

Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Despoina Koulenti^a, Pavlos Myrianthefs^a, George Dimopoulos^b y George Baltopoulos^a

^aAthens University School of Nursing ICU. KAT General Hospital. Atenas. Grecia.

^bMedical School ICU. University of Athens. ATTIKO University Hospital. Atenas. Grecia.

El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es una causa frecuente de neumonía nosocomial, y su incidencia está en claro aumento. Es el segundo patógeno aislado en los pacientes que fallecen con neumonía nosocomial. Las unidades de alto riesgo de colonización por SARM y las unidades de cuidados intensivos (UCI) son las más afectadas. Múltiples factores de riesgo están relacionados con la transmisión del SARM, como la presión de colonización y la gravedad de la enfermedad de base en el momento del ingreso en UCI. Por otra parte, los factores que predisponen la infección por SARM incluyen ventilación mecánica (MV) prolongada o la administración de antibióticos previos. El control de expansión del SARM sigue siendo un gran desafío. Los programas de identificación junto con precauciones en el contacto con pacientes colonizados por SARM y un uso adecuado de los antimicrobianos son los factores más importantes para un control exitoso. Un tratamiento inicial temprano y adecuado es crucial para optimizar los resultados en los pacientes con esta enfermedad. Hasta ahora, la terapia estándar ha sido con glucopéptidos, pero, a pesar de su actividad *in vitro*, la mortalidad en los pacientes tratados con este tratamiento es alta, y la principal causa es que los glucopéptidos no penetran bien en los pulmones. El tratamiento con linezolid parece tener mejor resultado, pero es necesario realizar más ensayos clínicos. Como las opciones terapéuticas para neumonía por SARM son limitadas e inadecuadas, es imperativo desarrollar antibióticos más efectivos.

Palabras clave: Neumonía nosocomial. Neumonía asociada a ventilación mecánica. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. SARM.

Hospital acquired pneumonia caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is an increasingly common cause of hospital acquired

pneumonia (HAP) and the second most frequently isolated pathogen from patients who die from HAP. High-risk units for MRSA colonization such as intensive care (ICU's) are the most affected. Multiple risk factors for transmission of MRSA have been identified, including colonization pressure and severity of illness at ICU admission. On the other hand, the most important predisposing factor for MRSA infection is prolonged mechanical ventilation and/or previous antibiotic therapy. Controlling the spread of MRSA remains a major challenge for hospitals. Screening programs, together with contact precautions for cases with MRSA and judicious antimicrobial use are major factors for a successful control. Early appropriate initial therapy is of crucial importance and improves outcome. The standard therapy has been glycopeptides but, in spite of its *in vitro* activity, mortality in critically ill patients treated with glycopeptides has consistently been reported high, mainly due to their poor lung penetration. Linezolid shows better clinical cure and survival rates, but further studies are needed. As the treatment options for MRSA pneumonia are limited and inadequate, development of more effective drugs is mandatory.

Key words: Hospital acquired pneumonia. Ventilator-associated pneumonia. Methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. MRSA.

Introducción

Los estafilococos son bacterias aerobias grampositivas de configuración esférica que pertenecen a la familia *Staphylococcaceae* y que pueden aparecer microscópicamente en grupos similares a racimos de uvas¹. Son anaerobios facultativos catalasa positivos/oxidasa negativos que crecen mediante respiración aerobia o mediante fermentación¹. En 1884, Rosenbach describió dos tipos de colonias pigmentadas de estafilococos y propuso la nomenclatura idónea para éstas: *Staphylococcus aureus* (las amarillas) y *Staphylococcus albus* (las blancas) (actualmente denominadas *S. epidermidis*)¹. Aunque se han descrito más de 20 especies de *Staphylococcus*, sólo presentan una interacción significativa con el ser humano *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*¹. *S. aureus* forma colonias amarillentas de gran tamaño en medios enriquecidos, a menudo induce hemólisis en agar sangre y puede crecer con un rango de temperaturas de 15-45 °C, así como con concentraciones de NaCl de hasta el 15%¹.

Conflicto de intereses: ninguno de los autores incurre en conflictos de intereses.
Correspondencia: Dr. D. Koulenti.
University Intensive Care Unit. KAT General Hospital.
2, Nikis st. 14561 Kifisia, Atenas. Grecia.
Correo electrónico: deskogr@hotmail.com

Casi todas las cepas de *S. aureus* producen la enzima coagulasa¹.

S. aureus debe considerarse un patógeno potencial en todas las circunstancias. Expresa muchos factores potenciales de virulencia (tabla 1), da lugar a una gran diversidad de infecciones de carácter supurativo y de cuadros inducidos por toxinas en el ser humano, y representa una causa importante de infecciones adquiridas en los hospitales (nosocomiales)¹. Un desarrollo especialmente ominoso en la microbiología estafilocócica ha sido el gran incremento en la incidencia de cepas portadoras del gen *Panton-Valentine leucocidina*, que se han asociado a neumonía necrosante y a infecciones agresivas de los tejidos blandos².

S. aureus resistente a meticilina (SARM) fue descrito inicialmente en 1961 y, desde entonces, se ha convertido en una causa importante de infecciones nosocomiales en todo el mundo^{3,4}. Ha sido implicado en la neumonía, con cifras elevadas de morbilidad y mortalidad⁵. En un estudio prospectivo en el que se compararon cuadros de neumonía causados por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) con procesos neumónicos causados por SARM, más del 90% de los casos con neumonía por SARM tenía un origen nosocomial⁵. No obstante, a lo largo del último decenio se ha observado un incremento alarmante en la incidencia de infecciones causadas por SARM y adquiridas en el medio extrahospitalario⁶⁻⁹.

Epidemiología

La incidencia de las infecciones causadas por SARM en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) está creciendo a una velocidad alarmante, con los consiguientes incrementos asociados en la morbimortalidad, así como en el coste de la asistencia de estos pacientes¹⁰. La colonización causada por SARM puede ser transitoria o persistente, y puede afectar a una o múltiples localizaciones corporales¹¹. Además, los pacientes pueden presentar colonización por cepas múltiples de *S. aureus*, aunque siempre predomina una de ellas¹¹. Las distintas cepas presentan diferencias en cuanto a su capacidad de colonización, de invasión y de infección de zonas específicas¹¹. *Staphylococcus* se observa principalmente en la piel, las axilas, la zona perineal y la parte

anterior de las fosas nasales. Como señalaron Haddaddin et al¹¹, las tasas del estado de portador oscilan entre el 11 y el 32% en los adultos sanos, y son del 25% en el personal hospitalario. La frecuencia de colonización varía con la edad, con las enfermedades subyacentes y con la ocupación laboral. Se han observado tasas muy aumentadas de estado de portador estafilocócico¹² en grupos específicos de pacientes. Presentan tasas elevadas de estado de portador los drogadictos mediante inyección, los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina, las personas con enfermedades dermatológicas y los pacientes con enfermedades crónicas en las que son necesarios los catéteres permanentes¹¹.

Los factores de riesgo para la colonización/infección nosocomial por SARM están relacionados con el uso de dispositivos o aparatos de tipo médico (que dan lugar al desarrollo de colonización), con la colonización temporal de las manos de los trabajadores sanitarios, con las enfermedades que puedan presentar los pacientes, con las alteraciones de la función inmunitaria y con la edad avanzada (tabla 2)¹³. En los brotes epidémicos que han tenido lugar en los hospitales, el cociente entre pacientes infectados por SARM y pacientes colonizados ha llegado a ser del 40%. De manera específica, los factores de riesgo para la neumonía por SARM en los pacientes hospitalizados en la UCI y tratados mediante ventilación mecánica son la administración de esteroides (riesgo relativo [RR] = 3,4), la ventilación mecánica > 6 días (RR = 2,0), los antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (RR = 2,7), la edad > 25 años (RR = 1,5) y el tratamiento previo con antibióticos¹⁴.

En el estudio EPIC, *S. aureus* fue identificado como el patógeno más frecuente entre los pacientes con neumonía nosocomial (NN) hospitalizados en la UCI¹⁵. Pujol et al¹⁶ observaron que el 14% de todos los pacientes ingresados en la UCI y tratados mediante ventilación mecánica presentaba SARM en su tracto respiratorio y que el 19% de ellos (el 2,7% global) desarrolló neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) causada por SARM. Además, Ibrahim et al¹⁷ señalaron que desarrollaba NAV el 11,5% de los pacientes hospitalizados en la UCI y tratados mediante ventilación mecánica, y que en el 19% de estos casos la NAV se debía a SARM.

TABLA 1. Factores de virulencia potenciales de *S. aureus*¹

1. Proteínas de superficie que facilitan la colonización de los tejidos del huésped
2. Invasinas que facilitan la diseminación bacteriana en los tejidos (leucocidina, cinasas, hialuronidasa)
3. Factores de superficie que inhiben la fagocitosis (cápsula, proteína A)
4. Propiedades bioquímicas que potencian su supervivencia en los elementos celulares con capacidad de fagocitosis (carotenoides, producción de catalasa)
5. "Disfraces" inmunológicos (proteína A, coagulasa, factores de la coagulación)
6. Toxinas que lesionan la membrana y que alteran las membranas de las células eucariotas (hemolisinas, leucotoxina, leucocidina)
7. Exotoxinas que lesionan los tejidos del huésped o que provocan los síntomas de la enfermedad (SEA-G, TSST, ET)
8. Resistencia inherente y adquirida frente a los antibióticos

TABLA 2. Factores de riesgo para las infecciones nosocomiales causadas por SARM

1. Edad avanzada: > 60 años
2. Exposición a pacientes con colonización (nasal/cutánea) o infección por SARM
3. Factores correspondientes al huésped:
 - Antecedentes de hospitalización (en una UCI durante los 5 años previos)
 - Duración de la hospitalización (21 días o más)
 - Presencia y tamaño grande de lesiones/heridas cutáneas abiertas
 - Drogadicción por vía intravenosa
 - Antecedentes de cirugía durante los 5 últimos años
4. Patologías previas:
 - Diabetes mellitus tipo I
 - Pacientes con insuficiencia renal crónica y en hemodiálisis
5. Función inmunitaria:
 - Infección por VIH
 - Defectos en la función leucocitaria (cuantitativos, cualitativos o ambos)

Patogénesis y fisiopatología

Hay dos mecanismos básicos que son causantes de la resistencia de *S. aureus* frente a los antibióticos β -lactámicos. Uno de ellos es la producción de β -lactamasas, que destruyen estos fármacos, y el otro es una alteración de las enzimas de la membrana denominadas proteínas de unión a penicilina (PBP, *penicillin-binding proteins*)¹². *S. aureus* con un gen *mec A* produce PBP específicas o modificadas de afinidad baja, que son causantes principalmente de la resistencia frente a las penicilinas antiestafilocócicas, la denominada "resistencia frente a meticilina"¹². Todas las cepas de SARM producen una PBP específica (PBP2a o 2) que confiere una resistencia que va desde unas pocas células (resistencia heterogénea) hasta la mayor parte de las células de una población (resistencia homogénea)¹².

No se ha determinado la virulencia relativa de los SARM en comparación con la de los SASM. Aunque en un elevado número de estudios clínicos se ha demostrado la virulencia de las cepas SARM, se ha sugerido que muchas cepas no son fuertemente contagiosas y que tampoco poseen determinantes de virulencia¹². Sin embargo, en numerosos estudios realizados *in vitro* no se ha podido demostrar que el incremento de la resistencia a antibióticos se asocie a una disminución de la virulencia¹². Las cepas de SARM no han presentado diferencias con respecto a las cepas de SASM en lo relativo a la supervivencia en el interior de los leucocitos o a la destrucción por mecanismos fagocitarios en los estudios de mortalidad animal, ni tampoco en la producción de hemolisinas, enzimas o toxinas intracelulares¹². Por otra parte, se ha demostrado que el estado de portador nasal persistente de SARM en los pacientes atendidos de manera crónica en instalaciones sanitarias ha presentado una probabilidad significativamente mayor de causar infección estafilocócica grave, en comparación con el estado de portador de SASM, aunque esta asociación puede haberse debido a los factores subyacentes del huésped más que a las diferencias en la virulencia de los microorganismos¹².

La mayor parte de los casos de neumonía causada por *S. aureus* tiene un origen nosocomial¹⁸. Para que los microorganismos puedan causar NAV, deben acceder en primer lugar al tracto respiratorio inferior, que normalmente es estéril; en esta localización se pueden adherir a la mucosa, lo que da lugar a una infección sostenida¹². Los microorganismos alcanzan la mucosa del tracto respiratorio inferior a través de alguno de los mecanismos siguientes: *a*) por aspiración o fugas de secreciones cargadas de microorganismos alrededor del neumotaponamiento del tubo endotraqueal, bien directamente desde la orofaringe o bien secundariamente por reflujo del contenido gástrico hacia la orofaringe con desplazamiento posterior de éste hasta el tracto respiratorio inferior; *b*) por extensión directa de una infección contigua; *c*) por la inhalación de aire contaminado o de aerosoles médicos, o *d*) por el transporte de microorganismos por vía hematógena hasta el pulmón desde zonas alejadas de infección local, como ocurre con los catéteres vasculares o urinarios infectados o los cuadros de endocarditis con afectación del corazón derecho^{18,19}. De los mecanismos señalados, el más importante para la NAV causada por SARM es la aspiración de secreciones orofaríngeas colonizadas. La neumonía depende de los inoculos y de las defensas del huésped¹⁸. El

estómago, el intestino o ambos pueden desempeñar una función secundaria como reservorio de microorganismos nosocomiales; no obstante, el tracto digestivo no parece ser la zona inicial de colonización en la mayor parte de los casos¹⁸. El "biofilm" del tubo endotraqueal (TET) puede contribuir al sostenimiento de la colonización, lo que da lugar a un aumento en el riesgo de infección; no obstante, son necesarios nuevos estudios para determinar su función precisa en la facilitación de la infección y en su mantenimiento¹⁹.

Características clínicas y diagnóstico

La neumonía por *S. aureus* no presenta características clínicas distintivas que permitan diferenciarla de otras formas de neumonía nosocomial, y cursa con los síntomas más habituales; tos, fiebre y esputo purulento. No obstante, los pacientes con infección por SARM tienden a presentar una enfermedad más grave cuando se inicia el proceso, y el porcentaje de pacientes que desarrolla síndrome de dificultad respiratoria aguda es significativamente mayor en los cuadros de infección por SARM²⁰.

Las radiografías de tórax muestran un patrón bronconeumónico en la neumonía estafilocócica no embólica, que se observa tanto en el contexto nosocomial como en el contexto de una gripe previa. La consolidación lobar es relativamente infrecuente y se observa a menudo afectación multilobar (50%). Al contrario de lo que se suele opinar, la cavitación también es una complicación relativamente infrecuente (2%). El empiema representaba en épocas anteriores una complicación que afectaba al 8-30% de los pacientes, pero actualmente es menos frecuente²¹.

La aplicación de los abordajes diagnósticos en los pacientes con sospecha de NN o de NAV es imprescindible para confirmar el diagnóstico de infección, obtener las muestras adecuadas para cultivo, administrar de manera temprana el tratamiento antibiótico apropiado y eficaz, y excluir la presencia de otras zonas de infección^{22,23}.

Los criterios más utilizados para el diagnóstico de los cuadros de NN y NAV son la aparición de infiltrados pulmonares nuevos o progresivos en la radiografía de tórax, la fiebre, la leucocitosis, el esputo purulento y el deterioro de los índices de oxigenación^{22,23}. También se puede considerar un cuadro de traqueobronquitis nosocomial (TBN) en presencia de leucocitosis, esputo purulento y cultivos del esputo o de los aspirados traqueales positivos, en ausencia de nuevos hallazgos radiológicos en pacientes que presentan respiración espontánea o que necesitan ventilación mecánica^{24,25}.

En los pacientes que respiran espontáneamente, el diagnóstico de NN está fundamentado en criterios clínicos, junto con los datos de los cultivos del esputo. En estos pacientes no se suelen realizar técnicas diagnósticas de carácter invasivo, como la broncoscopia, de manera que la confirmación bacteriológica del diagnóstico es menos precisa.

En los pacientes que presentan la neumonía bajo ventilación mecánica (NAV, la mayor parte de los casos de NN), se han evaluado los criterios clásicos del diagnóstico clínico (aparición de nuevos infiltrados radiológicos, fiebre, leucocitosis, esputo purulento y deterioro de la oxigenación)

en distintas combinaciones con objeto de efectuar una comparación con los hallazgos de autopsia y con los cultivos cuantitativos determinados en muestras obtenidas mediante cepillado bronquial protegido (CBP) o mediante lavado broncoalveolar (LBA)²⁶⁻³⁰. La combinación de un nuevo infiltrado radiológico y de al menos un hallazgo clínico (fiebre, leucocitosis, esputo purulento) presenta una sensibilidad elevada para el diagnóstico de NAV, pero una especificidad baja. Sin embargo, la especificidad puede aumentar cuando se utilizan diversas combinaciones de hallazgos clínicos²⁶⁻³⁰.

El diagnóstico definitivo incluye el aislamiento del microorganismo en la sangre y/o en muestras respiratorias, además de la detección de los signos clínicos y radiológicos de la infección pulmonar, o bien del aislamiento del microorganismo en el líquido pleural de los pacientes cuya neumonía se complica con empiema²². La tinción de Gram demuestra la presencia de cocos grampositivos, y el microorganismo suele crecer en cultivo. Es difícil diferenciar la colonización de la enfermedad invasiva según los resultados del cultivo del esputo o de las secreciones traqueales. Esta cuestión es especialmente problemática en los pacientes tratados con antibióticos. El uso de un CBP con cultivo cuantitativo en la muestra obtenida de 10^3 unidades formadoras de colonias (ufc)/ml, o bien el cultivo en la muestra del LBA de 10^4 ufc/ml, puede indicar que el microorganismo detectado es el agente etiológico^{22,31,32}. Por otra parte, el hecho de no aislar un microorganismo en el cultivo de la muestra obtenida en el tracto respiratorio inferior, en ausencia de cambios recientes (72 h) en el régimen antibiótico, aunque no excluye el diagnóstico de neumonía, indica que debe sospecharse otro foco de infección^{31,32}.

La probabilidad de que la NAV debida a *S. aureus* presente resistencia a la meticilina es elevada si el paciente ha recibido previamente tratamiento antibiótico y si el inicio de la NAV tiene lugar en las fases avanzadas de la hospitalización^{14,33}. Los pacientes que reciben el tratamiento apropiado y que no muestran mejoría deben ser evaluados mediante tomografía computarizada del tórax para descartar un absceso pulmonar o un empiema²². Si se diagnostica empiema, es necesaria la colocación de un tubo de drenaje torácico.

Evolución y pronóstico

Los SARM son la segunda causa de muerte en los pacientes con NAV²². Se debate si la neumonía causada por SARM está relacionada con un deterioro más inmediato o con un pronóstico peor³⁴. Según la enfermedad subyacente, la mortalidad atribuible a la neumonía por SARM oscila entre el 14 y el 47%³⁴. La mortalidad atribuible a la NN ha sido significativamente menor en los pacientes tratados inicialmente con los antibióticos apropiados, en comparación con los pacientes que requieren un cambio de tratamiento (el 16,2 frente al 24,7%)³⁴. Los pacientes con infecciones causadas por SARM pueden presentar una estancia media (LOS, *length of stay*) de la hospitalización 4,5 días mayor que los pacientes con características similares e infección por SARM, a consecuencia de las complicaciones que acompañan a la infección por SARM³⁵. Chaix et al³⁶ observaron un incremento de 4 días en la estancia hospitalaria global, y de 8,5 días en la estancia en la UCI, en

los pacientes que sobrevivieron; estas cifras son inferiores a las obtenidas en algunos estudios previos. En un estudio reciente²⁰ se observó que los cuadros de NAV por SARM tratados con el régimen antibiótico apropiado desde el inicio no se asociaron significativamente a recidiva de la infección, a sobreinfección ni a aumento de la mortalidad a los 28 días, en comparación con los cuadros de NAV por SARM. En otro estudio³⁷, se observó que la colonización y la infección simultáneas por enterococos resistentes a vancomicina (ERV) eran frecuentes en los pacientes hospitalizados en una UCI médica, con afectación del 9,5% de éstos. Los pacientes con colonización o infección simultánea presentaron una mayor estancia en UCI y/u hospital y tuvieron más posibilidades de requerir su ingreso en un centro sanitario para enfermos crónicos tras el alta hospitalaria en comparación con los pacientes que no presentaban colonización o infección simultáneas por ERV y SARM³⁷.

Prevención y tratamiento

La estrategia terapéutica frente a la NN causada por SARM incluye: la prevención (evitación o reducción de los factores de riesgo) y la administración de antibióticos.

La prevención se consigue mediante la disminución de la transmisión horizontal de los SARM entre los pacientes y la optimización del uso de los antibióticos. Las iniciativas para disminuir la transmisión horizontal de los SARM se centran en la realización sistemática de cultivos de vigilancia para identificar y aislar a los pacientes colonizados/infectados por SARM, en las directrices para el lavado de las manos por parte del personal sanitario y de los visitantes (con uso de una solución alcohólica), y en la prevención de la contaminación cruzada ambiental^{38,39}. Los cultivos de mayor utilidad para la detección de casos de infección por SARM son de la herida, de la zona de la traqueotomía y del esputo en los pacientes intubados: se ha propuesto que la colonización rectal o perineal puede ser un reservorio de SARM importante y quizá más difícil de erradicar. La tasa de transmisión a partir de los pacientes aislados respecto a los contactos es significativamente menor que la que se observa en pacientes que no son aislados⁴⁰. En los pacientes con neumonía por SARM es necesario combinar las precauciones de contacto con las precauciones respiratorias.

Los antibióticos se utilizan: a) como profilaxis de la infección de las heridas quirúrgicas (un ciclo limitado de antibióticos inmediatamente antes y después de la intervención, con objeto de reducir la cantidad de microorganismos de la contaminación intraoperatoria); b) como tratamiento empírico en los casos de sospecha de infección (según el tipo de paciente, las enfermedades subyacentes y la prevalencia de un cierto microorganismo en el hospital concreto), y c) como tratamiento dirigido frente a una infección confirmada⁴⁰. Las directrices terapéuticas antimicrobianas basadas en la evidencia, la política restrictiva respecto de ciertos antibióticos y la rotación de los propios antibióticos a lo largo del tiempo, facilitan la prevención de los cuadros de colonización/infección por SARM³⁹.

En lo que se refiere a la erradicación de los SARM en personas colonizadas por éstos, se ha utilizado la aplica-

ción tópica de mupirocina en las fosas nasales, así como la administración sistémica de trimetoprima-sulfametoxazol⁴¹. Esta estrategia ha permitido obtener resultados variables y se ha asociado al desarrollo de resistencias, por lo que no se recomienda como medida general⁴¹. No obstante, dado el incremento de la morbilidad y la mortalidad de las infecciones causadas por SARM, la erradicación de la colonización está indicada en pacientes seleccionados, incluidos los que presentan abscesos cutáneos recurrentes a pesar del tratamiento antibiótico apropiado, así como sus contactos con positividad en los cultivos nasales^{40,41}. Por otra parte, la descontaminación selectiva del tracto digestivo no ha dado lugar a una disminución de la incidencia global de la neumonía adquirida en la UCI, mientras que ha incrementado la colonización orofaríngea por estafilococos^{40,41}.

El tratamiento de las infecciones causadas por SARM se centra en dos cuestiones principales: a) ¿cuándo se debe administrar un antibiótico antiestafilocócico?, y b) ¿qué antibiótico se debe utilizar? En las directrices publicadas recientemente por la American Thoracic Society respecto del tratamiento de la neumonía nosocomial se señala que presentan riesgo potencial de infección por SARM los pacientes con una neumonía de intensidad leve/moderada y con factores de riesgo específicos, y los pacientes con afectación grave y factores de riesgo durante los primeros cuatro días de la hospitalización, o bien los pacientes sin factores de riesgo pero que permanecen hospitalizados durante 5 días o más. Estos pacientes deben recibir un antibiótico frente a los SARM hasta que se excluye el diagnóstico de neumonía por SARM. Dado que la colonización por SARM y el patrón de resistencia muestran grandes variaciones entre los distintos hospitales, la selección del tratamiento antibiótico empírico debe estar fundamentada en los datos de vigilancia locales, y debe ser individualizada^{14,20,23,42-44}.

El tratamiento de la neumonía causada por SARM se complica por la disponibilidad limitada de antibióticos con actividad demostrada *in vivo*. Muchos antibióticos muestran actividad *in vitro* frente a los SARM, pero su eficacia frente a estos microorganismos *in vivo* es inexistente o poco constante⁴⁵.

La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. En lo que se refiere a la mayor parte de los microorganismos grampositivos, actúa como un fármaco bactericida, mientras que sólo ejerce un efecto bacteriostático frente al género *Enterococcus*. El fármaco se elimina mediante filtración glomerular (es necesario el ajuste de su dosis en los pacientes con insuficiencia renal), y el 10-55% del compuesto original se une a proteínas en el suero⁴⁶. La dosis habitual del adulto es de 15 mg/kg cada 12 h, por vía intravenosa⁴⁶. La dosificación persigue el objetivo de que las concentraciones máximas y mínimas entre dos dosis sean de 30-40 y 10 µg/ml, respectivamente⁴⁶. La vancomicina no se comercializa en una formulación para administración por vía oral⁴⁶. Su efecto adverso más característico es el enrojecimiento facial (denominado "síndrome del hombre rojo"), que se puede evitar mediante la infusión de vancomicina a lo largo de un período de al menos 60 min. La nefrotoxicidad es infrecuente cuando la vancomicina se administra de manera aislada, pero este fármaco potencia la nefrotoxicidad inducida por los aminoglucósidos cuando se utiliza en

combinación con éstos. Las concentraciones máximas elevadas se asocian a ototoxicidad. Se han observado casos poco frecuentes de trombocitopenia y neutropenia. Una ventaja relativa de este antibiótico es la gran experiencia clínica que hay con él; por otro lado, entre sus desventajas están la aparición de ERV y el desarrollo de SARIV (*S. aureus* con resistencia intermedia frente a vancomicina [MIC: 8-16 µg/ml])/SARCV (*S. aureus* con resistencia completa a vancomicina [MIC: 32-1.024 µg/ml o superior])⁴⁶.

Aunque la vancomicina ha sido durante muchos años el tratamiento convencional de los cuadros de sepsis por SARM, en varios estudios se ha demostrado su escasa eficacia en la neumonía nosocomial causada por este patógeno^{5,16,47-49}. Tiene varias propiedades farmacocinéticas que influyen de manera adversa en su capacidad para afrontar eficazmente la neumonía causada por SARM. El cociente entre las concentraciones en el líquido del epitelio pulmonar (LEP) y las concentraciones séricas es de aproximadamente 0,09-0,19 mg/l⁵⁰. La dosis habitual de 1 g de vancomicina da lugar a una concentración sérica de 20-50 mg/l, mientras que la sensibilidad más habitual de los SARM frente a la vancomicina es de 2-5 mg/l. No obstante, un porcentaje significativo de pacientes presenta una concentración máxima inferior a 20 mg/l cuando recibe la dosis convencional de 1 g. La vancomicina tiene una semivida de aproximadamente 6 h, sin efecto postantibiótico⁴⁶. Por tanto, el intervalo de dosificación habitual de 12 h o más hace que transcurra un largo período sin que tengan lugar la destrucción o la inhibición bacterianas⁴⁶. Además, algunos pocos microorganismos SARM muestran una concentración bactericida mínima que es 8 veces superior a la MIC⁴⁶. En los pacientes intubados con neumonía secundaria a SARM y tratados con cloxacilina, Rello et al¹⁴ observaron una tasa de mortalidad del 2,6%, en comparación con la mortalidad del 54,5% en los pacientes con NAV secundaria a SARM tratados mediante la administración intermitente de vancomicina y con seguimiento de las concentraciones séricas. Además, se ha observado que la neumonía por SARM se desarrolla en un contexto de tratamiento progresivo con vancomicina en aproximadamente un 20% de los casos⁵¹. Dado que no se han demostrado diferencias en la virulencia entre los SARM y los SARM, estos hallazgos pueden deberse a la escasa penetración de la vancomicina en el espacio alveolar⁵². En estudios de modelado farmacocinético retrospectivo se ha señalado que los fracasos de la vancomicina pueden estar relacionados con la administración de dosis insuficientes⁵². Por tanto, muchos médicos proponen el mantenimiento de concentraciones séricas mínimas entre dos dosis superiores a 20 µg/ml con objeto de alcanzar concentraciones terapéuticas adecuadas en el LEP⁵³. La administración de vancomicina en forma de infusión continua, con mantenimiento de concentraciones constantes en el suero superiores en 4-5 veces a la MIC, puede ser el método ideal para administrar este antibiótico en las infecciones graves^{44,47}. Sin embargo, no se ha demostrado todavía que este régimen sea mejor que la administración del antibiótico dos veces al día, por lo que son necesarios nuevos estudios a este respecto.

La teicoplanina es un agente químicamente similar a la vancomicina que presenta una semivida de eliminación mayor (40-70 h) y que es liberado lentamente de los teji-

dos⁴⁶. No se han publicado datos sobre la penetración de la teicoplanina en el tejido pulmonar⁴⁶. La dosis recomendada no se ha confirmado de manera precisa, y se suelen administrar 6-10 mg/kg una vez al día.

El linezolid pertenece a una nueva clase de antibióticos denominados oxazolidinonas, que actúan frente a un amplio espectro de bacterias grampositivas (SARM, SARM, ERV y *S. pneumoniae* resistente a penicilina). El linezolid inhibe la síntesis proteica en el complejo de inicio ribosómico 70S. Este fármaco se comercializa con formulaciones intravenosa y oral, que muestran el mismo perfil farmacocinético⁴⁶. Se caracteriza por una biodisponibilidad oral del 100% y por una penetración excelente en el sistema nervioso central (SNC)⁴⁶. La concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de 1-2 h de su administración⁴⁶. El linezolid ejerce un efecto postantibiótico. Su cociente en el LEP plasma es de aproximadamente 3,2; su concentración en el mismo es de aproximadamente 31 µg/l al cabo de 8 h, y al cabo de 24 h la concentración media es > 4 µg/l⁵⁴. Cuando los valores de la MIC son superiores a 32 µg/ml, la cepa se considera resistente. La dosis habitual del adulto es de 600 mg (por vías intravenosa u oral) cada 12 h. No se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática. No obstante, se puede producir una acumulación de los metabolitos del linezolid. La diálisis elimina el linezolid y sus metabolitos. En los pacientes que toman linezolid durante más de 2 semanas se puede producir un cuadro de supresión de la médula ósea (transitorio/reversible), especialmente de trombocitopenia, lo que obliga a la interrupción del fármaco. La desventaja principal de este fármaco es su elevado coste económico. Se han detectado cepas de *S. aureus* con resistencia al linezolid, pero actualmente son infrecuentes⁵⁵.

El uso de vancomicina o linezolid en el tratamiento de la neumonía causada por SARM ha sido objeto de debate durante los últimos años. Muchos autores han propuesto la administración de linezolid como tratamiento inicial en los pacientes con NAV asociada a SARM, dadas sus tasas de curación clínica (el 48,9 frente al 35,2%) y de supervivencia (el 62,2 frente al 21,2%) significativamente mejores que las de vancomicina^{56,57}. Kollef et al⁵⁷ observaron que el tratamiento con linezolid y la puntuación APACHE ≤ 20 eran factores predictivos de la supervivencia tanto en los pacientes con NAV como en el subgrupo de pacientes con NAR asociada a SARM. No obstante, está justificada la realización de un ensayo clínico prospectivo y con la potencia estadística suficiente para comparar la vancomicina y el linezolid en el tratamiento de la neumonía causada por SARM⁵⁷.

Quinupristina/dalfopristina (cocientes 30:70) es una combinación de carácter sinérgico derivada de las macro lactonas. Actúa mediante inhibición de la síntesis de proteínas⁴⁶. La dosis habitual del adulto es de 7,5 mg/kg (i.v.) cada 8 h⁴⁶. Los principales efectos adversos son mialgias y una trombocitopenia transitoria/reversible⁴⁶. Fagon et al⁵⁸ señalaron que los pacientes con neumonía causada por SARM y tratados con quinupristina/dalfopristina muestran tasas de curación clínica de únicamente el 19,4%, en comparación con las tasas del 40,0% que se obtienen con vancomicina.

Trimetoprima-sulfametoxazol, clindamicina y eritromicina presentan actividad *in vitro* frente a *Staphylo-*

coccus, pero se asocian a tasas de resistencia elevada en Europa y Estados Unidos (47-100%, 30-79% y 38,92%, respectivamente). La rifampicina también es un agente antiestafilocócico, pero cuando se administra en forma de monoterapia da lugar a la aparición de resistencias al cabo de 2-3 días del tratamiento, por lo que sólo se debe utilizar en combinación con otros agentes antiestafilocócicos³⁰.

La daptomicina pertenece a una nueva clase de antibióticos (los lipopéptidos cíclicos) y presenta actividad bactericida frente a los cocos grampositivos (incluidas las cepas de SARM y SARV), incluso en su fase estacionaria de crecimiento⁵⁹⁻⁶¹. Las cepas resistentes a daptomicina son muy difíciles de generar *in vitro*⁵⁹. Este fármaco se une a la pared celular bacteriana e inhibe la síntesis de proteínas, ADN y ARN⁵⁹⁻⁶¹. La dosis habitual del adulto es de 4 mg/kg (i.v.) una vez al día, en los casos de infecciones de la piel y los tejidos blandos; en los casos de bacteriemia y endocarditis, la dosis es de 6 mg/kg (i.v.) una vez al día. La daptomicina no causa efectos adversos significativos y sus ventajas principales son su rápido efecto bactericida y el hecho de que no da lugar a la aparición de cepas ERV⁵⁹⁻⁶¹. La daptomicina ha sido aprobada por la FDA estadounidense para el tratamiento de las infecciones cutáneas y de tejidos blandos. En un ensayo clínico realizado en pacientes con neumonía nosocomial no ha dado lugar a buenos resultados; la daptomicina no sólo presenta una penetración limitada en el LEP, sino que su actividad es inhibida por el surfactante pulmonar⁶⁰.

Los agentes activos frente a patógenos grampositivos y que están actualmente en fase de desarrollo son la tigeciclina (una tetraciclina intravenosa de amplio espectro), el ceftobiprol (una cefalosporina de amplio espectro), DX-619 y WCK-771 (quinolonas potentes con actividad frente a *Staphylococcus* con resistencia a las quinolonas), y la iclaprima (una diaminopirimidina). Otros agentes que están todavía en fase preclínica de desarrollo son los del grupo quinolina-naftiridina, que actúan sobre nuevos puntos de acción del ADN girasa, otras nuevas quinolonas de potencia elevada, inhibidores del péptido deformilasa y nuevos derivados de la lincosamida, la oxazolidinona, el lipopéptido y las cefalosporinas⁶².

La tigeciclina es un nuevo antibiótico (glicilciclina) de amplio espectro que presenta actividad frente a una amplia gama de bacterias grampositivas, gramnegativas, atípicas, anaerobias y resistentes a los antibióticos⁶³. Entre ellas están los SARM, los ERV y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina⁶³. Al tiempo que muestra los efectos antibacterianos característicos de las primeras tetraciclinas, presenta una actividad más potente frente a los microorganismos resistentes a las tetraciclinas⁶³. A pesar de que *in vitro* es un compuesto bacteriostático, la eficacia a que ha dado lugar en los ensayos clínicos indica la necesidad de revisar el razonamiento tradicional respecto al uso de los fármacos bacteriostáticos en las infecciones graves⁶³. A diferencia de las tetraciclinas existentes, la tigeciclina sólo se comercializa para su administración por vía intravenosa; se administra dos veces al día aunque su semivida y su efecto postantibiótico permitirían la administración una sola vez al día; parece presentar una penetración tisular adecuada (p. ej., en la piel) y no requiere el ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática⁶³.

Es un fármaco eficaz en las infecciones cutáneas y de tejidos blandos complicadas, así como en las infecciones intra-abdominales. En tres ensayos clínicos presentó una buena tolerabilidad a pesar de la elevada frecuencia de las náuseas y vómitos como efectos adversos⁶³.

El ceftobiprol (BAL9141) es una nueva cefalosporina (pirrolidinona-3-ilidenemetil cefalosporina) que se administra por vía parenteral y que muestra un amplio espectro de actividad antimicrobiana; lo más destacado es su excelente actividad frente a los estafilococos resistentes a la meticilina (con cifras de MIC que permiten inhibir el 50-90% de las muestras en el rango de 2-4 µg/ml). Su actividad frente a los SARM se debe a la inhibición de la PBP 2a y a su estabilidad respecto a la hidrólisis inducida por las β-lactamasas. Muestra también una actividad notable frente al género *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, el género *Neisseria*, *Enterobacteriaceae*, los bacilos gramnegativos no fermentadores y los anaerobios; no obstante, su actividad ha sido baja frente a las especies de gramnegativos no fermentadores y a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de β-lactamasas de espectro

extendido (ESBL, *extended-spectrum β-lactamases*). Este amplio espectro de actividad, junto con su potencia frente a los SARM, hacen que ceftobiprol sea un agente antimicrobiano prometedor que ya se halla en fase de ensayo clínico humano (fase III)^{64,65}.

Todos los pacientes con NN y NAV deben recibir inicialmente tratamiento por vía intravenosa, pero en algunos pacientes que muestran respuesta es posible la conversión al tratamiento por vía oral/enteral²². Si los pacientes reciben un régimen antibiótico inicial apropiado, se deben hacer los esfuerzos necesarios para reducir la duración del tratamiento desde el período tradicional de 14-21 días, hasta períodos de tan sólo 7 días⁶⁶. La administración de antibióticos más allá del día 7 sólo se ha recomendado a los pacientes con signos y síntomas persistentes indicativos de infección activa (p. ej., fiebre superior a 38,3 °C, recuento leucocitario > 10.000 mm⁻³, ausencia de mejoría en la radiografía de tórax, persistencia de esputo purulento), o bien cuando hay evidencia de infección endovascular^{22,66}.

En la tabla 3 se recogen los antibióticos con actividad frente a los SARM^{64,65,67,68}.

TABLA 3. Antibióticos utilizados en el tratamiento de la NN causada por SARM^{64,65,67,68}

Antibiótico	Mecanismo de acción
Glucopéptidos	
Vancomicina y teicoplanina	Agentes bactericidas Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana Inhibición selectiva de la síntesis de ARN (vancomicina) Vancomicina Dosis del adulto: 15 mg/kg i.v. cada 12 h Concentraciones séricas máximas: 20-50 µg/ml Teicoplanina Dosis del adulto: 6-10 mg/kg/día i.v.
Linezolid	Agente bacteriostático Actúa sobre el complejo de iniciación ribosómico 70S Comercializado para administración por vías intravenosa y oral Biodisponibilidad oral del 100% Dosis del adulto: 600 mg cada 12 h (vías intravenosa u oral)
Quinupristina/dalfopristina	Derivadas de las estreptograminas Bactericidas (bacteriostáticas si se administran en forma de monoterapia) Inhibición de la síntesis proteica Dosis del adulto: 7,5 mg/kg i.v. cada 8 h
Otros agentes	
Trimetoprima-sulfametoxazol	Tasas de resistencia del 47-76% (Europa) y del 100% (Estados Unidos)
Clindamicina	Tasas de resistencias similares
Eritromicina	Tasas de resistencia similares
Rifampicina	Tasas de resistencia elevadas <i>in vivo</i> si se administra en forma de monoterapia Concentraciones elevadas en huesos y tejidos
Doxiciclina/minociclina	Actividad <i>in vitro</i> frente a algunas cepas
Agentes nuevos	
Daptomicina	Pertenece a una nueva clase de antibióticos, los lipopéptidos cíclicos Bactericida; unión a la pared celular bacteriana Dosis del adulto: 4-6 mg/kg i.v. cada 24 h (aprobada por la FDA para las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos)
Oritavancina	Glucopéptido de segunda generación (semisintético), semivida plasmática de 159 h
Telavancina	Glucopéptido semisintético, semivida plasmática de 7 h
Dalbavancina	Glucopéptido semisintético; semivida plasmática de 7 días; administrado en forma de dos dosis separadas por un período de 1 semana
Everninomicina	Oligosacárido, con actividad adecuada frente a los SARM. Su aplicación clínica está limitada por su toxicidad
Tigeciclina	Gliciliciclina (derivado de la minociclina), bacteriostático frente a SARM y SASM
Lisostafina	Peptidasa
Ceftobiprol	Cefalosporinas de amplio espectro, estables frente a las β-lactamasas, con afinidad elevada por la PBP2a
Tratamiento combinado	No hay evidencia que demuestre la idoneidad del tratamiento combinado Sólo casos de tipo esporádico

Conclusión

Se debe sospechar el diagnóstico de neumonía por SARM en los pacientes que presentan factores de riesgo específicos (antecedentes de tratamiento antibiótico, tratamiento con esteroides, hospitalización prolongada, traumatismo craneoencefálico, coma e intubación prolongada), así como signos y síntomas de neumonía. Este diagnóstico se debe confirmar mediante los cultivos de las muestras adecuadas del tracto respiratorio inferior. Los clínicos deben permanecer alerta respecto a la posibilidad de la neumonía por SARM, dado que el tratamiento inicial adecuado mejora su evolución.

Agradecimiento

A la Dra. M. Bodí, por su colaboración en la traducción y edición de este artículo.

Bibliografía

1. *Staphylococcus*. En: Todar's on-line Textbook of Bacteriology. Todar University of Wisconsin-Madison, Department of Bacteriology. 2005.
2. Lina G, Piemont Y, Godail-Camot F. Involvement of Pantone-Valentine leukocidin producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infection and pneumonia. Clin Infect Dis. 1999;29:1128-32.
3. Jevons MP. "Celbenin"-resistant *Staphylococci*. Br Med J. 1961;1:124-5.
4. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avil I, Azahares E, Ali Sánchez B, Grupo VIRA. Surveillance for antimicrobial resistance: VIRA Study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20:503-10.
5. González C, Rubio M, Romero-Vivas J. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-sensitive organisms. Clin Infect Dis. 1999;29:1171-7.
6. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? Emerg Infect Dis. 2001;7:178-82.
7. Ho PL, for the Hong Kong intensive care unit antimicrobial resistance study (HK-ICARE) Group. Carriage of methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, ceftazidime-resistant gram-negative bacilli and vancomycin-resistant enterococci before and after intensive care unit admission. Crit Care Med. 2003;31:1175-82.
8. Torano G, Quinones D, Hernández I, Tamargo I, Borroto S. Nasal carriers of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among Cuban children attending day-care centers. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001;19:367-70.
9. Stevens DL. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections. Increasing virulence and emerging methicillin resistance in the new millennium. Curr Opin Infect Dis. 2003;16:189-91.
10. Sista RR, Oda G, Barr J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in ICU patients. Anesthesiology Clin N Am. 2004;3:405-35.
11. Haddad AS, Fappiano SA, Lipsett PA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (SARM) in the intensive care unit. Postgrad Med J. 2002;78:385-92.
12. Mulligan EM, Murray-Leisure KA, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffman CA, et al. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. Am J Med. 1993;94:313-28.
13. Fguia JM, Chambers HF. SARM their treatment in the ICU. Semin Respir Crit Care Med. 2003;24:37-47.
14. Rello J, Torres A, Ricart M, Vallés J, González J, Artigas A, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin sensitive episodes. Am J Crit Care Med. 1994;150:1545-9.
15. Vincent JE, Bojaro DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicholas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. JAMA. 1995;274:639-44.
16. Pujol M, Corbella X, Peña C, Pallares R, Dorca J, Verdager R, et al. Clinical and epidemiological findings in mechanically-ventilated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17:622-8.
17. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs. late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. Chest. 2000;117:1434-42.
18. Al-Ujayli B, Nafziger DA, Saravolatz L. Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* infection. Clin Chest Med. 1995;16:111-20.

19. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. Res Care. 2005;50:725-39.
20. Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouillet JL, Gibert C, et al, for the PNEUMA Trial Group. Impact of Methicillin Resistance on Outcome of *Staphylococcus aureus* Ventilator-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:786-92.
21. Kaye MG, Fox MJ, Bartlett JC, Braman SS, Glassroth J. The clinical spectrum of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection. Chest. 1990;97:788-92.
22. 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.
23. Vidaur L, Sirgo G, Rodríguez AH, Rello J. Clinical approach to the patient with suspected ventilator-associated pneumonia. Respir Care. 2005;50:965-73.
24. Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. Ann Intern Med. 1972;77:701-6.
25. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, Beague S, Onimus T, Saulnier F, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. Eur Respir J. 2002;20:1483-9.
26. Marquette CH, Herengt F, Mathieu D, Saulnier F, Courcol R, Ramon P. Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients: repeatability of the protected specimen brush. Am Rev Respir Dis. 1993;147:211-4.
27. Michaud S, Suzuki S, Harbarth S. Effect of design-related bias in studies of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1320-5.
28. Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:570-4.
29. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest. 2000;117:198S-202S.
30. Bodí M, Ardanuy C, Rello J. Impact of gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia. Crit Care Med. 2001;29(Suppl): N82-6.
31. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. Chest. 1997;112:445-57.
32. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. Crit Care Med. 1998;26:236-44.
33. Rello J, Díaz E, Rodríguez A. Etiology of Ventilator-Associated Pneumonia. Clin Chest Med. 2005;26:87-95.
34. Theaker C, Ormond-Walsh S, Azadian B, Soni N. SARM in the critically ill. J Hosp Infect. 2001;48:98-102.
35. Kopp BJ, Nix DE, Armstrong EP. Clinical and economic analysis of methicillin-susceptible and resistant *Staphylococcus aureus* infections. Ann Pharmacother. 2004;38:1377-82.
36. Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. JAMA. 1999;282:1745-51.
37. Warren DK, Nitin A, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. Occurrence of co-colonization or co-infection with VRE and SARM in a medical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004;25:99-104.
38. Haroche J, Morvan A, Davi M, Allignet J, Bimet F, El Solth N. Clonal diversity among streptogramin A-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in French hospitals. J Clin Microbiol. 2003;41:586-91.
39. Lucet JC, Paolletti X, Lolom I. Successful long-term program for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. Intens Care Med. 2005;31:1051-7.
40. Petti CA, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. Cardiol Clin. 2003;21:219-33.
41. Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: an evidence-based review. Clin Infect Dis. 2003;37:933-8.
42. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996; 15:281-5.
43. Sandiumenge A, Díaz E, Bodí M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based strategy based on the ten rules of the 'Tarragona Strategy'. Intens Care Med. 2003;29:876-83.
44. Vidaur L, Ochoa M, Díaz E, Rello J. Enfoque clínico del paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23(Supl. 3):18-23.
45. Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical manifestations and antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect. 2005;11(suppl. 4):33-42.

46. Lundestrom TS, Sobel JD. Antibiotics for Gram positive bacterial infections: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin and linezolid. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14:463-74.
47. Rello J, Solé-Violán J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Muñoz E, Sirgo G, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides [En prensa]. *Crit Care Med.* 2005.
48. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid versus vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest.* 2003;124:1789-97.
49. Rello J. Administración de antibióticos en las neumonías: visión desde el Mediterráneo. *Enferm Infecc Microbiol.* 2000;18:59-61.
50. Lamer C, De Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into the pulmonary epithelial lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:281-6.
51. Leeper KV, Jennings SG, Jones CB, Wunderink RG. Outcome of ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest.* 2000;138S.
52. 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:S4-9.
53. Nathwani D, Tillotson G. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* therapy of respiratory tract infections: the end of an era? *Int J Antimicrob Agents.* 2003;21:521-4.
54. Conte JE, Golden JA, Kipps J, McIver M, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1475-80.
55. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2001;358:207-8.
56. Ioanas M, Lode H. Linezolid in VAP by SARM : a better choice ? *Intens Care Med.* 2004;30:343-6.
57. Kollef MH, Rello J, Gammarata 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. *Intens Care Med.* 2004;30:388-94.
58. Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Gheadle WG, et al. Treatment of Gram-positive nosocomial pneumonia: a prospective randomized comparison of quinapristin/dalfopristin versus vancomycin; Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:753-62.
59. Tedesco KL, Rybak MJ. Daptomycin. *Pharmacotherapy.* 2004;24:41-57.
60. Deresinski S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an evolutionary, epidemiologic and therapeutic odyssey. *Clin Infect Dis.* 2005;40:562-73.
61. Shah PM. The need for new therapeutic agents: what is the pipeline? *Clin Microbiol Infect.* 2005;11 Suppl 3:36-42.
62. Appelbaum PC, Jacobs MR. Recently approved and investigational antibiotics for treatment of severe infections caused by Gram-positive bacteria. *Curr Opin Microbiol.* 2005;8:510-7.
63. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25:185-92.
64. Ronald NJ, Latitaga MD, Mutnick AH, Biedenbach DJ. *In vitro* of BAL9141, a novel parenteral cephalosporin active against oxacillin-resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:915-32.
65. Jones RN, Deshpande LM, Mutnick AH, Biedenbach DJ. *In vitro* evaluation of BAL9141, a novel parenteral cephalosporin active against oxacillin-resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:915-32.
66. 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.
67. Chiang FY, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3002-4.
68. Grohs P, Kitzis MD, Gutmann L. *In vitro* bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:418-20.