tener en cuenta son *Streptococcus pneumoniae* en las NAV tempranas, presente entre el 3-5% de los casos y *E. faecalis*, en menos del 2%. Aunque en estudios epidemiológicos y más raramente en trabajos de investigación se recoge la presencia de *Staphylococcus epidermidis*, el papel patogénico de este microorganismo queda por delimitar y no se incluye en estas recomendaciones.

Recomendaciones para el tratamiento de neumonía nosocomial por CGP

En la tabla 6 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 NN⁴⁶⁻⁵⁵. Sin embargo, el número de pacientes críticos con NN causadas por CGP en los ensayos aleatorizados es reducido, especialmente en los estudios más antiguos. En la tabla 6 se recogen las principales recomendaciones para el tratamiento de la neumonía nosocomial.

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 multi-resistentes (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)^{56,57}. Como alternativa se propone levofloxacino (B-II) que ha sido estudiado para el tratamiento de NAV^{58,59}. La posible asociación del uso de quinolonas con la selección de SARM⁶⁰ 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 oxacilina (A-I). Dada la elevada mortalidad de la neumonía bacteriémica por *S. aureus* sensible a meticilina tratada con vancomicina⁵⁴, si se ha iniciado tratamiento con un glucopéptido es mandatorio cambiar a cloxacilina. No hay recomendaciones con respecto a otras alternativas.

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

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 ha sido considerado sub-óptimo 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^{17,61}. Con estos niveles, Combes et al⁶² no hallaron mortalidad atribuible en una cohorte de 74 pacientes con NAV por SARM. En un estudio retrospectivo reciente Rello et al¹⁰ demostraron 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 sí 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).

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento de neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad causadas por CGP

Infección	Primera elección	G. Rec	Referencia	Alternativa	G. Rec	Referencia
Neumonía nosocomial						
TE sin factores de riesgo de CGP resistente	Cefotaxima/ceftriaxona o amoxicilina-clavulánico	A-III	56,57	Levofloxacin Alergia a betalactámicos: levofloxacin	B-II A-III	49,58,59
TD <i>S. aureus</i> M. S	Cloxacilina	A-II	54	Alergia a betalactámicos: levofloxacin	A-III	
TE con factores de riesgo de CGP resistente o TD <i>S. aureus</i> M.R CMI de vancomicina ≤ 0, 5 mg/l	Linezolid o vancomicina	A-I	64,65	Linezolid primera elección Vancomicina en perfusión para alcanzar niveles de 15-20 mg/l	B-II B-II	52,66 10
CMI de vancomicina ≥ 1 mg/l	Linezolid	A-III	69,71			
Neumonía comunitaria						
TE: antigenuria <i>S. pneumoniae</i>	Cefotaxima/ceftriaxona + levofloxacin (3-5 días)	A-II	79,82-84	Amoxicilina-clavulánico + levofloxacin (3-5 días) Alergia a betalactámicos; vancomicina + levofloxacin	B-II B-III	80,81
TD <i>Streptococcus pneumoniae</i> CMI de ceftriaxona ≤ 1 mg/l	Ceftriaxona/cefotaxima + levofloxacin (3-5 días)	A-II	79,82-84	Amoxicilina-clavulánico + levofloxacin (3-5 días) Alergia a betalactámicos: levofloxacin o azitromicina o claritromicina si sensible	B-II C-III	80,81
CMI de ceftriaxona = 2 mg/l	Ceftriaxona/cefotaxima + levofloxacin (3-5 días)	B-III	93			
CMI de ceftriaxona ≥ 4 mg/l	Según antibiograma: levofloxacin o carbapenem o linezolid	C-III				

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

La teicoplanina tiene las mismas limitaciones farmacocinéticas que la vancomicina y no es posible en la práctica clínica medir sus niveles séricos. Se ha demostrado⁶³ 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 CGP⁵³.

Se ha comparado la eficacia de linezolid con vancomicina en dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego^{64,65}, y posteriormente se han analizado de forma retrospectiva todos los pacientes de estos ensayos con neumonía confirmada por SARM y los casos de NAV^{52,66}. 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 SARM⁵² (80% frente a 63,5%; $p = 0,03$) y en aquellos con neumonía asociada a ventilación mecánica causada por SARM⁶⁶ (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; IC 95%: 1,3-5,1; $p = 0,006$). Según estos datos, el número de pacientes ne-

cesarios 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 iv/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 linezolid en tejido pulmonar, tanto en voluntarios sanos⁶⁷ como en pacientes críticos⁶⁸, hoy en día se considera que este fármaco o vancomicina (niveles plasmáticos 15-20 mg/l) constituyen el tratamiento de primera línea en la NN por SARM (A-I)^{69,70}. En pacientes hemodinámicamente inestables y en los que existe un alto riesgo de padecer insuficiencia renal, el linezolid debe contemplarse como primera elección⁷⁰.

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 6. Se ha demostrado la menor eficacia de vancomicina cuando la CMI era mayor o igual que 1 mg/l⁷¹ 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 van-

comicina menor o igual que 1 mg/l^{72,73}. Sin embargo, se han comunicado recientemente algunos casos de SARM con CMI a vancomicina más elevadas en algunos hospitales españoles⁷⁴, lo que 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 europeos⁷⁵, a proponer que se determine exactamente la CMI a vancomicina en los aislamientos significativos en pacientes críticos y por tanto, se realizan las recomendaciones terapéuticas en base a esta posibilidad (tabla 6).

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 clínica⁷⁶ (B-III).

Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad por CGP que requieren ingreso en UCI

La etiología más frecuente de la neumonía comunitaria es el *S. pneumoniae*, siendo *S. aureus* el otro microorganismo grampositivo más comúnmente implicado, si bien a gran distancia⁷⁷. 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 morbilidad⁷⁸.

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

En la tabla 6 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 levofloxacin (A-II). Existe amplia experiencia clínica de tratamiento de neumonías comunitarias en pacientes ingresados en UCI con esta combinación⁷⁹, aunque no hay ensayos aleatorizados. Una alternativa válida, sería el empleo de amoxicilina-clavulánico^{80,81} 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^{82,83} y uno prospectivo observacional⁸⁴ 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 retrospectivo⁸⁵ no halló dife-

rencias en la mortalidad de pacientes con sepsis neumocócica tratados con monoterapia o terapia combinada, si bien sus conclusiones pueden ser discutibles⁸⁶. 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 considerando. En España, la tasa de resistencia de neumococo a macrólidos es elevada (entre el 30 y 50%)⁸⁷. Por el contrario, menos del 1% de cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de tercera generación o levofloxacin⁸⁸. Aunque estos datos harían decantarse claramente a favor de otras opciones que no incluyeran macrólidos, un estudio retrospectivo⁸⁹ 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 se recomienda el empleo de levofloxacin (A-II) en vez de macrólidos (claritromicina o azitromicina). Se ha empleado levofloxacin en monoterapia en neumonías comunitarias en pacientes críticos, pero sin shock séptico⁹⁰, por lo que el panel recomienda, en esta situación clínica, el empleo de levofloxacin siempre, al menos en los primeros días, en combinación con otro antibiótico.

En España, no existen prácticamente casos de SARM como causa de neumonía adquirida en la comunidad. Por tanto, el tratamiento empírico antes propuesto cubre la posibilidad de que el CGP implicado sea *S. aureus*. Una vez conocido el antibiograma y si es sensible a meticilina, podemos continuar con ceftriaxona o sustituir por cloxacilina.

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^{91,92}, por lo que sigue siendo tratamiento de primera línea⁷⁹ (A-II). Elegir entre el mantenimiento de la cefalosporina o de levofloxacin, tras los días de terapia combinada, es una cuestión no resuelta. Con niveles de resistencia a ceftriaxona de 2 mg/l, el tratamiento con cefotaxima o ceftriaxona sigue siendo el recomendado (con la adición de levofloxacin como se ha comentado en el apartado anterior), aunque la experiencia clínica en neumonías causadas por cepas de *S. pneumoniae* con este nivel de resistencia es mucho más escasa, por lo que la recomendación es de menor consistencia (B-III). Es muy improbable que en infecciones pulmonares se encuentren cepas de *S. pneumoniae* con resistencia más elevada⁹³, en cuyo caso el tratamiento debe adaptarse al antibiograma (C-III). Para casos de alergia a betalactámicos con sensibilidad conocida se debe emplear levofloxacin 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^{94,95}, 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 de 10 a 14 días en las formas graves, aceptándose cursos más cortos en neumonías no graves⁹⁶ (C-III).

Tratamiento de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres por CGP

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^{3,97}. En España el sistema EN-VIN-UCI recoge una tasa media nacional de 3,5 a 4,7 bacteriemias por mil días de catéter⁹⁸. 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

El tratamiento empírico en el caso de sospecha de bacteriemia relacionada por catéter es vancomicina (A-I)^{51,99-101} debido a que los microorganismos más frecuentemente implicados son el *Staphylococcus* coagulasa negativo (en un 60-80% resistentes a meticilina), SARM o *Enterococcus* spp. (tabla 7). La alternativa es teicoplanina o linezolid, aunque la experiencia de estos antimicrobianos empleados

como tratamiento empírico es menor que con vancomicina (A-II)^{51,102,103}. Ambos serían antibióticos de primera elección en pacientes con elevado riesgo de desarrollar fracaso renal. El tratamiento empírico debe completarse en algunas situaciones clínicas con un antibiótico para cobertura de bacilos gramnegativos, e incluso para el tratamiento de hongos, lo cual queda fuera del alcance de estas recomendaciones.

Tratamiento dirigido

Cuando el patógeno aislado es un *Staphylococcus* coagulasa negativo sensible a meticilina se debe utilizar cloxacilina o cefazolina, aunque por lo poco frecuente de este patrón de sensibilidad el nivel de evidencia es bajo (B-III). Lo habitual es la resistencia a meticilina, por lo que será necesario mantener el tratamiento empírico inicial con vancomicina (A-I)¹⁰⁴.

Si el microorganismo aislado es un *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, 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 SARM con penicilinas antiestafilocócicas es más efectivo que con glucopéptidos¹⁰⁵. Comenzar el tratamiento con vancomicina en vez de con un beta-lactámico se asocia con un mayor retraso en la negativización del hemocultivo en las bacteriemias por SARM¹⁰⁶.

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 7). El exceso de mortalidad atribuida en pacientes críticos con bacteriemia por SARM (comparado con pacientes con bacteriemia por SARM), sugiere que el tratamiento con glucopéptidos es sub-óptimo para la atención de pacientes con esta infección¹⁰⁷. Por ello, hay que enfatizar la necesidad de alcanzar niveles plasmáticos óptimos o plantear otras combinaciones como la adición de rifampicina¹⁰⁸, ya que en España el 95% de los SARM son sensibles a este antibiótico⁷².

Linezolid no se ha demostrado superior a vancomicina al analizar los resultados de 5 ensayos clínicos que inclu-

Tabla 7. Recomendaciones de tratamiento de la bacteriemia primaria y asociada a catéter por cocos grampositivos

Infección	Primera elección	G. Rec	Referencia	Alternativa	G. Rec	Referencia
Bacteriemia primaria y relacionada con catéter						
Tratamiento empírico	Vancomicina	A-I	51,99-101	Si insuficiencia renal: linezolid o teicoplanina	A-II	51,102,103
TD <i>S. coagulasa</i> negativo						
Sensible a meticilina	Cloxacilina	B-III	99	Cefazolina	B-III	99
Resistente a meticilina	Vancomicina	A-I	99,100,104	Si insuficiencia renal: linezolid o teicoplanina	A-II	99,100, 102-104
TD <i>S. aureus</i>						
Sensible a meticilina	Cloxacilina	A-I	105,106	Cefazolina	A-II	99
				Alergia a betalactámicos: vancomicina, linezolid o teicoplanina	A-II	
Resistente a meticilina	Vancomicina	A-I	101	Linezolid o teicoplanina	A-II	102,103
TD <i>Enterococcus</i> spp.						
Sensible a ampicilina	Ampicilina	B-II	110			
Resistente a ampicilina	Vancomicina	B-II	111,112	Teicoplanina	B-II	111
Resistente a vancomicina	Linezolid	C-III				

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

yeron 144 bacteriemias por SARM¹⁰¹. Sin embargo, linezolid ha resultado superior a teicoplanina para el tratamiento de la bacteriemia en pacientes hospitalizados¹⁰³, y equivalente en pacientes críticos¹⁰², aunque en ambos estudios no se trataba exclusivamente de pacientes con SARM.

Si el *S. aureus* presenta CMI a vancomicina menor o igual que 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 perfusión continua, manteniendo niveles terapéuticos de 20-30 mg/l⁶¹ asociado a rifampicina¹⁰⁸ o bien, linezolid en monoterapia¹⁰⁹. Si la CMI es mayor o igual que 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 oportuno la adición de un aminoglucósido, pues la terapia combinada se ha demostrado que no modifica el pronóstico¹¹⁰. Recomendamos tratar la bacteriemia por *Enterococcus* spp. resistente a ampicilina con vancomicina o teicoplanina (B-II)^{111,112}. 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 antibiótico¹¹³.

En la bacteriemia por *S. coagulans* 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 mandatario en el caso de bacteriemia por *S. aureus* y *Enterococcus* spp. Se ha demostrado que la no erradicación del foco es un factor independiente de mortalidad en bacteriemia por SARM y SARM¹¹⁴. 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 intraabdominales causadas por CGP

Los patógenos implicados en las peritonitis secundarias son bacilos gramnegativos, anaerobios y entre los CGP sólo tiene un papel relevante y a la vez discutido *Enterococcus* spp. En recientes ensayos clínicos realizados en infecciones abdominales^{115,116} la etiología por CGP oscila entre el 7 y el 15% de los aislamientos, especialmente y por orden de frecuencia a expensas de *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. y en menor proporción *S. aureus*. En peritonitis postoperatorias se incrementa la proporción de *Enterococcus* spp.^{117,118} y SARM¹¹⁸, mientras que en peritonitis nosocomiales no postquirúrgicas esta proporción se mantiene similar a las comunitarias¹¹⁹. Las peritonitis terciarias suelen estar causadas por patógenos multirre-

sistentes entre los que se encuentra *Enterococcus* spp. y SARM. Presentan una elevada mortalidad que se ve influenciada tanto por el retraso en la cirugía como por recibir tratamiento antibiótico empírico inadecuado, bien sea en la selección, momento de prescripción, dosificación o en la duración del mismo¹²⁰⁻¹²².

Los factores de riesgo que se han descrito asociados al aislamiento de *Enterococcus* spp. son: shock en pacientes que recibieron previamente cefalosporinas, inmunodepresión, portadores de prótesis valvulares cardíacas, infección recurrente intraabdominal, larga estancia hospitalaria, APACHE II mayor que 15, infección nosocomial y determinadas localizaciones especialmente el foco colónico¹²³⁻¹²⁶. Algunos autores han encontrado mayores complicaciones y mortalidad en peritonitis postquirúrgicas en las que se ha aislado *Enterococcus* spp.^{123,124}.

Recomendaciones para el tratamiento de las infecciones intraabdominales por CGP

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 mortalidad¹²⁷. No se ha demostrado la superioridad de ninguna pauta antibiótica sobre otra¹²⁸. No se considerará necesaria la cobertura antibiótica específica de *Enterococcus* spp. en peritonitis comunitarias (A-I)¹²⁹, 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 con riesgo de aparición de *Enterococcus* spp. como primera elección el panel recomienda el empleo de piperacilina-tazobactam o imipenem (B-II)^{115,116} o la combinación de cefepime más metronidazol y ampicilina (C-III)^{129,130}. 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 o como 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)^{129,130} aunque debe ajustarse el tratamiento antibiótico según la sensibilidad (A-I).

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

Tratamiento de las infecciones urinarias causadas por CGP

Alrededor del 8% de nuestros pacientes presentan una infección urinaria adquirida en UCI, siendo más frecuentes en mujeres y en enfermos médicos¹³¹. Datos del EN-VIN muestran que las infecciones urinarias suponen entre el 20 y 25% de las infecciones adquiridas en UCI, con una densidad de incidencia de 5 a 7 episodios por 1.000 días de sondaje vesical y confirman al foco urinario como res-

ponsable de alrededor del 15% de las bacteriemias secundarias².

La etiología por CGP en las infecciones urinarias adquiridas en UCI suponen entre el 20 y el 25% del total de aislamientos^{131,132} principalmente por *E. faecalis*⁹⁸, y en menor medida SARM y *Staphylococcus* coagulasa negativo¹³³. Las infecciones urinarias solamente suponen el 6,2% del total de infecciones causadas por SARM⁵¹. Son infecciones tardías que se presentan en enfermos de larga estancia, y en un importante porcentaje se asocian a bacteriemia¹³⁴. El papel del *Staphylococcus* coagulasa negativo como patógeno urinario está por aclarar. Se deben considerar factores de riesgo para desarrollar infecciones urinarias por CGP multiresistentes las infecciones nosocomiales, las adquiridas en pacientes sometidos a manipulación urológica reciente y cuando el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo.

Recomendaciones para el tratamiento de las infecciones urinarias por CGP

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 se deberá utilizar betalactámicos con actividad frente a *E. faecalis* (A-I). En infecciones adquiridas en UCI o tras manipulación instrumental o quirúrgica de la vía urinaria se debe plantear la asociación de vancomicina o linezolid en caso de presencia de CGP en racimos, en las UCI en que exista endemia de SARM (A-III).

Tiempo de tratamiento: siete días y/o hasta 48 horas después de la defervescencia de los síntomas y signos de sepsis debiendo conllevar la negativización de los cultivos. Si tras este tiempo de tratamiento no se aprecia mejora se debe reevaluar al paciente (A-III).

Tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central por CGP en el paciente crítico adulto

En este apartado consideraremos las infecciones del sistema nervioso central (ISCN) que incluyen las meningitis bacterianas (MB) graves adquiridas en la comunidad, las nosocomiales, las cerebritis, los abscesos cerebrales y las ventriculitis. Los patógenos más frecuentemente aislados en la meningitis comunitaria son *S. pneumoniae* (39%), *Neisseria meningitidis* (15,6%) y *S. aureus* (6,2%)¹³⁵. La mortalidad en las distintas series varía entre el 20 y 30%¹³⁶. 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 *S. aureus*, *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Enterococcus* spp. y en menor porcentaje los BGN.

Los abscesos cerebrales son polimicrobianos en alrededor del 45% de los casos. Los agentes causales más fre-

cuentes son *Streptococcus* spp., tanto aerobios como anaerobios, y bacterias anaerobias estrictas formando parte de infecciones polimicrobianas. En los abscesos cerebrales postraumáticos, el microorganismo más frecuente es el *S. aureus*. Este microorganismo (poco frecuente como causa de meningitis comunitaria) es un patógeno frecuente en las meningitis de adquisición nosocomial y en las ventriculitis^{135,137}.

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 8, mientras que en la tabla 4 se han especificado las dosis de los antibióticos a emplear en las infecciones del sistema nervioso central.

Infecciones del sistema nervioso central causadas por *Streptococcus pneumoniae*

1. Tratamiento empírico (tinción de Gram y/o antígeno positivo en LCR). Para el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana de la comunidad en que se debe cubrir *S. pneumoniae*, hay un amplio consenso de que el tratamiento de elección es la combinación de cefotaxima y vancomicina (A-III)^{138,139}. 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^{140,141}.

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 de la dexametasona sobre los niveles en LCR del antibiótico¹⁴². Otras guías recomiendan como alternativa moxifloxacino o gatifloxacino^{138,139}, 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 central¹⁴³.

2. Tratamiento dirigido de infección por *S. pneumoniae*. La pauta antibiótica dependerá de la información que proporciona el antibiograma. Para neumococo sensibles a penicilina (CMI $\leq 0,1$ mg/l) una opción válida es penicilina G sódica (A-III). Aunque es una pauta recomendada en las guías^{138,139}, 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^{135,144,145}.

Tabla 8. Recomendaciones para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central

Infección	Primera elección	G. Rec	Referencia	Alternativa	G. Rec	Referencia
Infecciones del sistema nervioso central						
TE <i>Streptococcus pneumoniae</i> Tinción de gram y/o antígeno positivo en LCR	Cefotaxima + vancomicina	A-III	138,139	Alternativa y alergia a betalactámicos: vancomicina + rifampicina	B-III	138,142
TD <i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensible a penicilina (CMI < 0,1 mg/l) Resistente a penicilina (CMI ≥ 0,1 mg/l)	Penicilina G sódica o ampicilina	A-III	138,139	Cefotaxima o ceftriaxona	A-III	138,139
Cefotaxima CMI < 0,5 mg/l	Cefotaxima (300 mg/kg/día) o ceftriaxona (70 mg/kg/día máximo 4 g/día)	A-III	135,144, 145	Meropenem B-II		150
Cefotaxima CMI = 0,5 mg/l	Cefotaxima (400 mg/kg/día, máximo 24 g/día)	A-III	139,146, 147	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	A-III				
Cefotaxima CMI ≥ 2 mg/l	Cefotaxima (400 mg/kg/día) + vancomicina para alcanzar niveles séricos de 25-30 mg/l ^a ± rifampicina	C-III		Linezolid (± ceftriaxona)	B-III	148,149, 153
TD <i>S. aureus</i> y coagulasa negativa Sensible a meticilina	Cloxacilina	A-III	138,139	Meropenem B-III Alergia a betalactámicos: vancomicina o linezolid	C-III	150
Resistente a meticilina	Vancomicina	A-III	138,147	Linezolid o vancomicina + rifampicina C-III	B-III	152,156, 157
TD <i>Enterococcus</i> spp. Sensible a ampicilina Resistente a ampicilina	Ampicilina + aminoglucósido Vancomicina + aminoglucósido	A-III A-III	159 138,159	Meropenem + aminoglucósido Asociada a drenaje: vancomicina intraventricular	C-III C-III	158 147
Resistencia a vancomicina	Linezolid	A-III	160,161			

^aSe refiere a niveles séricos valle.

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

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 8 se refleja 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)^{139,146,147}. La dosis de vancomicina deberá ajustarse para alcanzar Cmin plasmática de 25-30 mg/l siendo recomendable la administración en perfusión continua²⁵.

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 penicilina¹⁴⁸. 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 linezolid¹⁴⁹, lo que apunta a que esta combinación de antibióticos 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 clínico¹⁵⁰, pero en un modelo experimen-

tal de meningitis por *S. pneumoniae* resistente a penicilina, meropenem se mostró inferior a ceftriaxona más vancomicina¹⁵¹. 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 betalactámicos 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

En 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 8). Otra opción es meropenem (C-III) y para alérgicos a betalactámicos vancomicina o linezolid (A-III).

Para tratar las meningitis o ventriculitis por SARM, el tratamiento de 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 frente a linezolid en meningitis por SARM. Si la CMI es menor o igual que 0,5 mg/l puede em-

plearse 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 y 4 mg/l, la primera opción puede ser el empleo de vancomicina con rifampicina (C-III) o linezolid como alternativa, mientras que ésta será la única opción si la CMI es mayor o igual que 8 mg/l (C-III) lo que aún no se ha descrito en nuestro país^{72,75}. Linezolid se ha demostrado eficaz en casos comunicados de tratamiento de meningitis o ventriculitis por SARM^{152,153}, pero aún no hay evidencia para recomendarlo como de primera línea. No se recomienda el empleo de teicoplanina en ISNC debido a la mala difusión al LCR (tabla 2).

La administración intraventricular de vancomicina se reserva para los casos de ventriculitis asociada a drenaje con mala evolución clínica¹⁴⁷ especialmente si no es posible sustituir dicho drenaje, medida que debe realizarse siempre que se pueda¹⁵⁴. Además, este panel recomienda la adición intraventricular de vancomicina en caso de SARM con CMI de vancomicina mayor o igual que 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 vancomicina¹⁵⁵.

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)^{156,157}. Debe considerarse la adición de rifampicina en los casos de mala evolución clínica. Se recomienda 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 graves¹⁵⁸. En las cepas sensibles a ampicilina, el panel recomienda el tratamiento con ampicilina y un aminoglucósido (gentamicina o estreptomina) (A-III)¹⁵⁹. Meropenem con gentamicina es una opción válida en estos casos (C-III)¹⁵⁸. Para los aislamientos, resistentes a ampicilina, el tratamiento de elección es vancomicina asociada a gentamicina o estreptomina (A-III)^{138,159}. 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^{160,161}. La duración del tratamiento debe ser entre 2 y 3 semanas (A-III).

Tratamiento de la endocarditis causada por CGP en el paciente crítico

Se define endocarditis infecciosa (EI) como la infección que produce vegetaciones en el endocardio (válvula, de-

fecto septal o endocardio mural). La infección de los *shunts* arteriovenosos o de una coartación de aorta debe denominarse endarteritis, aunque tanto el síndrome clínico, como su manejo son similares a lo que se discute para la EI. Las EI se clasifican en: endocarditis sobre válvula natural, EI en adictos a drogas parenterales y endocarditis sobre válvula protésica. La información más esencial es sin duda la etiología, por lo que las recomendaciones terapéuticas (tabla 9) se basan en el conocimiento del microorganismo y su antibiograma. Las manifestaciones clínicas de la EI pueden ser muy variables, por ello se precisa una estrategia diagnóstica sensible y específica. En la actualidad se utilizan los criterios de Duke que clasifican las EI en 3 categorías: definitivas, posibles y probables^{162,163}.

En un hospital general de gran dimensión se detectan unas 50 endocarditis al año, por lo que es difícil que un solo profesional tenga suficiente experiencia personal y es muy recomendable contar, siempre que sea posible, con la colaboración de expertos¹⁶⁴. Aunque sólo un 5% de las EI requerirán ingreso en la UCI, es esencial su reconocimiento precoz y realizar un ecocardiograma transesofágico entre otras situaciones en bacteriemias persistentes causadas *S. aureus*, *S. epidermidis*, enterococo y *Streptococcus viridans* incluso cuando haya un origen documentado¹⁶³.

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^{164,165}.

Recomendaciones de tratamiento de infecciones de endocarditis por CGP

La EI precisa de un tratamiento prolongado, por ello es extremadamente importante filiarla etiológicamente. En pacientes con hemocultivos negativos debido a que ya recibían antimicrobianos cuando aquellos se obtuvieron, la actitud recomendada, si la situación clínica lo permite, es suspender el tratamiento y repetir los hemocultivos a las 48-72 horas. Las dosis de los antibióticos que se deben emplear, se reflejan en la tabla 4.

En el caso de un paciente en situación tan crítica que no es 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)¹⁶³.

En la tabla 9 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 clínico, y puede 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

Tabla 9. Recomendaciones para el tratamiento de la endocarditis infecciosa

Endocarditis	Válvula natural	G. Rec	Válvula protésica	G. Rec	Referencia
<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 A-II	166-168
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	171,172
CMI penicilina ≥ 0,1 mg/l	Altas dosis de penicilina o cefalosporina 3.ª generación si no hay meningitis Si hay meningitis: cefotaxima 4 semanas	B-III	Altas dosis de penicilina o cefalosporina 3.ª generación si no hay meningitis Si hay meningitis: cefotaxima 6 semanas	B-III	170,173
CMI cefotaxima CMI ≥ 2 mg/l	Vancomicina 4 semanas + rifampicina 6 semanas	C-III	Vancomicina 6 semanas + rifampicina 6 semanas	C-III	
Estafilococo sensible a meticilina					
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	174-177
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	178-180
Estafilococos resistentes a meticilina					
	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	165,181,183 182 184,185
Enterococos					
Sensible a ampicilina y aminoglucósidos	Ampicilina + gentamicina (3 dosis) o estreptomicina 4-6 semanas o ampicilina + ceftriaxona si hay riesgo de nefrotoxicidad 4-6 semanas	A-I B-III	Ampicilina + gentamicina (3 dosis) (o estreptomi- cina si resistencia a gentamicina) 4-6 semanas o ampicilina + ceftriaxona si hay riesgo de nefrotoxicidad 6 semanas	A-I B-III	186,187 188
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 ampicilina y aminoglucósidos	Linezolid ≥ 8 semanas o ampicilina + ceftriaxona o imipenem ≥ 8 semanas	B-III B-III	Linezolid ≥ 8 semanas o ampicilina + ceftriaxona o imipenem ≥ 8 semanas	B-III B-III	189,190

Las dosis recomendadas se expresan en la tabla 4. G. Rec: grado de recomendación; CMI: concentración mínima inhibitoria.

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)¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Igualmente, la resistencia a penicilina de neumococo es un problema creciente¹⁶⁹, lo que condiciona a adoptar pautas con dosis elevadas de betalactámicos (B-III) o vancomicina con rifampicina (C-III)¹⁷⁰⁻¹⁷³.

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 parenteral¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ de la población general con endocarditis¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Las posibilidades de tratamiento de endocarditis por SARM son varias^{165,181-185}, como se refleja en la tabla 9.

Los aminoglucósidos (básicamente gentamicina) deberán administrarse en dosis única diaria para el trata-

miento de EI causada por *S. viridans*, pero para el tratamiento de EI por *Staphylococcus* spp. o *Enterococcus* spp. es preferible un intervalo más reducido (3 dosis diarias) administradas lo más próximo posible a vancomicina o cloxacilina para potenciar el efecto sinérgico¹⁶³.

En lo que respecta a los enterococos, cuando sean sensibles a ampicilina y aminoglucósidos, éste será el tratamiento de elección (A-I)^{186,187} o ampicilina con ceftriaxona si hay resistencia o riesgo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos (B-III)¹⁸⁸. 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 betalactámicos, debiendo administrar combinaciones con glucopéptidos (B-III) o linezolid (B-III)^{189,190}. Afortunadamente la resistencia a vancomicina es rara, aunque se han descrito brotes en UCI¹⁹¹.

Es esencial recordar que la EI puede precisar tratamiento quirúrgico emergente o precoz, por tanto se recomienda notificar a los cirujanos cardiovasculares el diagnóstico de cada nuevo caso, incluso aunque no tenga aún

indicación quirúrgica. Existen recomendaciones recientes sobre las indicaciones de cirugía tanto urgente como electiva en la endocarditis¹⁹². La cirugía no debe retrasarse innecesariamente, ya que esto afectará negativamente al pronóstico del paciente.

Infecciones de partes blandas causadas por CGP

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 espacios¹⁹³. 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 poli-microbianas, sobre todo aquellas postquirúrgicas abdominales, por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones de tratamiento empírico dirigidas exclusivamente a CGP¹⁹⁴. Por otro lado, cualquiera de los patógenos que produce infecciones banales o infrecuentes en pacientes críticos (pie diabético, úlceras varicosas, etc.) puede ser agente causal de infecciones profundas y graves (infecciones necrosantes) por lo que el conocimiento de la etiología no presupone la extensión de la infección, que debe guiarse por criterios clínicos y quirúrgicos, ya que la parte fundamental del tratamiento es la revisión quirúrgica de la profundidad de la lesión, y en ningún caso puede abordarse el tratamiento antibiótico de forma exclusiva^{194,195}.

Por las razones antedichas en estas guías, y referido a IPB se proponen recomendaciones útiles para cuando se conoce la etiología de microorganismos grampositivos, sin excluir que deba añadirse otros tratamientos antibióticos que cubran otros posibles agentes. De hecho, las guías referidas a tratamiento de estas infecciones, suelen incluir un gran número de alternativas terapéuticas¹⁹⁵.

Recomendaciones para el tratamiento de infecciones por partes blandas causadas por CGP

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^{51,102}. Por el contrario, existe un número considerable de estudios aleatorizados en los que no se aporta 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 (oxacilina, vancomicina, ceftriaxona, piperacilina-tazobactam, etc). De estos ensayos, algunos son multicéntricos, incluyen un número elevado de pacientes y estudian la eficacia clínica en el tratamiento de infecciones quirúrgicas superficiales o de partes blandas, como ertapenem¹⁹⁶, quinupristina-dalfopristina¹⁹⁷, teicoplanina¹⁹⁸, linezolid¹⁹⁹, daptomicina²⁰⁰ o tigeciclina³³. Otros ensayos de menor nivel de evidencia han estudiado meropenem²⁰¹, levofloxacino²⁰², cefazolina con probenecid²⁰³, telavancina³⁶ o dalbavancina³⁵.

Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*

Para el tratamiento de IPB por SARM se recomienda cloxacilina (A-I)^{199,200}, siendo alternativas válidas cefazolina o amoxicilina-clavulánico (A-II)¹⁹⁷, debiendo emplear glucopéptidos o linezolid en caso de alergia a betalactámicos.

En un reciente ensayo clínico²⁰⁴ que compara el empleo de linezolid con vancomicina en infecciones de piel y partes blandas, se demuestra la superioridad de linezolid en el tratamiento de abscesos (pero no en celulitis o infecciones de herida quirúrgica) al tratar infecciones por SARM. No hubo diferencias en el tratamiento de otros patógenos. Los mismos autores habían publicado el año anterior²⁰⁵ un subanálisis de los pacientes con infecciones de herida quirúrgica. Solamente hubo diferencias significativas en la mejor erradicación microbiológica en los pacientes que habían recibido linezolid cuando la etiología era SARM.

En otro estudio en el que se comparó linezolid frente a teicoplanina¹⁰³ en el tratamiento de infecciones por CGP no se encontraron diferencias en la eficacia clínica al tratar IPB, aunque el número de pacientes con infecciones por SARM era sorprendentemente bajo. Por otro lado, se ha constatado la necesidad de administrar dosis de teicoplanina de 6 mg/kg/día¹⁹⁸ en vez de dosis menores para tratar infecciones IPB. En vista de estos estudios, 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).

Infecciones causadas por *Enterococcus spp.* y *Streptococcus spp.*

Tampoco hay ensayos específicos sobre el tratamiento de IPB causadas por enterococos, por lo que las recomendaciones deben seguir el mismo criterio que el utilizado para infecciones enterocócicas de otras localizaciones, sean sensibles a ampicilina (A-II) o resistentes, empleando glucopéptidos o linezolid (B-III)^{98,111,206}.

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)^{207,208}. Otras alternativas como glucopéptidos o linezolid con clindamicina tienen menor grado de evidencia (C-III), aunque en teoría 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 en dos ensayos clínicos^{209,210} mayor eficacia clínica de clindamicina. Se debe combinar con penicilina por la posibilidad de resistencia a clindamicina²¹¹.

Agradecimientos

El panel de expertos, quiere agradecer a Pfizer por facilitar y patrocinar el proceso de elaboración de estas recomendaciones. Igualmente, agradecemos al Dr. Miguel Ángel de la Cal por la orientación en la categorización de la evidencia científica y al Dr. Jordi Rello por la revisión crítica del manuscrito.

Declaración de 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 confe-

rencias 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 conferencias 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 Martínez M, Olaechea Astigarraga P, Insausti Ordeñana J, Bermejo Fraile B, Cerdá Cerdá E y Grupo de estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe del año 2002. *Med Intensiva*. 2005;29:1-12.
- 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.
- Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20 Suppl 3:21-35.
- Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2001;32:851-4.
- Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1993;270:2093-5.
- 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, Munoz 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.
- Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:971-5.
- Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda-Molina R, Tobin C, et al. Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:333-40.
- Sun HK, Ong CT, Umer A, Harper D, Troy S, Nightingale CH, et al. Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1629-32.
- Schentag JJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic surrogate markers: studies with fluoroquinolones in patients. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56 Suppl 3:S21-4.
- Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:925-42.
- Kiem S, Schentag JJ. Relationship of minimal inhibitory concentration and bactericidal activity to efficacy of antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27:51-67.
- Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57 Suppl 2:S4-9.
- Schentag JJ. Antimicrobial management strategies for Gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2001;29 Suppl 4:100-7.
- Andes DR, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3484-9.
- Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1159-66.
- Andes DR, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect Dis Clin North Am*. 1999;13:595-618.
- Lu CH, Huang CR, Chang WN, Chang CJ, Cheng BC, Lee PY, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104:352-8.
- 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.
- Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:936-7.
- Grau S, Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Marin-Casino M, Álvarez-Lerma F. Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:440-1.
- Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai LJ, Wu KD, Hwang JJ, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis*. 2006;42:66-72.
- Stockley's Drug Interactions. En: Baxter K, editor. London: Pharmaceutical Press; 2006.
- Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:240-5.
- Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. The S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-65.
- Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis*. 2005;191:2149-52.
- 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.
- Wilcox MH. Efficacy of tigecycline in complicated skin and skin structure infections and complicated intra-abdominal infections. *J Chemother*. 2005;17 Suppl 1:23-9.
- 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.
- Stryjowski 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.
- Raad I, Darouiche R, Vázquez 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.
- Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4210-9.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867-903.
- Álvarez-Lerma F. Neumonía relacionada con la ventilación mecánica. En: Álvarez Lerma F, editor. Estudio de vigilancia de Infección nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Madrid: Jarpyo Editores S.A.; 2002. p. 53-72.
- Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005;33:2184-93.
- Luna CM, Vujacic P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;111:676-85.
- Álvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*. 1996;22:387-94.
- Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002;122:262-8.

45. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:608-13.
46. 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.
47. Álvarez-Lerma F, Insausti-Ordenana J, Jorda-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.
48. 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.
49. West M, Boulanger BR, Fogarty C, Tennenberg A, Wiesinger B, Cross 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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 3 Pt 1:753-62.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Shorr AF, Susla GB, Kollef MH. Quinolones for treatment of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 Suppl 2:S115-22.
59. 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 Suppl 2: S123-9.
60. Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarc'h 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.
61. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:92-5.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1475-80.
68. 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.
69. Gemmell CG, Edwards DI, Fraiese 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.
70. Álvarez-Lerma F, Grau S, Gracia-Arnillas MP. Gram-positive cocci infections in intensive care: guide to antibacterial selection. *Drugs*. 2006;66: 751-68.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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. Abstract C2-290. Washington; 2005.
75. 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: 32-7.
76. 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.
77. Bodi M, Rodríguez A, Sole-Violan J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1709-16.
78. 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.
79. 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.
80. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax*. 2001;56 Suppl 4:IV1-64.
81. 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.
82. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1837-42.
83. 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.
84. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortvist 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.
85. 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.
86. Waterer GW. Optimal antibiotic treatment in severe pneumococcal pneumonia-time for real answers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:691-2.
87. Oteo J, Campos J, Cruchaga S, Baquero F, 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.
88. 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, core-sensitivity, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1965-72.

89. 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 (Revista electrónica)*. 2005. Consultada 1 de junio de 2006. Disponible en: <http://ccforum.com/content/10/1/R8>
90. 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.
91. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, Ortvist 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.
92. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis*. 2006;42:224-33.
93. Lujan 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.
94. 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.
95. 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 Suppl 2:i59-66.
96. Mandell LA, File TM Jr. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;37:761-3.
97. 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.
98. Olaechea P, Álvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, Cerdá E, Arenzana A, et al y 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Herrmann M, Peters G. Catheter-associated infections caused by coagulase-negative staphylococci: clinical and biological aspects. En: Seifert H, Jansen B, Farr BM, editors. *Catheter-related infections*. New York: Marcel Dekker; 1997:79-109.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas E, Lari AR. Rifampicin as an adjunct to vancomycin therapy in MRSA septicemia in burns. *Burns*. 1999;25:640-4.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med*. 2000;342:710-21.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1513-9.
118. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intra-abdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1996;23:486-94.
119. Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, Lepape A, Pierre MJ, Vouillot C, et al. Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections. *Ann Surg*. 2004;239:409-16.
120. Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, Piccioni E, Sgadari A, Gui D, et al. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients. *Arch Surg*. 1996;131:641-5.
121. Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C. Risk factors associated with intra-abdominal infections: a prospective multicenter study. Peritonitis Study Group. *Langenbecks Arch Surg*. 1999;384:24-32.
122. Schoeffel U, Jacobs E, Ruf G, Mierswa F, von Specht BU, Farthmann EH. Intraperitoneal micro-organisms and the severity of peritonitis. *Eur J Surg*. 1995;161:501-8.
123. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 2002;89:361-7.
124. Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen JM, Rotstein OD, et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery*. 1995;118:716-21.
125. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs*. 2005;65:1611-20.
126. Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:73-7.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberan J, et al. [Guidelines for the empirical antibiotic treatment of intra-abdominal infections.]. *Rev Esp Quimioter*. 2005;18:179-86.
131. 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>
132. Olaechea P, Álvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, Cerdá E, Raya A, et al y 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:(Espec Congr):108.
133. 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 Suppl 2:i67-74.
134. 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.

135. Flores-Cordero JM, Amaya-Villar R, Rincon-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.
136. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Cavinness VS Jr, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993;328:21-8.
137. Pintado V, Meseguer MA, Fortun 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.
138. 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.
139. van de BD, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006;354:44-53.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy.* 2001;47 Suppl 3:9-14.
144. Laguna DE, Salgado MR, Calabrese SS, Murillas AJ, Martin AE, Moya Mir MS. [Acute bacterial meningitis in adults: a clinical and developmental analysis of 100 cases]. *An Med Interna.* 1996;13:520-6.
145. Elvira J, García DR, Chamorro J, López SA, Tinoco I, Rodríguez Leal MC, et al. [A prospective study of meningitis diagnosed in a 3rd-level hospital during a 1-year period]. *Rev Clin Esp.* 1999;199:576-82.
146. 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.
147. Lewin JJ, Lapointe M, Ziaia WC. Central nervous system infections in the critically ill. *Journal of Pharmacy Pract.* 2005; 18:25-41.
148. 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.
149. 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.
150. 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 Suppl A:85-97.
151. 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.
152. 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.
153. Rupprecht TA, Pfister HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol.* 2005;12:536-42.
154. 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. Neurosurgery.* 1997;41:1073-9.
155. 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.
156. 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.
157. Lalueza Broto MP, López MR, Domínguez CL, Garnacho DV. [Treatment of multiresistant *Staphylococcus epidermidis* meningitis with linezolid]. *Med Clin (Barc).* 2004;122:238-9.
158. 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.
159. Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis.* 2001;33:210-9.
160. 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.
161. 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.
162. Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-8.
163. 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 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.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. Francioli P, Ruch W, Stamboulia 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.
168. 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.
169. Martínez E, Miro JM, Almirante B, Aguado JM, Fernández-Viladrich 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. Siegel M, Timpone J. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* endocarditis: a case report and review. *Clin Infect Dis.* 2001;32:972-4.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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. Grupo de Estudio de Enfermedades Infecciosas de la Provincia de Cádiz. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13:559-64.
178. Chambers HF. Short-course combination and oral therapies of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993;7:69-80.
179. Ribera E, Gómez-Jiménez J, Cortes 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.
180. 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.
181. 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.

182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1984-7.
187. Olaison L, Schädewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis*. 2002;34: 159-66.
188. Gavalda J, Miró JM, Torres C, de la Torre-Cisneros J, Muñoz P, Peña C, Aguado JM, 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.
189. 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.
190. Patel R, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM. Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45: 621-3.
191. Macia MD, Juan C, Oliver A, Hidalgo O, Pérez JL. [Molecular characterization of a glycopeptide-resistant *Enterococcus faecalis* outbreak in an intensive care unit]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:460-3.
192. Olaison L, Pettersson G. Current best practices and guidelines. Indications for surgical intervention in infective endocarditis. *Cardiol Clin*. 2003;21:235-51.
193. 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.
194. DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53 Suppl 2:ii37-50.
195. 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.
196. 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.
197. 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. *Synergicid Skin and Skin Structure Infection Group*. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:263-73.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. Grayson ML, McDonald M, Gibson K, Athan E, Munchhof 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.
204. 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.
205. 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.
206. Fung HB, Chang JY, Kuczynski S. A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Drugs*. 2003;63:1459-80.
207. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med*. 1996;334:240-5.
208. Stevens DL. Dilemmas in the treatment of invasive *Streptococcus pyogenes* infections. *Clin Infect Dis*. 2003;37:341-3.
209. 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.
210. Mulla ZD, Leaverton PE, Wiersma ST. Invasive group A streptococcal infections in Florida. *South Med J*. 2003;96: 968-73.
211. Walsh SR, Ferraro MJ, Durand ML. Clindamycin-resistant *Streptococcus pyogenes*: report of a case. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;49:223-5.
212. Thummel KE, Shen DD, Isoherranen N, Smith HE. Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. En: Brunton LL, editor. Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics. New York: The McGraw-Hill Companies; 2006. p. 1787-888.
213. Kucers A, Crowe SM, Grayson ML, Hoy JF, editors. The use of antibiotics. Oxford: Butterworth Heinemann; 1997.
214. Amsden GW. Tables of antimicrobial agent pharmacology. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2005 p. 635-700.
215. Schievink H, Mattie H, Thomeer RT, Van Strijen E. The passage of cloxacillin into cerebrospinal fluid in the absence of meningitis. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;36:57-60.
216. Allington DR, Rivey MP. Quinupristin/dalfopristin: a Therapeutic Review. *Clin Ther*. 2001;23:23-44.
217. Moellering RC. Linezolid: The first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med*. 2003;138:135-42.
218. Saralaya D, Peckham DG, Hulme B, Tobin CM, Denton M, Conway S, et al. Serum and sputum concentrations following the oral administration of linezolid in adult patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:325-8.
219. Bain KT, Wittbrodt ET. Linezolid for the treatment of resistant gram-positive cocci. *Ann Pharmacother*. 2001;35:566-75.
220. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet*. 2001;358: 1975-82.
221. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Koller M. Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3964-6.
222. Barlett JG. Barlett Book of Infectious Disease Therapy. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
223. Clinical Pharmacokinetics. En: Holdford N, editor. Drug Data Handbook. Auckland: Adis; 1998.
224. Drobnic L, Grau S, Álvarez-Lerma F, Bory F, Garcés JM, Gil MJ, et al, editores. Manual de Terapéutica Antimicrobiana. Barcelona: IMAS; 2003.
225. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, Golper TA, Morrison G, Singer I, et al. Drug prescribing in renal failure. Philadelphia: American College of Physicians; 1999.
226. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2775-80.
227. Drug Facts and Comparisons. En: Reilly CH, editor. St Louis: Facts and Comparisons; 2006.
228. Hautekeete ML. Hepatotoxicity of antibiotics. *Acta Gastroenterol Belg*. 1995;58:290-6.
229. Grau S, Álvarez-Lerma F, Marín M, Gimeno JL. Problemática y soluciones actuales en el tratamiento de las infecciones por microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19:393-8.
230. Papadopoulos F, Efremidis S, Karyda S, Badouraki M, Karatza E, Pante-liadis C, et al. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr*. 1999;88:1352-5.
231. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: Summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2723-6.