

Consenso

Recomendaciones para el tratamiento de las infecciones nosocomiales producidas por microorganismos grampositivos

J.R. Azanza¹, J. Barberán², J.A. García-Rodríguez¹, P. Llinares¹, J. Mensa¹, J. Picazo¹, J. Prieto¹ y J. Torre Cisneros¹

¹Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y ²Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

INTRODUCCIÓN

A partir de la década de 1980 empezaron a resurgir las bacterias grampositivas, que en la actualidad son la principal causa de infección en el hospital. Esta tendencia se refleja en el estudio IGP (1), en el cual se detectó, en los servicios de medicina interna de 160 hospitales españoles, un incremento significativo ($p < 0.001$) de la prevalencia de estas infecciones entre 1994 y 1998 (del 14,4% al 20,6%).

En un estudio sobre bacteriemias nosocomiales (2), el 56,6% estaban producidas por microorganismos aerobios grampositivos, y datos similares se encuentran en la bibliografía (3, 4). El incremento se debe a diversos factores, como la gravedad de la enfermedad subyacente, la utilización de procedimientos invasores y la mayor prevalencia de microorganismos resistentes. Los estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus* y los enterococos, aparecen como los patógenos predominantes. También se constata (5) la elevada incidencia de infecciones por grampositivos en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *S. aureus* es predominante en osteomielitis (6) y en las infecciones de piel y tejidos blandos (7), y una de las principales causas de neumonía nosocomial (8, 9). En el mencionado estudio IGP (1), *S. aureus*

aumentó de forma significativa ($p < 0.001$) entre 1994 y 1998 (del 27,2% al 47,9%), especialmente en bacteriemias relacionadas con catéter, infecciones de piel y tejidos blandos, e infecciones de vías respiratorias bajas.

Los enterococos han adquirido una gran importancia por su capacidad de desarrollar y transferir resistencias a otros microorganismos, y por las infecciones en que aparecen implicados, que con más frecuencia son las de vías urinarias, intraabdominales, abscesos pélvicos, de herida quirúrgica y bacteriemias (1, 8, 10).

Otros microorganismos grampositivos de indudable importancia nosocomial, por diversos motivos se consideran en este documento de forma secundaria.

El neumococo sigue siendo en la actualidad una causa importante de morbimortalidad. Afecta principalmente a niños pequeños, ancianos y pacientes inmunodeprimidos. Los estreptococos del grupo *viridans*, principal causa de los cuadros de endocarditis infecciosa, aparecen cada vez con mayor frecuencia en otros procesos infecciosos graves, especialmente en pacientes neutropénicos (11). En los últimos años, un microorganismo de creciente protagonismo es *Clostridium difficile*, principal agente etiológico de los casos de diarrea y colitis pseudomembranosa asociados al

uso de antibióticos (12). *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus* spp., *Stomatococcus mucilaginosus*, *Nocardia* spp., *Rhodococcus equi*, etc., se describen como oportunistas en pacientes con enfermedades crónicas y en inmunodeprimidos.

Queremos también destacar el aumento de la resistencia a los antimicrobianos en las bacterias grampositivas. Entre las diferentes causas se incluyen el incremento de la población inmunodeprimida, la hospitalización prolongada y la utilización de antibióticos y dispositivos permanentes. Su incidencia ha aumentado a lo largo de las últimas décadas, principalmente en los estafilococos resistentes a la meticilina, los enterococos resistentes a la ampicilina y los neumococos resistentes a la penicilina.

Según un reciente estudio español (13), en el cual participaron 104 hospitales, los estafilococos fueron los grampositivos aislados con más frecuencia. Los aislamientos de *S. aureus* resistentes a la meticilina en los hospitales españoles se han hecho más patentes desde la década de 1990 (14, 15), tal como se puso de manifiesto en un estudio multicéntrico (15) cuyos autores encontraron que la resistencia a la meticilina era del 1,5% en 1987, del 11,2% en 1991 y del 17,9% en 1996. Posteriormente, en el estudio VIRA de seguimiento de resistencias a los antimicrobianos (16), se ha descrito una incidencia global de aislamientos de *S. aureus* resistentes a la meticilina en España, en el año 2001, del 24%. Estos estafilococos han emergido como importantes patógenos nosocomiales en la mayoría de los países, aunque con grandes variaciones. Según Stefani y Varaldo (17) oscilan entre menos del 2% en los hospitales escandinavos hasta más del 40% en los de la zona mediterránea.

En el estudio VIRA (16) se comprobó que el 79,1% de los aislamientos de *S. aureus* resistentes a la meticilina presentaban además resistencia a dos o más antibióticos, como quinolonas, macrólidos, lincosamidas y aminoglucósidos. En los estafilococos coagulasa negativos el incremento de la resistencia a la meticilina fue todavía más acusado. En España se ha comunicado un incremento del 32,5% al 50% entre 1986 y 1996 (15). Según el estudio VIRA (16), la tasa global de resistencia a la meticilina en los estafilococos coagulasa negativos es del 77,9%, siendo además, en su mayoría, resistentes a otros antimicrobianos como ciprofloxacino, eritromicina, clindamicina y trimetoprima-sulfametoxazol.

La resistencia a la meticilina ha ocasionado un aumento en el consumo de glucopéptidos (1), lo cual implica una mayor presión selectiva, observándose una correlación entre la incidencia de bacteriemias por estafilococos coagulasa negativos con sensibilidad disminuida a la teicoplanina y la utilización de glucopéptidos (18). Se ha detectado una frecuencia de estafilococos coagulasa negativos con menor sensibilidad a la teicoplanina del 22,2%, cifra superior a la

descrita en otros estudios, que oscila entre el 0,5% y el 19,8% (19-21). *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus epidermidis* son las dos especies en que más comúnmente aparece este tipo de resistencia.

En 1996 se aisló en Japón la primera cepa de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina (22), y posteriormente se realizaron aislamientos del mismo tipo en otros países (23-27). Estas cepas, conocidas como VISA (*vancomycin-intermediate S. aureus*) o GISA (*glycopeptide-intermediate S. aureus*), se han asociado con fracaso terapéutico. Otra clase de resistencia a la vancomicina es la heterogénea, que en *S. aureus* es cada vez más frecuente (28). Los aislamientos de VISA no contienen el gen *vanA* ni otros determinantes reconocidos de resistencia a la vancomicina, lo que hizo suponer que la transferencia del gen *vanA* del enterococo al estafilococo no podría tener lugar. Desgraciadamente esto no ha sido así, como se comprobó en dos aislamientos el año 2002 (29, 30), que con el gen *vanA* presentaban diferentes fenotipos de resistencia (31).

La terapia prolongada con teicoplanina en infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina se ha asociado al desarrollo de resistencias (32, 33). Este tipo de resistencia se ha descrito especialmente en las unidades de cuidados intensivos, donde la utilización de teicoplanina es de primera elección (34).

También el patrón de sensibilidad del enterococo ha cambiado a lo largo de estos últimos años, como la resistencia de alto grado a los aminoglucósidos, la resistencia a las penicilinas y la resistencia a los glucopéptidos. En España la tasa de resistencia de los enterococos a la ampicilina es elevada, así como a los aminoglucósidos a altas concentraciones, mientras que, por el momento, la resistencia a los glucopéptidos se mantiene en cifras generalmente inferiores al 2% (16, 35).

España es uno de los países donde la resistencia del neumococo a la penicilina ha aumentado más rápidamente y alcanza cifras más altas, hasta del 60% (16, 36, 37). Por otra parte, frente a los sensibles, se ha comprobado entre los neumococos resistentes a la penicilina una mayor resistencia a otros antimicrobianos como los macrólidos, lo que ha dado lugar a una mayor utilización de las nuevas fluoroquinolonas, y por consiguiente a la aparición de resistencias, aunque en porcentajes pequeños (16).

No debemos olvidar los aislamientos de *Streptococcus pyogenes* (38) y de *Streptococcus agalactiae* (39) resistentes a los macrólidos y las lincosamidas. Su incremento dificulta el tratamiento y la profilaxis de las infecciones causadas por estos microorganismos en los pacientes alérgicos a la penicilina. Entre los estreptococos del grupo *viridans* se ha detectado la aparición y el incremento de la resisten-

cia a la penicilina y a otros antimicrobianos como los macrólidos (40-42).

Todo lo citado supone un importante problema terapéutico, que hace cada vez más difícil la selección del antibiótico adecuado para el tratamiento de las infecciones ocasionadas por estos microorganismos. De ahí la importancia de una utilización racional y prudente de los antimicrobianos, así como de la búsqueda de nuevos compuestos que sean activos frente a estos microorganismos multirresistentes.

A continuación se describen las pautas de tratamiento empírico de los principales síndromes producidos por microorganismos grampositivos y el tratamiento específico para cada microorganismo en función de su patrón de resistencia y de la localización de la infección, así como las características de los antimicrobianos activos frente a los microorganismos grampositivos resistentes a los betalactámicos.

FARMACOLOGÍA DE LOS PRINCIPALES ANTIMICROBIANOS CON ACTIVIDAD FRENTE A MICROORGANISMOS GRAMPOSITIVOS MULTIRRESISTENTES

Aunque son numerosos los fármacos activos frente a los cocos grampositivos, en la actualidad el interés máximo se sitúa en aquellos que presentan la mayor actividad antibac-

teriana y, entre ellos, en relación con su perfil de eficacia y la experiencia acumulada, los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) y el linezolid. En este apartado se expondrán, de forma muy resumida y comparada, las principales características farmacológicas de estos antibióticos.

En la Tabla 1 se describen los parámetros farmacocinéticos de mayor importancia y según éstos se pueden señalar comportamientos farmacocinéticos distintos. Se puede apreciar la magnífica biodisponibilidad (próxima al 100%) del linezolid y la teicoplanina cuando se administran por vía extravascular, circunstancia especialmente destacable para el linezolid puesto que lo sitúa como el único antimicrobiano activo frente a cocos grampositivos multirresistentes que puede administrarse por vía oral, lo que facilita reducir la estancia hospitalaria y la morbilidad ligada a la administración parenteral. También existen diferencias en la eliminación, ya que los glucopéptidos se eliminan en forma activa por la orina mientras el linezolid se elimina principalmente por metabolismo. La velocidad de eliminación es asimismo distinta, muy lenta en el caso de la teicoplanina, lo que facilita su uso en intervalos de 24 horas, y en cambio el linezolid y la vancomicina deben administrarse cada 12 horas.

De los datos referentes a la distribución puede deducirse un comportamiento parecido, al ser muy similar el valor del volumen de distribución. De hecho, las concentraciones

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de los principales antimicrobianos activos frente a cocos grampositivos (43-48).

	Linezolid		Teicoplanina		Vancomicina
	Oral	Intravenoso	Intramuscular	Intravenosa	Intravenosa
Dosis (mg)	600	600	3 mg/kg	6 mg/kg	7,1 mg/kg
F (%)	100 ^a		90-92 ^a		^b
C _{máx} (mg/l)	21,2 ± 5,78	15,1 ± 2,52	7,1 ± 1,8	118 ± 43	32,6 ± 8,1
t _{máx} (h)	1,03 ± 0,62	0,51 ± 0,03	2-4		2
Vd (l)		40-50		41,7 ± 6,2	36,1 ± 6,3
FP (%)		31		90-95	30-60
Cl _T (ml/min)		123 ± 40		14,7 ± 3,1	94,5 ± 15
Cl _R (ml/min)		43 ± 10		12,6 ± 3 ^c	82,7 ± 13,2 ^c
U ₀₋₄₈ (%)		35 ± 5 ^d		> 80	82 ± 1
t _{1/2} (h)		4,8 ± 1,7		144,1 ± 20,6	4,48 ± 0,83
ABC (µg•h/ml)		133 ± 31		256 ± 40	90,7 ± 16,4

F: biodisponibilidad; C_{máx}: concentración plasmática máxima; t_{máx}: tiempo en que se alcanza la C_{máx}; Vd: volumen de distribución; FP: fijación a proteínas; Cl_T: aclaramiento total; Cl_R: aclaramiento renal; U₀₋₄₈: porcentaje de fármaco eliminado por orina en las primeras 48 horas; t_{1/2}: semivida de eliminación; ABC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas.

^aPossibilidad de terapia secuencial i.v./v.o. con linezolid e i.v./i.m. con teicoplanina.

^bEn pacientes tratados con vancomicina v.o. y que presentaban insuficiencia renal, se han descrito concentraciones plasmáticas elevadas (49, 50).

^cExcreción renal mediante filtración glomerular.

^dOxidación con participación de la monoaminoxidasa (43, 51-53).

Tabla 2. Concentraciones alcanzadas en tejidos y fluidos por los principales antimicrobianos activos frente a cocos grampositivos (49, 51, 55-65).

	Teicoplanina			Vancomicina			Linezolid		
	Dosis (mg)	Conc. tisular (mg/l)	Ratio tej./plasm.	Dosis (mg)	Conc. tisular (mg/l)	Ratio tej./plasm.	Dosis (mg/kg)	Conc. tisular (mg/l)	Ratio tej./plasm.
LCR	1200	1,5-2	–	–	2,5	–	15	9,8	6,51
Bilis	400	1,7	0,07	500	3,1	0,46	–	–	–
Hueso	400	7,1	0,26	750-1000	8,4	0,26	–	–	0,37
Grasa	400	0,5-5	0,12	1000	4,4	0,15	–	–	0,3
Líqu. pleural	400	10,5	0,38	500	2,1	0,31	–	–	–
Líqu. sinovial	800	2,8	0,1	500	2,3	0,37	–	–	0,87
Pulmón	800	6,9	12	30	5,3	13	15	15,5	2,2
Líqu. inflamatorio	800	18	10,8	15	4,4	1,3	15	18,3	16,4

alcanzadas en los diversos tejidos (Tabla 2) aseguran la superación de las CMI para los patógenos habituales. Es destacable que el linezolid alcanza concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo (54).

En la Tabla 3 se describen algunas de las características sobre el uso de estos fármacos en condiciones especiales. Entre ellas se puede destacar que el linezolid no precisa ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal, mientras que los glucopéptidos requieren ajustarla incluso en caso de disfunción renal ligera a moderada.

Por último, en la Tabla 4 se señalan otras características de interés, entre las que puede destacarse la necesidad de utilizar dosis de choque con teicoplanina para facilitar la consecución de concentraciones eficaces con la máxima rapidez, así como la utilidad de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de la vancomicina y, en el caso de la teicoplanina, en situaciones clínicas muy concretas.

Existen diferencias entre los efectos adversos de los glucopéptidos y del linezolid. Este último ha sido implicado en alteraciones hematológicas, como neutropenia, anemia y especialmente trombocitopenia. Recientemente se han publicado algunos resultados que señalan que la incidencia de esta última no sería distinta a la que presenta la vancomicina (66). Los glucopéptidos tienen un perfil similar, aunque la incidencia de efectos adversos es muy inferior en el caso de la teicoplanina.

NEUMONÍA NOSOCOMIAL

La neumonía (incluyendo la asociada a respirador) es una infección nosocomial de alta prevalencia y mortalidad (88, 89). *S. aureus* es una de sus principales causas y la primera entre las bacterias grampositivas. Su mortalidad puede superar el 30% (88, 89).

Neumonía nosocomial por *S. aureus*

Las neumonías producidas por las raras cepas (<5%) sensibles a la penicilina (CMI $\leq 0,06$ mg/l) pueden ser tratadas con bencilpenicilina sódica (4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 horas). Las producidas por cepas sensibles a la oxacilina pueden tratarse con cloxacilina (1-2 g por vía intravenosa cada 4 horas). En los primeros tres a cinco días puede asociarse un aminoglucósido (por ejemplo gentamicina). En los casos en que no pueda utilizarse cloxacilina debe realizarse la elección basándose en el antibiograma.

S. aureus muestra una creciente resistencia a la meticilina, que en algunas instituciones alcanza ya el 60% de todos los aislamientos (89). Las infecciones suelen estar causadas por una población heterogénea en la cual sólo una de cada 10^{5-7} bacterias es resistente a la meticilina. Si los cultivos y antibiogramas no respetan las condiciones particulares para ponerlas de manifiesto, pueden no identificarse. El tratamiento de la neumonía por *S. aureus* es un problema no resuelto. Los datos de eficacia derivados de ensayos clínicos aleatorizados son escasos y no definitivos (90-93). El tratamiento clásico con vancomicina (1 g por vía intravenosa cada 12 horas) o teicoplanina (400-800 mg por vía intravenosa diarios) se relaciona con una alta mortalidad (89). Recientemente, el análisis conjunto de los pacientes con neumonía nosocomial por *S. aureus* resistente a la meticilina incluidos en dos estudios aleatorizados que comparaban linezolid y vancomicina, demuestra que el tratamiento con linezolid (600 mg por vía intravenosa cada 12 horas) se relaciona con una mayor supervivencia y un incremento de las tasas de curación clínica (94). Es posible que ello esté relacionado con una mayor penetración del linezolid en el pulmón (65, 95). Quinupristina-dalfopristina es equi-

Tabla 3. Utilización de los principales fármacos activos frente a cocos grampositivos en situaciones especiales (50, 67-76).

	Teicoplanina	Vancomicina	Linezolid
Niños	El volumen de distribución en el equilibrio es similar al de los adultos, mientras que el aclaramiento total es mayor, con semivida de eliminación menor		El volumen de distribución y la semivida de eliminación presentan valores superiores a los observados en adultos. Es posible que la posología recomendada sea de 10 mg/kg cada 8-12 horas
Ancianos	Los parámetros farmacocinéticos son semejantes a los que se presentan en pacientes con una disfunción renal moderada, observándose una reducción del aclaramiento paralela a la disminución del aclaramiento de creatinina		Sin alteraciones
Insuficiencia renal	Ajuste del intervalo: Cl _{CR} ≥ 100 ml/min: 12 h Cl _{CR} ≥ 50-100 ml/min: 24 h Cl _{CR} ≥ 10-50 ml/min: 120-168 h	Ajuste del intervalo: Cl _{CR} ≥ 100 ml/min: 24 h Cl _{CR} ≥ 50-100 ml/min: 48 h Cl _{CR} ≥ 10-50 ml/min: 72 h Importante el ajuste de la dosis según concentraciones	Sin cambios en el aclaramiento, aunque los dos metabolitos primarios pueden acumularse sin que hasta la fecha se haya establecido la importancia clínica
Depuración extracorpórea	Estos fármacos no se eliminan a través de hemodiálisis ni de diálisis peritoneal. La hemodiálisis continua con membranas de alto flujo o la hemodiafiltración continua consiguen eliminar hasta un 35% de la vancomicina plasmática		Aumento del aclaramiento en diálisis, por lo que es necesario administrar el fármaco después de la diálisis o en otros supuestos, la administración de dosis suplementarias posteriores a la diálisis. En diálisis peritoneal y en hemodiafiltración veno-venosa continua debe utilizarse la dosis convencional
Insuficiencia hepática	Sin alteraciones. No es necesario modificar la posología		Sin alteraciones en la insuficiencia hepática leve o moderada. No es necesario modificar la posología. Sin información en pacientes con insuficiencia hepática grave

valente a la vancomicina en esta indicación (92). Basándose en estos datos recomendamos que la neumonía nosocomial por *S. aureus* resistente a la metilicina sea tratada con linezolid. También podría ser recomendado en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial en centros con alta incidencia y en pacientes con alto riesgo de padecer neumonía por *S. aureus* resistente a la metilicina (neumonía asociada a ventilación mecánica o colonización), dado que el tratamiento precoz puede mejorar el pronóstico. Cuando no se puedan utilizar los antibióticos de primera línea estarían indicados quinupristina-dalfopristina (500 mg por vía intravenosa cada 8 horas) o trimetoprima-sulfametoxazol (5 mg/kg de trimetoprima por vía intravenosa cada 12 horas). También puede utilizarse el tratamiento combinado con rifampicina.

La duración del tratamiento de la neumonía por *S. aureus* es de dos a tres semanas, aunque en algunos casos producidos por *S. aureus* resistente a la metilicina podría alargarse en función de la evolución.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La epidemiología de la endocarditis infecciosa está cambiando como consecuencia de la mayor expectativa de vida y de la aparición de nuevos factores predisponentes (pacientes adictos a drogas por vía parenteral, cirugía cardíaca, hemodiálisis, aumento de las infecciones nosocomiales) (96, 97).

En las series más recientes, *Staphylococcus* spp., especialmente *S. aureus*, ha sustituido a *Streptococcus* spp. como causante de endocarditis infecciosa. *Enterococcus* spp. están implicados con frecuencia en la bacteriemia nosocomial, pero es raro que produzcan endocarditis infecciosa.

Endocarditis infecciosa por *S. aureus*

S. aureus es el agente etiológico de aproximadamente el 30% de las endocarditis infecciosas sobre válvula nativa, del 20% al 24% de las que se presentan en los primeros 60

Tabla 4. Otras características de los principales fármacos activos frente a cocos grampositivos (50, 53, 76-87).

	Teicoplanina	Vancomicina	Linezolid
Relación PK/PD	Dependiente del tiempo sobre la CMI	Dependiente del tiempo sobre la CMI	Dependiente del tiempo sobre la CMI
Monitorización	La mejor respuesta clínica en artritis séptica y en endocarditis estafilocócica se asocia con concentraciones plasmáticas >20 mg/l y 40-60 mg/l, respectivamente. En general, sólo es recomendable monitorizar las concentraciones plasmáticas cuando se precise asegurar la consecución de concentraciones elevadas	Existe relación entre las concentraciones plasmáticas y la toxicidad renal. La primera se relaciona con concentraciones mínimas elevadas. No se ha establecido una relación entre la ototoxicidad y las concentraciones. En general, se recomienda la monitorización de la concentración plasmática	No es necesaria
Posología	Dosis de choque (cada 12 h) durante los primeros 2-5 días. La dosis diaria recomendada oscila entre 400 y 800 mg/día i.v. o i.m.	30-50 mg/kg/día (en adultos 1 g/12 h) disueltos en 100-250 de solución glucosada o fisiológica. Ajuste de dosis a la función renal y a las concentraciones plasmáticas	600 mg cada 12 horas i.v. (en 30-120 minutos) o v.o.
Interacciones	No se han descrito interacciones relevantes	La nefrotoxicidad puede verse incrementada por la utilización concomitante de otros fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos o antiinflamatorios no esteroideos	Inhibe ligeramente y de forma reversible la MAO. Debe utilizarse con precaución en pacientes que reciban tratamiento con antidepresivos tricíclicos, IMAO, RIMA, ISRS, triptanes y otros fármacos adrenérgicos o serotoninérgicos
Efectos adversos	<i>Locales:</i> la flebitis es excepcional puede producir dolor en el lugar de la administración i.m. en el 10% de los pacientes <i>Síndrome del cuello rojo:</i> poco frecuente, aunque puede ser cruzada <i>Neurológicos:</i> poco frecuentes <i>Renales:</i> poco frecuentes <i>Hematológicos:</i> trombocitopenia excepcional	<i>Locales:</i> flebitis, que exige administrar el fármaco diluido y a través de un acceso venoso central <i>Síndrome del cuello rojo:</i> erupción maculopapular eritematosa producida por una reacción de tipo histaminoide al administrar el fármaco de forma rápida o en concentraciones elevadas <i>Neurológicos:</i> afectación de la rama colicular del VIII par craneal. De forma aislada se han descrito casos de toxicidad vestibular <i>Renales:</i> insuficiencia renal por necrosis tubular en el 5% de los pacientes	<i>Digestivos:</i> diarrea (4,2%), náuseas (3,3%). <i>Neurológicos:</i> cefalea (2,1%). <i>Hematológicos:</i> mielosupresión (anemia, leucocitopenia, trombocitopenia, pancitopenia) reversibles al suspender el tratamiento. Mayor riesgo en tratamientos de larga duración. Es recomendable la realización de un hemograma semanal en tratamientos de larga duración

días después de un reemplazamiento valvular y de un 10% a 20% de las que aparecen en los días posteriores a la cirugía. Entre un 1,4% y un 3% son endocarditis infecciosas de adquisición nosocomial.

En una revisión de nueve grandes series de endocarditis infecciosa publicadas antes del año 1998, sólo el 3% de las causadas por *S. aureus* eran resistentes a la meticilina; sin embargo, coincidiendo con el aumento de *S. aureus* resistente a la meticilina, este porcentaje había aumentado en

dos series recientes (98, 99) a cifras del 31% y el 35,6%. Las endocarditis infecciosas causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina generalmente son adquiridas en el hospital y asociadas con peor pronóstico que las producidas por *S. aureus* sensibles a la meticilina.

El tratamiento antibiótico de la endocarditis infecciosa está perfectamente estandarizado desde hace años en reuniones de consenso y guías terapéuticas (100, 101). En la actualidad el mayor problema reside en el tratamiento del

Tabla 5. Tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus* spp.

Microorganismo	Tratamiento de elección	Comentarios
<i>Staphylococcus</i> spp. sensible a la meticilina sobre válvula nativa	Cloxacilina 2 g/4 h i.v., 4 a 6 semanas + gentamicina 1 mg/kg/8 h i.v., 3-5 días	Si existe historia de alergia a cloxacilina, sin anafilaxia, se sustituirá ésta por cefazolina 2 g/8 h i.v., 4 a 6 semanas
<i>Staphylococcus</i> spp. resistente a la meticilina o historia de anafilaxia a cloxacilina, sobre válvula nativa	Vancomicina 15 mg/kg/12 h i.v. (no más de 2 g/día), 4 a 6 semanas ± gentamicina, 5 días (según sensibilidad)	En fracasos, resistencia o intolerabilidad o a vancomicina, linezolid 600 mg/12 h i.v. o quinupristina-dalfopristina 7,5 mg/kg/8 h i.v. Posibilidad de asociaciones: fosfomicina + imipenem o linezolid + imipenem
Endocarditis derecha por <i>Staphylococcus</i> spp. sensible a la meticilina en pacientes adictos a drogas por vía parenteral	Cloxacilina 2 g/4 h i.v., 2 semanas ± gentamicina, 3-5 días, o ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. + rifampicina 300 mg/12 v.o., ambos durante 4 semanas	Régimen seleccionado para pacientes con <i>Staphylococcus</i> spp. sensible a la meticilina, sin complicaciones hemodinámicas ni embólicas, con vegetaciones menores de 2 cm
<i>Staphylococcus</i> spp. sensible a la meticilina sobre válvula protésica	Cloxacilina 2 g/4 h i.v., 6 semanas + rifampicina 300 mg/8 h v.o., 6 semanas + gentamicina 1 mg/kg/8 h i.v. 2 semanas	
<i>Staphylococcus</i> spp. resistente a la meticilina sobre válvula protésica	Vancomicina 15 mg/kg/12 h i.v. (no más de 2 g/día), 6 semanas + rifampicina 300 mg/8 h v.o., 6 semanas + gentamicina 1 mg/kg/8 h i.v., 2 semanas	Si existe resistencia a gentamicina, buscar un tercer fármaco alternativo (por ejemplo quinolonas). Si fracaso o intolerabilidad a vancomicina, utilizar los mismos fármacos que sobre válvula nativa

paciente con *S. aureus* resistente a la meticilina o con alergia importante a los betalactámicos, en el cual se utilizan glucopéptidos (Tabla 5). La vancomicina y la teicoplanina no logran una respuesta terapéutica óptima, con una duración media de la fiebre y de la bacteriemia de siete a nueve días y una tasa de fracasos terapéuticos y recidivas elevada, presumiblemente por la difusión del antibiótico sólo en la periferia de la vegetación, junto a una menor capacidad bactericida que los betalactámicos. La asociación de rifampicina o trimetoprima-sulfametoxazol con vancomicina no ha demostrado una mayor eficacia que la vancomicina sola. El papel de la gentamicina en el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *S. aureus* resistente a la meticilina es similar al descrito (102) en el caso de los sensibles (dos semanas en endocarditis infecciosa sobre válvula protésica y cinco días si es sobre válvula nativa, siempre que sea sensible *in vitro*). La combinación de fosfomicina con betalactámicos (especialmente imipenem y ceftriaxona) ha demostrado efecto sinérgico *in vitro* y eficacia clínica en modelos de endocarditis animal (103).

De los nuevos fármacos con actividad antiestafilocócica, sólo con quinupristina-dalfopristina y linezolid hay alguna experiencia en el tratamiento de la endocarditis infecciosa.

Con quinupristina-dalfopristina se realizó un ensayo clínico (no publicado) en endocarditis infecciosas derechas, siendo la experiencia en las izquierdas muy escasa (104). En un estudio multicéntrico se evaluó en el tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina en situaciones donde había fallado o hubo intolerancia al tratamiento anterior, y la curación de los pacientes con endocarditis infecciosa fue de sólo el 54%, inferior a la observada en otros cuadros clínicos (105). En otra publicación (106) se presentan cinco casos en que se utilizó quinupristina-dalfopristina en pacientes con endocarditis infecciosa por *S. aureus* o *S. epidermidis* resistentes ambos a la meticilina y con mala respuesta a la vancomicina; en un caso de endocarditis infecciosa aórtica por *S. aureus* resistente a la meticilina hubo buena respuesta terapéutica, aunque el paciente precisó tratamiento quirúrgico. En Francia se publicó un estudio (107) con 74 pacientes que recibieron quinupristina-dalfopristina como tratamiento de infecciones producidas por *S. aureus* (la mayoría resistentes a la meticilina), estafilococos coagulasa negativos y enterococos, donde no había otra alternativa terapéutica contrastada, añadiendo a la mayoría de los pacientes un segundo antibiótico. Doce pacientes tenían endocarditis infecciosa y la respuesta clínica fue del 50%, pero no se especifican los microorganismos causantes de la endocarditis.

El linezolid se ha evaluado con éxito en un modelo de endocarditis infecciosa experimental en ratas (108). Aunque se han publicado casos aislados de fallos terapéuticos con linezolid en endocarditis infecciosa causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina, así como la aparición de cepas resistentes durante el tratamiento, Dressler y cols. (109) comunicaron 32 casos de endocarditis infecciosas (siete de ellas por *S. aureus* resistente a la meticilina) tratadas con linezolid, de las cuales en el 78% hubo fracaso terapéutico previo con otra pauta antibiótica. Los resultados globales dieron un porcentaje de curación clínica del 71% y microbiológica del 58%. Recientemente (110) se han obtenido buenos resultados en un modelo en ratas de endocarditis infecciosa producida por *S. aureus* resistente a la meticilina con la asociación de linezolid más imipenem. También se ha publicado (111) un caso que no respondió a dosis altas de vancomicina y se obtuvo buena respuesta al añadir linezolid. Éste es un antibiótico a considerar por la posibilidad del tratamiento secuencial, su buena tolerabilidad y la comodidad en la posología, pero hace falta más experiencia con su utilización, por lo que de momento debería recomendarse sólo en casos de fracaso clínico o bacteriológico con vancomicina o cuando ésta no se pueda administrar.

En España no se ha observado ningún caso de endocarditis infecciosa con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos, y fuera de nuestro país las comunicaciones son anecdóticas. En modelos experimentales de endocarditis infecciosa la vancomicina sola no tiene actividad, aunque estudios *in vitro* han mostrado sinergia entre la vancomicina y los betalactámicos. En estos casos es necesario hacer pruebas con todos los fármacos con actividad antiestafilocócica, ya que se desconoce cuál debe ser el tratamiento de elección.

Endocarditis infecciosa por estafilococos coagulasa negativos

Los estafilococos coagulasa negativos son la principal causa de endocarditis infecciosa precoz sobre válvula protésica (30% a 35% de los casos), pero su papel en la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa ha aumentado en los últimos años asociada con la endocarditis nosocomial relacionada con catéteres intravasculares (112).

Mención aparte merece *Staphylococcus lugdunensis*, una especie de adquisición generalmente comunitaria, que produce una rápida destrucción valvular con tendencia a la formación de abscesos y necesidad de cirugía urgente en muchas ocasiones, con una mortalidad de alrededor del 70% (113, 114).

A excepción de *S. lugdunensis*, que a pesar de su agresividad clínica suele ser sensible en la mayoría de las oca-

siones a la cloxacilina, e incluso a veces a la penicilina, el resto de los estafilococos coagulasa negativos suelen ser resistentes a todos los betalactámicos, lo que obliga al tratamiento con vancomicina. Otras opciones, como linezolid o quinupristina-dalfopristina, pueden utilizarse en caso de intolerabilidad o fallo terapéutico con vancomicina (65, 107, 108), aunque la experiencia con estos fármacos en el tratamiento de la endocarditis infecciosa por estafilococos coagulasa negativos es aún menor que con *S. aureus*.

Endocarditis infecciosa por enterococos

Los enterococos son causa del 5% al 18% de las endocarditis infecciosas. Suelen afectar a pacientes de edad avanzada a los que se han practicado manipulaciones genitourinarias, y habitualmente tienen un curso subagudo. Los factores que sugieren la presencia de endocarditis infecciosa en un paciente con bacteriemia enterocócica son la adquisición comunitaria, la enfermedad valvular preexistente, una fuente criptógena y la ausencia de bacteriemia polimicrobiana.

Aunque se conocen numerosas especies de *Enterococcus*, la mayoría de las endocarditis están producidas por *E. faecalis* y una pequeña proporción por *E. faecium* y *E. durans*.

El tratamiento de esta endocarditis (Tabla 6) es más complejo por la menor sensibilidad de los enterococos a la penicilina, que se comporta como bacteriostática. En los casos con bajo grado de resistencia a la estreptomina (CMI <2000 mg/l) o la gentamicina (CMI <500 mg/l), su combinación con penicilina, ampicilina o vancomicina resulta sinérgica y es el tratamiento de elección. La duración del tratamiento es de cuatro a seis semanas, aunque algunos autores (115) recomiendan pautas cortas de aminoglucósidos en los pacientes de edad avanzada con el fin de evitar sus efectos secundarios.

A menudo los enterococos resistentes a la gentamicina son también resistentes a la estreptomina, lo cual en ocasiones determina la aparición de endocarditis enterocócica, frente a la que se carece de terapia bactericida. En estos casos, el tratamiento prolongado con ampicilina o penicilina a dosis altas puede curar la mitad de los pacientes; la asociación de ampicilina con ceftriaxona ha sido eficaz en casos en que se utilizó por su efecto sinérgico o aditivo (116).

En la endocarditis infecciosa por enterococos con resistencia de alto grado a la penicilina (CMI >16 mg/l), sin producción de betalactamasas, la vancomicina es el antibiótico de elección, mientras que si la resistencia se debe a la producción de betalactamasas se puede utilizar una asociación de penicilina con inhibidores de betalactamasas o imi-

Tabla 6. Tratamiento de la endocarditis infecciosa por enterococos.

Microorganismo	Tratamiento indicado	Tratamiento alternativo	Comentarios
Enterococo sensible a penicilina sin alta resistencia a aminoglucósidos	Bencilpenicilina sódica (18-30 millones UI/día) o ampicilina (12 g/día) + gentamicina (1-1,5 mg/kg/8 h)	Hipersensibilidad a betalactámicos: vancomicina (30 mg/kg/día, hasta 2 g/día en dos dosis) + gentamicina (1-1,5 mg/kg/8 h)	La gentamicina en dosis única diaria no mantiene concentraciones suficientes para inhibir al enterococo
Enterococo sensible a penicilina con alta resistencia a aminoglucósidos	Bencilpenicilina sódica (18-30 millones UI/día) o ampicilina (12 g/día)	Valorar sinergia entre betalactámicos ceftriaxona 2 g/24 h + ampicilina 2 g/4 h	Considerar cirugía en caso de endocarditis
Enterococo resistente a penicilina por producción de betalactamasas. No alta resistencia a aminoglucósidos	Ampicilina-sulbactam (3 g/6 h) + gentamicina (1-1,5 mg/kg/8 h)	Vancomicina (30 mg/kg/día, hasta 2 g/día en dos dosis) + gentamicina (1-1,5 mg/kg/8 h)	
Enterococo resistente a penicilina sin producción de betalactamasas y sin alta resistencia a aminoglucósidos	Vancomicina (30 mg/kg/día, hasta 2 g/día en dos dosis) + gentamicina (1-1,5 mg/kg/8 h)	Linezolid (600 mg/12 h). En casos de infección por <i>E. faecium</i> podría emplearse quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg/8 h)	<i>E. faecalis</i> es resistente a quinupristina-dalfopristina.
Enterococo resistente a penicilina y vancomicina y con alta resistencia a aminoglucósidos	Linezolid (600 mg/12 h)	Teicoplanina en cepas VanB. Quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg/8 h) en cepas sensibles de <i>E. faecium</i> . Doxiciclina o cloranfenicol ± otros fármacos	Fármacos en investigación: daptomicina, everninomicina, oritavancina, etc. Considerar cirugía en caso de endocarditis

Duración recomendada del tratamiento: endocarditis 4-6 semanas, endocarditis protésica o complicada 6 semanas, endocarditis por enterococo sensible a penicilina si no se asocian aminoglucósidos 8-12 semanas (salvo que se utilicen pautas de doble betalactámico), bacteriemia sin endocarditis 7-10 días. En caso de alta resistencia aislada a gentamicina puede emplearse estreptomina, y viceversa.

penem, asociado o no a un aminoglucósido, según el grado de resistencia.

El tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa causada por cepas resistentes a la vancomicina resulta un problema. Los fenotipos VanB son sensibles a la teicoplanina, pero pueden hacerse resistentes durante el tratamiento, por lo que no es una opción segura. Las combinaciones de antibióticos en pocas ocasiones han sido útiles (117). Con quinupristina-dalfopristina y especialmente con linezolid se han obtenido resultados esperanzadores. Con la primera hay alguna experiencia, en monoterapia o en asociación con otros antibióticos (108, 118, 119), con resultados aceptables. El linezolid se ha utilizado en un buen número de pacientes con endocarditis infecciosa, incluido un niño prematuro, para los cuales no había otras buenas alternativas terapéuticas (120-123), y el resultado clínico ha sido favorable. La posibilidad de realizar terapia secuencial, así como su buena tolerabilidad, le hacen un antibiótico preferible a la quinupristina-dalfopristina, máxime cuando además ésta no es activa frente a *E. faecalis*.

Con otros fármacos no comercializados, como daptomicina, everninomicina, nuevos glucopéptidos (oritavancina), cefalosporinas, quinolonas y tetraciclinas, utilizados en mo-

delos de endocarditis infecciosa animal (124-127), no hay experiencia clínica para su recomendación en el tratamiento de la endocarditis infecciosa producida por estafilococos o enterococos en humanos.

BACTERIEMIA

Bacteriemia por *S. aureus*

En todos los casos de bacteriemia por *S. aureus* sin foco evidente debe descartarse una endocarditis. Si el ecocardiograma transtorácico no demuestra vegetaciones debe practicarse un ecocardiograma transesofágico.

El tratamiento recomendado es idéntico al descrito en el caso de la neumonía y la endocarditis. Existen recientes pruebas (128) de que el linezolid puede ser superior a la teicoplanina en la bacteriemia por *S. aureus* resistente a la metilicina.

Bacteriemia por enterococos

Un 20% de las bacteriemias por enterococos son poli-microbianas y, por lo tanto, el tratamiento antibiótico debe

atender a esta posibilidad. En todos los casos hay que descartar que sea secundaria a un foco (endocarditis, infección urinaria, abdominal, pélvica, de catéter, etc.) (129).

Algunas bacteriemias enterocócicas pueden no requerir tratamiento. Está indicado en pacientes con dos o más hemocultivos positivos y en aquéllos con un hemocultivo positivo que tienen signos de sepsis u otro cultivo positivo obtenido de una zona que debe ser estéril (130, 131).

En general el tratamiento de la bacteriemia debe seguir las pautas indicadas para la endocarditis (Tabla 6). La mayoría de las cepas de *E. faecalis* y algunas de *E. faecium* resistentes a la ampicilina (CMI >16 mg/l) son sensibles a las concentraciones sanguíneas del antibiótico (>100-150 mg/l) que se obtienen incrementando la dosis (18-30 g diarios). Por tanto, recomendamos que se utilice ampicilina siempre que la CMI \leq 64 mg/l (132, 133).

La bacteriemia por enterococos resistentes a la vancomicina puede tratarse con linezolid. En esta situación no es aconsejable el uso de teicoplanina. Los fenotipos VanA son resistentes a la teicoplanina (129) y los fenotipos VanB son sensibles, pero pueden hacerse resistentes con la exposición a la teicoplanina (134). Las cepas de *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus* (fenotipo VanC) son raras en el ser humano y suelen ser sensibles a la teicoplanina (129). La quinupristina-dalfopristina no está indicada en el tratamiento de las infecciones por *E. faecalis* por tener resistencia intrínseca (ligada a una bomba que elimina la dalfopristina del interior de la bacteria). Además, se han descrito cepas de *E. faecium* con resistencia adquirida a este antibiótico (129, 135).

El linezolid, como el resto de los antibióticos, tiene actividad bacteriostática frente a los enterococos. No se ha demostrado que sea superior a la ampicilina o la vancomicina, y por tanto no se puede recomendar en las infecciones por enterococos sensibles a la vancomicina. No obstante, la posibilidad de disponer de una formulación oral eficaz puede permitir continuar ambulatoriamente el tratamiento que se comenzó con un glucopéptido por vía intravenosa.

La duración del tratamiento de la bacteriemia por enterococos debe ser de 7 a 10 días. Se recomienda extender el tratamiento durante cuatro a seis semanas cuando se sospeche que el foco puede ser una endocarditis no demostrada (por ejemplo si hay factores predisponentes).

Bacteriemia por estafilococos coagulasa negativos

El aislamiento de estafilococos coagulasa negativos en hemocultivos puede corresponder a una contaminación en el momento de la punción. Sólo se considera valorable

cuando la bacteria está presente en dos o más hemocultivos o si se aísla en ambos frascos de un mismo hemocultivo y crece en las primeras 24 a 48 horas después de la extracción.

En líneas generales el tratamiento coincide con el expuesto para la endocarditis. Cuando la bacteria es sensible a la meticilina el paciente puede ser tratado con cloxacilina (1-2 g por vía intravenosa cada 4 horas). Si no se puede utilizar cloxacilina por antecedentes de hipersensibilidad a los betalactámicos deben valorarse otros antibióticos según el antibiograma (levofloxacino, clindamicina, rifampicina, gentamicina). No obstante, el 80% de los aislamientos son resistentes a la meticilina y deben ser tratados con vancomicina (30 mg/kg/día, hasta 2 g/día en dos dosis) o teicoplanina (400-800 mg/día). Existen cepas resistentes a la teicoplanina.

Infección por dispositivo intravascular

Las infecciones de válvulas cardíacas, injertos vasculares, catéteres intravasculares y marcapasos suelen estar producidas por estafilococos coagulasa negativos. Si la infección es grave debe valorarse la retirada del material protésico o cuerpo extraño, cuando sea posible (136, 137). El tratamiento antibiótico recomendado coincide con el expuesto previamente para otras infecciones por estafilococos coagulasa negativos. La asociación de glucopéptidos con rifampicina o gentamicina, o con ambas, puede evitar la retirada del cuerpo extraño.

INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

Las infecciones de piel y partes blandas forman un amplísimo número de cuadros clínicos de diferente etiología y gravedad. Los cocos grampositivos son unos de los agentes más frecuentes, en particular los estreptococos, los estafilococos y los enterococos. El principal productor de cuadros leves, como el impétigo, y más graves como la erisipela, las fascitis necrosantes y la mionecrosis, es *S. pyogenes*. Otro agente causal muy común de los piodermas, las hidrosadenitis, las celulitis, las infecciones por mordeduras y las infecciones de las úlceras por presión y de los pies de los diabéticos, y de la herida quirúrgica, es *S. aureus*. Los estafilococos coagulasa negativos y los enterococos se aíslan con asiduidad en las infecciones de herida quirúrgica y de las úlceras de los pies de los diabéticos y por presión. Su significado patógeno se discute en muchas ocasiones, aunque la persistencia en los cultivos parece acreditarlo (138, 139).

En algunos estudios de vigilancia sobre infecciones de piel y partes blandas realizados en Estados Unidos y Eu-

ropa se ha detectado cerca de un 25% de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina (140, 141).

La penicilina o sus derivados siguen siendo el tratamiento de elección de las infecciones por *S. pyogenes*. La clindamicina en monoterapia o asociada a penicilina es una excelente alternativa, ya que a diferencia de la anterior no se ve afectada por el efecto inóculo, donde hay muchas bacterias en fase estacionaria, e inhibe la síntesis de toxinas (142, 143). Las infecciones por estafilococos sensibles a la meticilina pueden tratarse con cloxacilina, amoxicilina-ácido clavulánico o una cefalosporina de primera o segunda generación (138, 142). Para los estafilococos resistentes a la meticilina las mejores opciones son el linezolid, que permite una terapia secuencial y por tanto domiciliaria, y los glucopéptidos, de uso exclusivo por vía parenteral (144, 145). Las infecciones enterocócicas pueden ser tratadas en monoterapia con ampicilina asociada a gentamicina si la gravedad lo requiere. En caso de resistencia o alergia a la penicilina se puede sustituir por un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) o linezolid (146). Las formas graves deben ser tratadas al inicio por vía parenteral, pudiendo hacer luego terapia secuencial, mientras que en las leves es posible ya de inicio el tratamiento ambulatorio por vía oral (147).

Osteomielitis

A lo largo de estos últimos años han cambiado muchos aspectos en la osteomielitis, pero *S. aureus* continúa siendo el agente etiológico más frecuente. El tratamiento de la infección crónica es particularmente difícil por la situación de isquemia y pH ácido del foco infeccioso (148).

En las infecciones por *S. aureus* sensibles a la meticilina el tratamiento antibiótico de elección es la cloxacilina, amoxicilina-ácido clavulánico o una cefalosporina de primera o segunda generación. Con todos es posible hacer terapia secuencial, pero con las dosis habituales por vía oral de cloxacilina (500 mg/6-8 horas) no se garantizan unas concentraciones óseas adecuadas (148, 149). En caso de alergia a los betalactámicos son buenas alternativas una fluoroquinolona asociada a rifampicina, trimetoprima-sulfametoxazol o clidamicina (150, 151).

En las osteomielitis por *S. aureus* resistentes a la meticilina son de elección los glucopéptidos, en particular la teicoplanina por la posibilidad de la dosis única diaria, la vía intravenosa e intramuscular, y su elevada concentración ósea (152). El linezolid es una excelente alternativa por su buena penetración ósea (60% de la sérica) y la posibilidad de la vía oral, que permite acortar la hospitalización, mejorar la calidad de vida y reducir gastos y el riesgo de infecciones nosocomiales. Su inconveniente es la trombocitopenia, re-

versible al retirar el fármaco, que aparece en tratamientos prolongados, generalmente a partir de las dos semanas (59, 153, 154).

Infecciones de prótesis articulares

Más de la mitad de las infecciones de prótesis articulares están producidas por cocos grampositivos, particularmente estafilococos (155).

En el tratamiento antimicrobiano de las infecciones de prótesis hay que distinguir dos situaciones diferentes: 1) si el implante se retira, en cuyo caso se debe orientar como una osteomielitis crónica; y 2) si el implante se mantiene, lo que supone una terapia de varios meses de duración condicionada por la formación de biopelículas que dificultan la llegada de los antibióticos a las bacterias y la actuación de los mecanismos de defensa naturales (156). La infección estafilocócica, cuando la prótesis se mantiene, debe tratarse con la asociación de rifampicina con una fluoroquinolona (levofloxacino) o trimetoprima-sulfametoxazol (151, 157-159). La utilidad de la rifampicina radica en su buena actividad sobre *Staphylococcus* spp. en fase estacionaria, y en su excelente penetración tanto en tejidos y fluidos corporales como en el interior de los fagocitos. Nunca se ha de utilizar en monoterapia por el rápido desarrollo de resistencias (158).

Si el estafilococo es resistente a la meticilina y las quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol por vía oral, asociada o no a rifampicina, es una buena opción (151). También lo es la teicoplanina con o sin rifampicina, aunque no permite una administración oral a largo plazo como el anterior fármaco (160). El linezolid puede ser la única opción por vía oral en muchas circunstancias, pero su uso está condicionado por la toxicidad medular, de tipo reversible, en tratamientos prolongados (161). Aunque el tratamiento completo durante varios meses quizás no sea posible, sí puede ocupar una etapa de la totalidad.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los microorganismos grampositivos participan a menudo en infecciones relacionadas con intervenciones neuroquirúrgicas. *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos causan el 50% a 60% de las infecciones de derivaciones de LCR. *S. aureus* está implicado en el 50% a 80% de las infecciones de la herida de craneotomía y en el absceso epidural, subdural o cerebral secundarios a craneotomía o traumatismo abierto. Asimismo, *S. aureus* debe considerarse en caso de absceso cerebral hematógeno en pa-

cientes con endocarditis y en adictos a drogas administradas por vía parenteral. Los estreptococos aerobios y anaerobios suelen formar parte de la flora mixta hallada en un buen número de abscesos cerebrales criptógenos y en los abscesos secundarios a otitis, sinusitis, infección odontógena o pulmonar. La meningitis asociada a la existencia de una fístula del LCR secundaria a un traumatismo craneoencefálico o cirugía se debe, en la inmensa mayoría de los casos, a una infección por *Streptococcus pneumoniae*.

Si el microorganismo es sensible a una penicilina (benzilpenicilina sódica, ampicilina o cloxacilina), a las cefalosporinas de tercera o cuarta generación, o al meropenem, debe darse preferencia a estos antimicrobianos. El tratamiento de la meningitis y de los abscesos requiere el empleo de dosis altas de cualquiera de ellos. La infección por cocos grampositivos resistentes a los antibióticos betalactámicos puede tratarse con vancomicina, trimetoprima-sulfametoxazol o linezolid. En caso de meningitis o de abscesos, si la función renal es normal, debe considerarse el empleo de dosis altas de vancomicina (1 g/8 horas, i.v.), especialmente durante el primer día. Las dosis siguientes han de ajustarse a los valores de la concentración sérica. La difusión de linezolid al LCR es buena (54), incluso con las meninges no inflamadas. La experiencia clínica con linezolid en el tratamiento de la meningitis por *E. faecium* (162-165), en infecciones de derivaciones de LCR por estafilococos coagulasa negativos (166) y en infecciones por *Nocardia* (167), aunque todavía escasa, ha sido muy favorable.

INFECCIONES OFTÁLMICAS PROFUNDAS

Los microorganismos grampositivos participan a menudo en infecciones oftálmicas profundas, que cursan con afectación del globo ocular (endoftalmitis) o de los tejidos blandos vecinos (celulitis preseptal u orbital). La infección puede ser secundaria a cirugía, a un traumatismo, a la existencia de flictenas conjuntivales filtrantes o a metástasis hematógena.

La endoftalmitis postquirúrgica aguda suele presentarse en el curso del mes siguiente a la extracción de una catarata con implantación de una lente intraocular (el 75% se manifiestan en la primera semana). *S. epidermidis* está implicado en el 50% a 70% de los casos. Hasta un 15% de los episodios pueden estar producidos por bacilos gramnegativos. La infección crónica se observa de dos semanas a varios meses después de la implantación de una lente intraocular y en cerca del 70% de los casos se encuentra *Propionibacterium acnes*.

La infección que aparece tras una herida penetrante o tras la rotura del globo ocular se debe, en el 60% de los ca-

sos, a estafilococos coagulasa negativos y *Bacillus cereus*; este último asociado con frecuencia a la presencia de un cuerpo extraño. Los bacilos gramnegativos (incluida *Pseudomonas aeruginosa*) y los hongos están implicados, cada uno, en alrededor del 10% de los episodios.

La infección secundaria a flictenas conjuntivales filtrantes producidas por el tratamiento del glaucoma o como un efecto indeseable de otras intervenciones quirúrgicas es de etiología estreptocócica en, al menos, la mitad de los episodios. La conjuntivitis es un factor de riesgo significativo. *Haemophilus influenzae* está implicado en un 25% de los casos.

En caso de endoftalmitis hematógena, la fuente de infección más común es la endocarditis. La adicción a drogas intravenosas es un factor de riesgo de infección por *S. aureus* y *B. cereus*. Los bacilos gramnegativos causan una tercera parte de los casos y *Candida albicans* afecta al ojo en cerca del 10% de los pacientes con candidemia.

La celulitis preseptal es secundaria a una extensión de infecciones localizadas (orzuelo, chalación, dacriocistitis, impétigo), a una infección de una herida traumática o a sinusitis aguda. En los niños menores de 4 años no vacunados debe considerarse la infección por *H. influenzae*.

La mayoría de los casos de celulitis orbitaria se asocian a sinusitis etmoidal aguda o crónica agudizada. Más raramente complican una celulitis preseptal o son secundarios a un traumatismo penetrante o a cirugía.

La penetración en el vítreo de la mayoría de los antibióticos es escasa (168). El linezolid (169) y las fluoroquinolonas (170) se hallan entre los antibióticos activos frente a microorganismos grampositivos que mejor penetran en el globo ocular. Sin embargo, dada la falta de experiencia clínica con su empleo, es necesario considerar la administración intravítrea de otros antimicrobianos (única vía que permite obtener de inmediato una concentración alta de antibiótico en el interior del globo ocular), especialmente si el paciente se atiende en fase de endoftalmitis clínicamente bien establecida. Por vía intravítrea puede emplearse vancomicina en combinación con un aminoglucósido o con ceftazidima, seguido del mismo tratamiento administrado por vía sistémica. La pauta de antibióticos elegida en caso de infección posquirúrgica debe ser activa frente a *Staphylococcus* spp. y bacilos gramnegativos (incluyendo *P. aeruginosa*), y en la infección postraumática debe serlo, además, frente a *B. cereus*. La mayoría de los estafilococos aislados en infecciones oculares muestran patrones de sensibilidad habituales (sin factores de resistencia añadidos), porque proceden de población no hospitalizada y no tratada previamente con antibióticos. La duración aproximada del tratamiento sistémico es de 7 a 10 días en caso de infección

por estafilococos coagulasa negativos y de 14 días si la infección es por *S. aureus*, *Streptococcus* spp. o bacilos gramnegativos.

En las formas graves, diagnosticadas en fase avanzada, con mala respuesta al tratamiento inicial o con reducción de la agudeza visual a la mera percepción de la luz, debe considerarse la vitrectomía con objeto de drenar el globo ocular.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES

Los cocos grampositivos causan el 10% a 20% de las infecciones del líquido ascítico en los pacientes cirróticos. *S. pneumoniae* es el microorganismo aislado con mayor frecuencia en las peritonitis primarias asociadas al síndrome nefrótico y al lupus eritematoso sistémico. Los estafilococos coagulasa negativos, seguidos en orden de frecuencia por *S. aureus*, están implicados en cerca del 50% de los episodios de peritonitis primaria como complicación de la diálisis peritoneal. Un 20% a 35% de los casos se deben a bacilos gramnegativos, incluida *P. aeruginosa*.

En la peritonitis secundaria y en abscesos intraabdominales es frecuente el hallazgo de *E. faecalis*, habitualmente formando parte de una flora mixta aerobia/anaerobia. En estos casos no es preciso administrar tratamiento específico; la cirugía y una pauta activa contra enterobacterias y microorganismos anaerobios suele ser suficiente. Sin embargo, está indicado o es prudente administrar un antibiótico con actividad antienterocócica si *Enterococcus* spp. se aísla en cultivo puro o predominante, si la infección cursa con bacteriemia, si el paciente lleva una prótesis valvular o padece una valvulopatía que predisponga a la endocarditis, y cuando la infección cumple criterios de sepsis grave.

Enterococcus spp. son el agente etiológico de un pequeño porcentaje de colangitis. Suelen observarse cuando el paciente lleva un drenaje biliar externo o una endoprótesis, o ha recibido tratamiento antibiótico con cefalosporinas. *Clostridium perfringens* está implicado con frecuencia como agente único o predominante en la colecistitis enfisematosa.

INFECCIONES URINARIAS

La infección urinaria producida por microorganismos grampositivos, exceptuando *Staphylococcus saprophyticus*, se observa casi exclusivamente en pacientes con anomalías anatómicas o funcionales de la vía urinaria. *S. saprophyticus* causa infección urinaria extrahospitalaria en mujeres jóvenes sexualmente activas. *Enterococcus* spp. es más fre-

cuente en los varones ancianos, en portadores de sonda urinaria y en enfermos que han recibido cefalosporinas.

S. epidermidis y *S. aureus* causan infección urinaria en pacientes portadores de sonda urinaria o con uropatía obstructiva e instrumentalización del tracto urinario. A menudo se trata de pacientes hospitalizados, en los cuales es frecuente la resistencia a la cloxacilina. La infección por *Corynebacterium urealyticum* se observa en pacientes con patología urológica, sonda urinaria y múltiples tratamientos antibióticos previos. Puede originar cistitis ulcerativa con depósitos de estruvita, litiasis vesical u obstrucción de la sonda por cristales de estruvita. El tratamiento debe incluir un glucopéptido o linezolid.

BIBLIOGRAFÍA

- González-Romo, F., Rubio, M., Betriu, C., Picazo, J.J. y Grupo IGP. Prevalencia y tratamiento de las infecciones por grampositivos en los servicios de medicina interna de hospitales españoles: Estudio IGP. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 428-435.
- Betriu, C., Palau, L., Gómez, M., Sánchez, A., Romero, J., Picazo, J.J. Bacteriemias en un hospital universitario: Estudio de los agentes etiológicos y de sus patrones de sensibilidad. Rev Clin Esp 1999; 199: 503-510.
- Ezpeleta, C. Bacteriemias intrahospitalarias. Rev Clin Esp 1997; 197 (monográfico 5): 15-20.
- Edmond, M. B., Wallace, S.E., McClish, D.K., Pfaller, M.A., Jones, R.N., Wenzel, R.P. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. Clin Infect Dis 1999; 29: 239-244.
- García-Leoni, M.E., Moreno, S., Rodeno, P., Cercenado, E., Vicente, T., Bouza, E. Pneumococcal pneumonia in adult hospitalized patients infected with the human immunodeficiency virus. Arch Intern Med 1992; 152: 1808-1812.
- Guerrero, A. Estudio etiológico de las osteomielitis bacterianas. Enferm Infecc Microbiol Clin 1987; 5: 517-520.
- Fluit, A.C., Schmitz, F.J., Verhoef, J. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 188-191.
- Vaqué, J. y Grupo de Trabajo EPINE. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles (Proyecto EPINE 1990-1999). Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, Madrid 2001.
- Diekema, D.J., Pfaller, M.A., Schmitz, F.J., Smayevsky, J., Bell, J., Jones, R.N., Beach, M., and the SENTRY Participants Group. Survey of infections due to Staphylococcus species: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001; 32: S114-S132.
- Jones, R.N., Marshall, S.A., Pfaller, M.A. y cols. Nosocomial enterococcal blood stream infections in the SCOPE Program: Antimicrobial resistance, species occurrence, molecular testing results, and laboratory testing accuracy. SCOPE Hospital Study Group. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 29: 95-102.

11. Villablanca, J.G., Steiner, M., Kersey, J. y cols. *The clinical spectrum of infections with viridans streptococci in bone marrow transplant patients*. Bone Marrow Transplant 1990; 5: 387-393.
12. Betriu, C., Romero, J. *Clostridium difficile*. Med Clin 1997; 108: 146-155.
13. Betriu, C., Ali Sánchez, B., Picazo, J.J., Grupo G+R. *Estudio epidemiológico de la infección por grampositivos resistentes (estudio G + R)*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 7-11.
14. Coello, R., Glynn, J.R., Gaspar, C., Picazo, J.J., Fereres, J. *Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA*. J Hosp Infect 1997; 37: 39-46.
15. Cercenado, E., Sánchez-Carrillo, C., Alcalá, L., Bouza, E. *Situación actual de la resistencia de Staphylococcus en España. Cuarto estudio nacional (1996). Grupo de Trabajo para el Estudio de Estafilococos*. Rev Clin Esp 1997; 197 (Suppl. 2): 12-18.
16. Picazo, J.J., Betriu, C., Rodríguez-Avial, I., Azahares, E., Ali Sánchez, B. y Grupo VIRA. *Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: Estudio VIRA*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20: 503-510.
17. Stefani, S., Varaldo P.E. *Epidemiology of methicillin-resistant staphylococci in Europe*. Clin Microbiol Infect 2003; 9: 1179-1186.
18. Boisson, K., Thouverez, M., Talon, D., Bertrand, X. *Characterisation of coagulase-negative staphylococci isolated from blood infections: Incidence, susceptibility to glycopeptides, and molecular epidemiology*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 660-665.
19. Cercenado, E., García-Leoni, M.E., Díaz, M.D. y cols. *Emergence of teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci*. J Clin Microbiol 1996; 34: 1765-1768.
20. Del'Alamo, L., Cereda, R.F., Tosin, I., Miranda, E.A., Sader, H.S. *Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci and characterization of isolates with reduced susceptibility to glycopeptides*. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34: 185-191.
21. Sloos, J. H., van de Klundert, J.A., Dijkshoorn, L., van Boven, C.P. *Changing susceptibilities of coagulase-negative staphylococci to teicoplanin in a teaching hospital*. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 787-791.
22. Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta, K., Oguri, T., Tenover, R.C. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility*. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 135-136.
23. Smith, T.L., Pearson, M.L., Wilcox, K.R. y cols. *Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus Working Group*. N Engl J Med 1999; 340: 493-501.
24. Tenover, F.C., Lancaster, M.V., Hill, B.C. y cols. *Characterization of staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin and other glycopeptides*. J Clin Microbiol 1998; 36: 1020-1027.
25. Sieradzki, K., Roberts, R.B., Haber, S.W., Tomasz, A. *The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection*. N Engl J Med 1999; 340: 517-523.
26. Ploy, M.C., Grelaud, C., Martin, C., de Lumley, L., Denis, F. *First clinical isolate of vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in a French hospital*. Lancet 1998; 351: 1212.
27. Oliveira, G.A., Dell-Aquila, A.M., Masiero, R.L. y cols. *Isolation in Brazil of nosocomial Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin*. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22: 443-448.
28. Liu, C., Chambers, H.F. *Staphylococcus aureus with heterogeneous resistance to vancomycin: Epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3040-3045.
29. Chang, S., Sievert, D.M., Hageman, J.C. *Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene*. N Engl J Med 2003; 348: 1342-1347.
30. Centers for Disease Control and Prevention. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus—Pennsylvania*. MMWR 2002; 51: 626-635.
31. Bozdogan, B., Esel, D., Whitener, C., Browne, F.A., Appelbaum, P.C. *Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strain isolated at the Hershey Medical Center*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 864-868.
32. Fitch, L., Johnson, A.P. *Reduced susceptibility to teicoplanin in a methicillin-resistant strain of Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 578.
33. Hassan, I. A., Chadwick, P.R., Johnson, A.P. *Clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) with reduced susceptibility to teicoplanin in Northwest England*. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 454-455.
34. Cepeda, J., Hayman, S., Whitehouse, T. y cols. *Teicoplanin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an intensive care unit*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 533-534.
35. Cisterna, R., Ibarra, K., Morla, A. *Estudio multicéntrico de resistencias en enterococos. Papel de la teicoplanina. Grupo Español de Estudio y Vigilancia de Resistencias*. Rev Esp Quimioterap 1999; 12: 237-243.
36. Linares, J., Tubau, F., Domínguez, M. *Antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae in Spain. An overview of the 1990s*. Mary Ann Liebert, Inc., New York 2000.
37. Navarro, C., Egido, P., Aspiroz, C. y cols. *Resistencia a penicilina y otros antimicrobianos en 301 aislamientos clínicos de Streptococcus pneumoniae*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18: 314-318.
38. Betriu, C., Casado, M.C., Gómez, M., Sánchez, A., Palau, M.L., Picazo, J.J. *Incidence of erythromycin resistance in Streptococcus pyogenes: A 10-year study*. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 33: 255-260.
39. Betriu, C., Culebras, E., Gómez, M. *Erythromycin and clindamycin resistance and telithromycin susceptibility in Streptococcus agalactiae*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1112-1114.
40. Rodríguez-Avial, I., Rodríguez-Avial, C., Culebras, E., Picazo, J.J. *Distribution of tetracycline resistance genes tet(M), tet(O), tet(L) and tet(K) in blood isolates of viridans group streptococci harbouring erm(B) and mef(A) genes. Susceptibility to quinupristin/dalfopristin and linezolid*. Int J Antimicrob Agents 2003; 21: 536-541.
41. Kennedy, H.F., Gemmell, C.G., Bagg, J., Gibson, B.E., Michie, J.R. *Antimicrobial susceptibility of blood culture isolates of viridans streptococci: Relationship to a change in empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia*. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 693-696.
42. Diekema, D.J., Beach, M.L., Pfaller, M.A., Jones, R.N. *Antimicrobial resistance in viridans group streptococci among patients with and without the diagnosis of cancer in the USA, Canada and Latin America*. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 152-157.
43. ZyvoxidTM (linezolid injection, linezolid tablets, linezolid for oral suspension) [package insert]. Pharmacia Upjohn Co., Kalamazoo, MI, April 2000.
44. Stalker, D.J., Jungbluth, G.L. *Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial*. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 1129-1140.
45. Verbist, L., Tjandramaga, B., Hendrickx, B. y cols. *In vitro activity and human pharmacokinetics of teicoplanin*. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 881-886.
46. Rowland, M. *Clinical pharmacokinetics of teicoplanin*. Clin Pharmacokinet 1990; 18: 184-209.

47. Boeckh, M., Lode, H., Borner, K., Höffken, G., Wagner, J., Koeppe, P. *Pharmacokinetics and serum bactericidal activity of vancomycin alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers.* Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 92-95.
48. Moellering, R.C. *Pharmacokinetics of vancomycin.* J Antimicrob Chemother 1984; 14 (Suppl. D): 43-52.
49. Delmee, M., Melin, P., Peetermans, W., Verbist, L., Verschraegen, G. *Treatment of Clostridium difficile colitis. Summary of a round table held in Brussels on March, 3rd, 1994.* Acta Clin Belg 1995; 50: 114-116.
50. Matzke, G.R. *Vancomycin.* En: Evans, W.E., Schentag, J.J., Jusko, W.J. (Eds.). Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Applied Therapeutics, Vancouver 1992; 15/1-15/31.
51. Wienkers, L.C., Wynalda, M.A., Feenstra, K.L., Slatter, J.G. *In vitro metabolism of linezolid (PNU-100766): Lack of induction or inhibition of cytochrome P450 enzymes and studies on the mechanism of formation of the major human metabolite, PNU-142586.* 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco (CA) 1999; A3.
52. Feenstra, K.L., Slatter, J.G., Stalker, D.J. y cols. *Metabolism and excretion of the oxazolidinone antibiotic linezolid (PNU-100766) following oral administration of [¹⁴C]PNU 100766 to healthy human volunteers.* 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego (CA) 1998; 17.
53. Hammerness, P., Parada, H., Abrams, A. *Linezolid: MAOI activity and potential drug interactions.* Psychosomatics 2002; 43: 248-249.
54. Villani, P., Regazzi, M.B., Marubbi, F. y cols. *Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 936-937.
55. Exner, K., Lang, E., Borsche, A., Lemperle, G. *Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of teicoplanin in patients undergoing breast surgery.* Eur J Surg 1992; 567 (Suppl.): 33-38.
56. Kropec, A., Daschner, F.D. *Penetration into tissues of various drugs active against Gram-positive bacteria.* J Antimicrob Chemother 1991; 27 (Suppl. B): 9-15.
57. Martin, C., Bourget, P., Alaya, M. y cols. *Teicoplanin in cardiac surgery: Intraoperative pharmacokinetics and concentrations in cardiac and mediastinal tissues.* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1150-1155.
58. de Lalla, F., Novelli, A., Pellizzer, G. y cols. *Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: Study of pharmacokinetics and tissue penetration.* Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 2693-2698.
59. Lovering, A.M., Zhang, J., Bannister, G.C. y cols. *Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement.* J Antimicrob Chemother 2002; 50: 73-77.
60. Rana, B., Butcher, I., Grigoris, P., Murnaghan, C., Seaton, R.A., Tobin, C.M. *Linezolid penetration into osteo-articular tissues.* J Antimicrob Chemother 2002; 50: 747-750.
61. 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: 3964-3966.
62. Steer, J.A., Papini, R.P., Wilson, A.P. y cols. *Pharmacokinetics of a single dose of teicoplanin in burn patients.* J Antimicrob Chemother 1996; 37: 545-553.
63. Buniva, G., Del Favero, A., Bernareggi, A., Patoia, L., Palumbo, R. *Pharmacokinetics of 14C-teicoplanin in healthy volunteers.* J Antimicrob Chemother 1988; 21 (Suppl. A): 23-28.
64. Honeybourne, D., Tobin, C., Jevons, G., Andrews, J., Wise, R. *Intrapulmonary penetration of linezolid.* J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1431-1434.
65. Conte, J.E., Jr., Golden, J.A., Kipps, J., Zurlinden, E. *Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1475-1480.
66. Nasraway, S.A., Shorr, A.F., Kuter, D.J., O'Grady, N., Le, V.H., Cammarata, S.K. *Linezolid does not increase the risk of thrombocytopenia in patients with nosocomial pneumonia: Comparative analysis of linezolid and vancomycin use.* Clin Infect Dis 2003; 37: 1609-1616.
67. Tarral, E., Jehl, F., Tarral, A. y cols. *Pharmacokinetics of teicoplanin in children.* J Antimicrob Chemother 1988; 21 (Suppl. A): 47-51.
68. Asbury, W.H., Darsey, E.H., Rose, W.B., Murphy, J.E., Buffington, D.E., Capers, Ch.C. *Farmacocinética de la vancomicina en neonatos y lactantes: Una evaluación retrospectiva.* Ann Pharmacother (ed. esp.) 1993; 1: 267-273.
69. Terragna, A., Ferrea, G., Loy, A. y cols. *Pharmacokinetics of teicoplanin in pediatric patients.* Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1223-1226.
70. Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Blumer, J.L. *Single dose pharmacokinetics of linezolid in infants and children.* Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1178-1184.
71. Lam, Y.W.F., Kapusnik-Uner, J.E., Sachdeva, M., Hackbarth, C., Gambertoglio, J.G., Sande, M.A. *The pharmacokinetics of teicoplanin in varying degrees of renal function.* Clin Pharmacother 1990; 47: 655-661.
72. Wilson, P.R. *Clinical pharmacokinetics of teicoplanin.* Clin Pharmacokinet 2000; 39: 167-183.
73. Shinabarger, D.L., Marotti, K.R., Murray, R.W. y cols. *Mechanism of action of oxazolidinones: Effects of linezolid and eperezolid on translation reactions.* Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2132-2136.
74. Brier, M.E., Stalker, D.J., Aronoff, G.R. y cols. *Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2775-2780.
75. DePestel, D.D., Peloquin, C.A., Carver, P.L. *Peritoneal dialysis fluid concentrations of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium peritonitis.* Pharmacotherapy 2003; 23: 1322-1326.
76. Kraft, M.D., Pasko, D.A., DePestel, D.D., Ellis, J.J., Peloquin, C.A., Mueller, B.A. *Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration: A case report.* Pharmacotherapy 2003; 23: 1071-1075.
77. Wilson, A.P.R., Grüneberg, R.N., Neu, H. *A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA.* Int J Antimicrob Agents 1994; 4 (Suppl. 1): 1-30.
78. Rayner, C.R., Forrest, A., Meagher, A.K., Birmingham, M.C., Schentag, J.J. *Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate programme.* Clin Pharmacokinetics 2003; 42: 1411-1423.
79. Rybak, M.J., Lerner, S.A., Levine, D.P. y cols. *Teicoplanin pharmacokinetics in intravenous drug abusers being treated for bacterial endocarditis.* Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 696-700.
80. Leader, W.G., Chandler, M.T.H., Castiglia, M. *Pharmacokinetic optimization of vancomycin therapy.* Clin Pharmacokinet 1995; 28: 327-342.
81. Zimmermann, A.E., Katona, B.G., Plaisance, K.I. *Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia.* Pharmacotherapy 1995; 15: 85-91.
82. Cantú, T.G., Yamanaka-Yuen, N.A., Lietman, P.S. *Serum vancomycin concentrations: Reappraisal of their clinical value.* Clin Infect Dis 1994; 18: 533-543.

83. Moellering, R.C., Jr. *Monitoring serum vancomycin levels: Climbing the mountain because it is there?* Clin Infect Dis 1994; 19: 1180-1181.
84. Humphrey, S.J., Curry, J.T., Turman, C.N., Stryd, R.P. *Cardiovascular sympathomimetic amine interactions in rats treated with monoamine oxidase inhibitors and the novel oxazolidinone antibiotic linezolid.* J Cardiovasc Pharmacol 2001; 37: 548-563.
85. Sahai, J., Healy, D.P., Shelton, M.J., Miller, J.S., Ruberg, J., Polk, R. *Comparison of vancomycin and teicoplanin induced histamine release and red man syndrome.* Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 765-769.
86. Rubinstein, E., Isturiz, R., Standiford, H.C. *Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: Comparator-controlled phase III studies.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1824-1831.
87. Gerson, S.L., Kaplan, S.I., Bruss, J.E. y cols. *Hematologic effects of linezolid: Summary of clinical experience.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2723-2726.
88. Richards, M.J., Edwards, J.R., Culver, D.H. y cols. *Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States.* Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 510-515.
89. Vincent, J.L., Bihari, D.J., Suter, P.M. y cols. *The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study; EPIC Internacional Advisory Committee.* JAMA 1995; 274: 639-644.
90. Rubinstein, E., Cammarata, S., Oliphant, T. y cols. *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: 402-412.
91. Wunderink, R.G., Cammarata, S.K., Oliphant, T. y cols. *Linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia: Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study.* Clin Ther 2003; 25: 980-992.
92. Fagon, J., Patrick, H., Haas, D.W. y cols. *Treatment of Gram-positive nosocomial pneumonia: Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin; Nosocomial Pneumonia Group.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 753-762.
93. Stevens, D.L., Herr, D., Lampiris, H. y cols. *Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections.* Clin Infect Dis 2002; 34: 1481-1490.
94. Wunderink, R.G., Rello, J., Cammarata, S.K. y cols. *Linezolid vs vancomycin. Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia.* Chest 2003; 124: 1789-1797.
95. Cruciani, M., Gatti, G., Lazzarini, L. y cols. *Penetration of vancomycin into human lung tissue.* J Antimicrob Chemother 1996; 38: 865-869.
96. Mylonakis, E., Calderwood, S.B. *Infective endocarditis in adults.* N Engl J Med 2001; 345: 1318-1330.
97. Del Río, A., García de la María, C., Marco, F., Miro, J.M., Grupo Estudio EI. *Avances en el tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa en el año 2000.* Inf Ter Nac Salud 2000; 24: 109-128.
98. Fowler, V.G., Sanders, L.L., Kuo Kong, L. y cols. *Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: 59 prospectively identified cases with follow-up.* Clin Infect Dis 1999; 28: 106-114.
99. Chang, F.Y., MacDonald, B.B., Peacock, J.E. y cols. *A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia. Incidence of endocarditis, risk factor for mortality, and clinical impact of methicillin resistance.* Medicine 2003; 82: 322-332.
100. Wilson, W.R., Karchmer, A.W., Dajani, A.S. y cols. *Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to Streptococci, Enterococci, Staphylococci and HACEK microorganisms.* JAMA 1995; 274: 1706-1713.
101. Gilbert, D.N., Moellering, R.C., Sande, M.A. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 33th ed.* Antimicrobial Therapy, Vermont 2003.
102. Le, T., Bayer, A.S. *Combination antibiotic therapy for infective endocarditis.* Clin Infect Dis 2003; 36: 615-621.
103. Marco, F., Miró, J.M., del Río, A. y cols. *Efficacy of fosfomicin (Fos) plus imipenem (Imi) or ceftriaxone (Cro) combination in the treatment of experimental endocarditis (EE) due to a methicillin-resistant Staphylococcus aureus (Sarm).* 40th Interscience Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto/Ontario/Canada 2000; Abstr. 1009.
104. Anwer, S., Keefer, M.C., Evans, T.G. *Quinupristin/dalfopristin for treatment of MRSA endocarditis refractory to conventional therapy.* Infect Dis Clin Pract 1998; 7: 414-416.
105. Drew, R.H., Perfect, J.R., Srinath, L. y cols. *Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy.* J Antimicrob Chemother 2000; 46: 775-784.
106. Sgarabotto, D., Cusinato, R., Narme, E. y cols. *Synercid plus vancomycin for the treatment of severe methicillin-resistant Staphylococcus aureus and coagulase-negative Staphylococci infections: Evaluation of 5 cases.* Scand J Infect Dis 2002; 34: 122-126.
107. Garrigues, B. *Synercid emergency prescription program. The French experience.* Presse Med 2002; 23: 297-301.
108. Oramas-Shirey, M.P., Buchanan, L.V., Dileto-Fang, C.L. y cols. *Efficacy of linezolid in a staphylococcal endocarditis rabbit model.* J Antimicrob Chemother 2001; 47: 349-352.
109. Dressler, L.D., Birmingham, M.C., Karcher, A.W., Rayner, C.R., Flavin, S.M., Schentag, J.J. *Results of treating infective endocarditis with linezolid.* 40th Interscience Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto/Ontario/Canada 2000; Abstr. 2239.
110. Jacqueline, C., Caillon, J., Le Mabecque, V.L.E., Miegerville, A.F., Bugnon, D., Potel, G. *Linezolid (LNZ) combined with imipenem (IMP): In vivo synergy in a methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) rabbit endocarditis model.* 43rd Interscience Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago (IL) 2003; Abstr. B 1093.
111. Andrade-Baiocchi, S., Tognim, M.C., Baiocchi, O.C., Sader, H.S. *Endocarditis due to glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus: Case report and strain characterization.* Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 45: 149-152.
112. Llinares, P., Núñez, M., Cordero, L., Pereira, S., Romero, E., Moure, R. *Endocarditis infecciosa nosocomial en pacientes sin prótesis cardiaca.* Rev Clin Esp 1997; 197: 814-818.
113. Vandenesch, F., Etienne, J., Reverdy, M.E., Eykyn, S.J. *Endocarditis due to Staphylococcus lugdunensis: Report of 11 cases and review.* Clin Infect Dis 1993; 17: 871-876.
114. Llinares, P., Moure, R., Cerqueiro, J. y cols. *Endocarditis por Staphylococcus lugdunensis. Incidencia hospitalaria.* Enferm Infecc Microbiol Clin 1998; 16: 233-236.
115. Olaison, L., Schadewitz, K., for the Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. *Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: Can shorter therapy with aminoglycosides be used?* Clin Infect Dis 2002; 34: 159-166.

116. Gavaldá, J., Onrubia, P.L., Gómez, M.T. y cols. *Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to Enterococcus faecalis with no high-level resistance to aminoglycosides*. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 514-517.
117. Safdar, A., Bryan, C.S., Stinson, S., Saunders, D.E. *Prosthetic valve endocarditis due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium: Treatment with chloramphenicol plus minocycline*. Clin Infect Dis 2002; 34: 61-63.
118. Thompson, R.L., Lavin, B., Talbot, G.H. *Endocarditis due vancomycin-resistant Enterococcus faecium in an immunocompromised patient: Cure by administering combination therapy with quinupristin-dalfopristin and high-dose ampicillin*. South Med J 2003; 96: 818-820.
119. Matsumura, S., Simor, A.E. *Treatment of endocarditis due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium with quinupristin/dalfopristin, doxycycline, and rifampin: A synergistic drug combination*. Clin Infect Dis 1998; 27: 1554-1556.
120. Birmingham, M.C., Rayner, C.R., Meagher, A.K. y cols. *Linezolid for treatment of multidrug-resistant, Gram-positive infections: Experience from a compassionate-use program*. Clin Infect Dis 2003; 36: 159-168.
121. Rao, N., White, G.J. *Successful treatment of Enterococcus faecalis prosthetic valve endocarditis with linezolid*. Clin Infect Dis 2002; 35: 902-904.
122. Babcock, H.M., Ritchie, D.J., Christiansen, E. y cols. *Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus endocarditis with oral linezolid*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1373-1375.
123. Ang, J.Y., Lua, J.L., Turner, D.R., Asmar, B.I. *Vancomycin-resistant Enterococcus faecium endocarditis in premature infant successfully treated with linezolid*. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 1101-1103.
124. Lefort, A., Saleh, M.A., Garry, L. y cols. *Activity of LY333328 combined with gentamicin in vitro and in rabbit experimental endocarditis due to vancomycin-susceptible or resistant Enterococcus faecalis*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3017-3021.
125. Akins Ronda, L., Rybak, M.J. *Bactericidal activities of two daptomycin regimens against clinical strains of glycopeptide intermediate-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant Enterococcus faecium, and methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 454-459.
126. Boucher, H.W., Thauvin, E.C., Loebenderg, D. y cols. *In vivo activity of evernimicin (SCH 27899) against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in experimental infective endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 208-211.
127. Souli, M., Thauvin, E.C., Eliopoulos, G.M. *In vivo activities of evernimicin (SCH 27899) against vancomycin-susceptible and vancomycin-resistant enterococci in experimental endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2733-2739.
128. Wicox, M., Nathwani, D., Dryden, M. *Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections*. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 335-344.
129. Girón-González, J.A., Pérez-Cano, R. *Tratamiento de las infecciones por enterococo*. Rev Clin Esp 2003; 203: 482-485.
130. Noskin, G.A., Peterson, L.R., Warren, J.R. *Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis bacteremia: Acquisition and outcome*. Clin Infect Dis 1995; 20: 296-301.
131. Montecalvo, M.A., Shay, D.K., Patel, P. y cols. *Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci*. Arch Intern Med 1996; 156: 1458-1462.
132. Murray, B.E. *Vancomycin-resistant enterococcal infections*. N Engl J Med 2000; 342: 710-720.
133. Dodge, R.A., Daly, J.S., Davaro, R. y cols. *High-dose ampicillin plus streptomycin for treatment of a patient with severe infection due to multi-resistant enterococci*. Clin Infect Dis 1997; 25: 1269-1270.
134. Aslangul, E., Baptista, M., Fantin, B. y cols. *Selection of glycopeptide-resistant mutants of VanB type Enterococcus faecalis BM4281 in vitro and in experimental endocarditis*. J Infect Dis 1995; 171: 106-112.
135. Eliopoulos, G.M. *Quinupristin-dalfopristin and linezolid: Evidence and opinion*. Clin Infect Dis 2003; 138: 135-142.
136. Mermel, L.A., Farr, B.M., Sheretz, R.J. y cols. *Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1249-1272.
137. Karchmer, A.W., Longworth, D.L. *Infections of intracardiac devices*. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 477-505.
138. Gomis, M., Sánchez, B., Ferrández, A., Barberán, J. *Infecciones de la piel y los tejidos blandos*. Rev Esp Quimioterap 1998; 11 (Supl. 3): 73-79.
139. Smith, A.J., Daniels, T., Bohnen, J.M. *Soft tissue infections and the diabetic foot*. Am J Surg 1996; 172 (Suppl. 6A): 7S-12S.
140. Colsky, A.S., Kirsner, R.S., Kerdel, F.A. *Analysis of antibiotic susceptibilities of skin wound flora in hospitalized dermatology patients. The crisis of antibiotic resistance has come to the surface*. Arch Dermatol 1998; 134: 1006-1009.
141. Jones, M.E., Schmitz, F.J., Fluit, A.C., Acar, J., Gupta, R., Verhoef, J., and the SENTRY participants group. *Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections during 1997 from an international surveillance programme*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 403-408.
142. File, T.M., Tan, J.S. *Treatment of skin and soft-tissue infections*. Am J Med 1995; 169 (Suppl. 5A): 27S-33S.
143. Bisno, A., Stevens, D. *Streptococcal infections of skin and soft tissues*. N Engl J Med 1996; 334: 240-245.
144. Hau, T. *Efficacy and safety of linezolid in the treatment of skin and soft tissue infections*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 491-498.
145. Swartz, M.N. *Cellulitis*. N Engl J Med 2004; 350: 904-912.
146. Landman, D., Quale, J.M. *Management of infections due to resistant enterococci: A review of therapeutic options*. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 161-170.
147. Deery, H.G. *Outpatient parenteral anti-infective therapy for skin and soft-tissue infections*. Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 935-949.
148. Lew, D.P., Waldvogel, F.A. *Osteomyelitis*. N Engl J Med 1997; 336: 999-1007.
149. Gentry, L.O. *Oral antimicrobial therapy for osteomyelitis*. Ann Intern Med 1991; 114: 986-987.
150. Rissing, J.P. *Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: Role of the quinolones*. Clin Infect Dis 1997; 25: 1327-1333.
151. Stein, A., Bataille, J.F., Drancourt, M. y cols. *Ambulatory treatment of multidrug-resistant Staphylococcus-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole)*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3086-3091.
152. Gomis, M., Barberán, J., López-Arceo, J. y cols. *Teicoplanin in the treatment of staphylococcal osteomyelitis*. Ann Exp Clin Med 1994; 4: 171-176.
153. Melzer, M., Goldsmith, D., Gransden, W. *Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in a patient receiving hemodialysis and with persistent methicillin-resistant Staphylococcus au-*

- reus and vancomycin-resistant Enterococcus bacteremias*. Clin Infect Dis 2000; 31: 208-209.
154. Rayner, C.R., Baddour, L.M., Birmingham, M.C., Norden, C., Meagher, A.K., Schentag, J.J. *Linezolid in the treatment of osteomyelitis: Results of compassionate use experience*. Infection 2004; 32: 8-14.
155. Tsukayama, D.T., Estrada, R., Gustilo, R.B. *Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections*. J Bone Joint Surg Am 1996; 78: 512-523.
156. Gillespie, W.J. *Prevention and management of infection after total joint replacement*. Clin Infect Dis 1997; 25: 1310-1317.
157. Drancourt, M., Stein, A., Argenson, J.N., Zannier, A., Curvale, G., Raoult, D. *Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of Staphylococcus-infected orthopedic implants*. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1214-1218.
158. Zimmerli, W., Widmer, A.F., Blatter, M., Frei, R., Ochsner, P.E. *Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: A randomized controlled trial*. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA 1998; 279: 1537-1541.
159. Sociedad Española de Quimioterapia y Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. *Diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección de prótesis articulares*. Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 467-478.
160. Davey, P.G., Rowley, D.R., Phillips, G.A. *Teicoplanin – Home therapy for prosthetic joint infections*. Eur J Surg Suppl 1992; 567: 23-25.
161. Bassetti, M., Di Biagio, A., Cenderello, G. y cols. *Linezolid treatment of prosthetic hip infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. J Infect 2001; 43: 148-1489.
162. Steinmetz, M., Kalfas, I.H., Willis, B. y cols. *Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus meningitis with linezolid: Case report and review of the literature*. Crit Care Med 2001; 29: 2383-2385
163. Shaikh, Z.H., Peloquin, C.A., Ericsson, C.D. *Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis linezolid: Case report and literature review*. Scand J Infect Dis 2001; 33: 375-379.
164. Hachem, R., Afif, C., Gokaslan, Z. y cols. *Successful treatment of vancomycin-resistant Enterococcus meningitis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 432-434
165. Graham, P.L., Ampofo, K., Saiman, L. y cols. *Linezolid treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium ventriculitis*. Pediatric Infect Dis J 2002; 21: 798-800.
166. Gill, C.J., Murphy, M.A., Hamer, D.H. y cols. *Treatment of Staphylococcus epidermidis ventriculo-peritoneal shunt infection with linezolid*. J Infection 2002; 45: 129-132.
167. Moylett, E., Pacheco, S., Brow-Elliott, B. y cols. *Clinical experience with linezolid for the treatment of Nocardia infection*. Clin Infect Dis 2003; 36: 313-318.
168. Axelrod, J.L., Klein, R.M., Bergen, R.L., Sheikh, M.Z. *Human vitreous levels of selected antistaphylococcal antibiotics*. Am J Ophthalmol 1985; 100: 570-575.
169. García, E., Mensa, J., López, Y. y cols. *Penetration of linezolid into anterior chamber (aqueous humour) of the human eye after intravenous administration*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 670-672.
170. Fiscella, R.G., Nguyen, T.K.P., Cwik, M.J. y cols. *Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after oral administration*. Ophthalmology 1999; 106: 2286-2290.