

Protocolo para el manejo de las infecciones graves por *Staphylococcus aureus*

J. Calderón-Parra*, S. de la Fuente Moral y A. Díaz de Santiago

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Segovia de Arana (IDIPHISA). Majadahonda. Madrid. España.

Palabras Clave:

- *Staphylococcus aureus*
- Estafilococo sensible a meticilina
- Estafilococo resistente a meticilina

Keywords:

- *Staphylococcus aureus*
- Methicillin-sensitive staphylococcus
- Methicillin-resistant staphylococcus

Resumen

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* (SA) son frecuentes y suponen una elevada morbimortalidad. Los principales antibióticos en el tratamiento de SA sensible a meticilina (SASM) son cloxacilina y cefazolina. En el tratamiento de SA resistente a meticilina (SARM), los principales fármacos son vancomicina y daptomicina. Otros antibióticos que pueden tener utilidad incluyen linezolid, rifampicina o fluoroquinolonas. En el tratamiento empírico de las infecciones por SA se deberá tener en cuenta el riesgo de SARM. El tratamiento dirigido y la duración del mismo, en ausencia de bacteriemia, está condicionado en gran medida por el foco de la infección y su adecuado control o no. En presencia de bacteriemia, se deberá valorar la posibilidad de endocarditis infecciosa y se deberán realizar hemocultivos de control hasta su negativización. Para bacteriemia no complicada serán necesarios 14 días de tratamiento desde el primer hemocultivo negativo, mientras que si la bacteriemia es complicada la duración será de al menos 28 días.

Abstract

Protocol for the management of severe *Staphylococcus aureus* infections

Staphylococcus aureus (SA) infections are common and have a high morbidity and mortality. The main antibiotics for treating methicillin-sensitive SA (MSSA) are cloxacillin and cefazolin. The main drugs for treating methicillin-resistant SA (MRSA) are vancomycin and daptomycin. Other antibiotics that may be of use include linezolid, rifampicin, or fluoroquinolones. In the empirical treatment of SA infections, the risk of MRSA must be taken into account. The treatment target and its duration, in absence of bacteremia, is conditioned in large part by the source of the infection and whether it is suitably controlled or not. When bacteremia is present, the possibility of infectious endocarditis must be evaluated and follow-up blood cultures must be conducted until they are negative. For uncomplicated bacteremia, 14 days of treatment from the first negative blood culture are necessary whereas if the bacteremia is complicated, treatment must have a duration of at least 28 days.

Introducción

Staphylococcus aureus (SA) es una de las principales causas de infección bacteriana en seres humanos. Junto con su elevada frecuencia, las infecciones por este microorganismo se asocian a una elevada tasa de mortalidad, cercana al 20% en caso de bacteriemia no complicada, y que puede ser superior al 40% en casos de endocarditis infecciosa (EI). Por ello se entiende

que es fundamental para el clínico tener un conocimiento profundo y actualizado del manejo óptimo de la misma^{1,2}.

En los últimos años, esto se ha vuelto más complicado por varias razones, entre ellas el diverso espectro clínico de infecciones por SA, cambios en el abordaje diagnóstico, incremento en resistencias antibióticas y desarrollo de nuevos antibióticos, dudas en la duración necesaria del antibiótico, incremento de la edad y comorbilidad de los pacientes, etc.

Los aspectos epidemiológicos, espectro clínico y mecanismos de resistencia de SA se han explicado en la actualización dedicada a las infecciones estafilocócicas correspondiente.

*Correspondencia

Correo electrónico: jorge050390@gmail.com

Este protocolo pretende ser un documento de consulta sobre el manejo de las infecciones por SA. Expondremos primero una breve parte teórica sobre las diversas armas terapéuticas con las que contamos (explicada más en profundidad en el texto de actualización de las infecciones estafilocócicas). Posteriormente, hablaremos sobre el manejo de las infecciones por SA con diversos focos y de la bacteriemia, complicada o no, por SA. Finalizaremos exponiendo las principales controversias que existen en el manejo de estos pacientes.

Opciones terapéuticas disponibles

Betalactámico

Las penicilinas semisintéticas (cloxacilina) constituyen el tratamiento intravenoso de elección para la mayoría de las infecciones graves por SA sensible a meticilina (SASM), aunque las cefalosporinas de primera generación (cefazolina) podrían ser una alternativa en infecciones que no tengan alto inóculo (como EI o abscesos)³⁻⁵. En aquellos casos de SASM que no produzcan betalactamasas, las penicilinas clásicas (penicilina, amoxicilina) son buenas alternativas⁶. En cuanto a tratamientos orales, las penicilinas semisintéticas tienen una absorción errática y no deberían emplearse. Como alternativas orales, disponemos de algunas cefalosporinas de primera generación con excelente biodisponibilidad (cefadroxilo). La combinación amoxicilina-clavulánico oral también puede ser una opción válida. El resto de betalactámicos no debieran emplearse en el tratamiento de infecciones graves confirmadas por SA, salvo etiología polimicrobiana.

Glucopéptidos

Vancomicina sigue siendo el tratamiento estándar de elección para infecciones graves por SA resistente a meticilina (SARM)⁷. El principal inconveniente de vancomicina es su estrecho margen terapéutico. Para asegurar la eficacia se requiere una relación área bajo la curva en 24 horas/concentración mínima inhibitoria (ABC_{24h}/CMI) superior a 400, habiéndose comprobado que un ABC_{24h} superior a 600 se asocia con una mayor toxicidad, especialmente renal⁸. Aunque clásicamente se realizaban niveles valle para la monitorización, en las últimas guías se recomienda el control de la posología de vancomicina mediante el cálculo del ABC_{24h} , con un objetivo entre 400-600, que se puede realizar fácilmente mediante herramientas disponibles de forma gratuita en internet. Alternativamente, se acepta la posibilidad de una perfusión continua con el objetivo de mantener niveles constantes de 18-25 mg/dl.

Otros antibióticos

Daptomicina

Es una alternativa a tener en cuenta, aunque no hay suficiente evidencia para recomendarlo de forma generalizada⁹. Sí se re-

comienda en infecciones por SARM con CMI a vancomicina superior a 1,5 mg/dl (riesgo de fracaso con vancomicina) y como rescate¹⁰. El surfactante pulmonar inactiva daptomicina, por lo que no debe administrarse en caso de neumonía.

Linezolid

Tiene como principales características un efecto antitoxina, su excelente penetrancia en focos de difícil acceso (como hueso o líquido cefalorraquídeo) y su excelente biodisponibilidad oral¹¹. Su principal inconveniente es la toxicidad mitocondrial (mielosupresor y neurotóxico), sobre todo con tratamientos prolongados.

Fluoroquinolonas

Por su elevada biodisponibilidad oral, pueden tener un papel en el tratamiento oral de ciertas infecciones por SA. Su uso más clásico es el tratamiento de consolidación de infecciones osteoarticulares.

Rifampicina

Tiene capacidad de penetrar en el biofilm bacteriano de SA, por lo que su principal utilidad será como tratamiento adyuvante en aquellas infecciones que involucren material protésico. Se recomienda iniciar este antibiótico tras varios días de tratamiento eficaz previo.

Otros antibióticos activos, como fosfomicina, cotrimoxazol y tetraciclinas (tigeciclina y doxiciclina) tienen una utilidad limitada, aunque se pueden considerar en casos muy concretos.

Por otro lado, en los últimos años se han comercializado varios nuevos antibióticos con actividad frente a SA, destacando los siguientes:

Ceftarolina/ceftobiprol

Únicos betalactámicos activos frente SARM y que suponen una alternativa en ciertos escenarios (neumonía o tratamientos de rescate).

Dalbavancina

La principal característica es su prolongada vida media, lo que permite administraciones semanales o quincenales. Así, su principal utilidad es la posibilidad de altas hospitalarias precoces y tratamientos ambulatorios.

Tedizolid

Vendría a ser la «versión mejorada» de linezolid, con las mismas ventajas que el mismo, pero con menos efectos secundarios. Ello hace que tedizolid sea interesante en infecciones que requieran tratamientos prolongados o no puedan tolerar linezolid.

Infecciones graves por *Staphylococcus aureus* sin bacteriemia ni endocarditis

El algoritmo de la figura 1 resume el manejo de las infecciones graves por SA en ausencia de bacteriemia o endocarditis.

Evaluación inicial	Sospecha de infección grave por SA											
	Anamnesis, exploración física y PPCC		Determinar foco de la infección		Extraer hemocultivos		Bacteriemia por SA → Ver algoritmos 2 y 3					
	Valorar necesidad de cubrir otras infecciones polimicrobianas		Negativos		Positivos		Decidir ruta de antibiótico (oral vs IV) según gravedad y foco. Si IV inicial valorar paso a vía oral tras mejoría clínica y control del foco					
Control del foco	Piel y partes blandas		Artitis		Osteomielitis		Neumonía	Meningitis y otras infecciones de SNC				
	Celulitis	Piomiositis y absesos profundos	No protésica	Protésica	Osteosíntesis	No osteosíntesis	Generalmente no indicado, valorar Qx si absceso con mala evolución	Retirada de drenajes y dispositivos intracraneales si presentes				
Antibioterapia	Considerar la posibilidad de SA resistente a metilina si institucionalización en residencias geriátricas, antecedentes de colonización/infección por SARM conocida, antibioterapia previa, ingreso/contactos hospitalarios recientes, celulitis/neumonía graves en paciente joven. Conocer la epidemiología local											
	SARM	IV: linezolid. Alternativas: vancomicina, daptomicina Oral: linezolid cotrimoxazol, clindamicina, doxicilina		IV: vancomicina Alt: dapto line Oral: lline, cotri, doxi, levofloxora		IV: vancomicina Alternativa: dapto line Oral: levo, doxi, cotri, line Combinar con rifampicina salvo CI		IV: vancomicina Alt: dapto line Oral: levofloxacino ± rifampicina Linezolid		Linezolid o vancomicina No usar daptomicina, escasa penetrancia en SNC y se inactiva en surfactante pulmonar		
SASM	IV: cefazolina, cloxacilina Oral: cefadroxilo, amoxicilina/clavulánico		IV: cloxacilina o cefazolina Oral: cefadroxilo, amoxi/clav		IV: claxocilina o cefaxolina Oral: levo, cefadroxilo. Amoci/clav Combinar con rifampicina salvo CI		IV: cloxacilina o cefazolina Oral: levofloxacino ± rifampicina Linezolid		Cloraxacilina o cefazolina (si neumonía, no usar cefazolina en meningitis por escasa penetrancia SNC)			
Duración	5-7 días Valorar 14 días si escasa respuesta o gravedad		14 días tras el control del foco		4 semanas Si buena respuesta y control del foco, paso a oral tras 2 ss IV		6 semanas 3 meses dependiendo del tipo control del foco Valorar ATB supresor crónico si no posible el control del foco		6 semanas Al menos 2 ss IV Si desbordamiento completo de hueso infectado 2-5 días		14 días tras control del foco (si necesario) Se puede completar ciclo vía oral si hemodinámicamente estable, buena respuesta y control del foco	

Fig. 1.

Tratamiento de las infecciones graves por *Staphylococcus aureus* sin bacteriemia, incluyendo evaluación inicial del foco, control del foco, antibioterapia y duración del tratamiento.

CI: contraindicación; IV: intravenoso; PPCC: pruebas complementarias; SA: *Staphylococcus aureus*; SNC: sistema nervioso central; SS: semanas.

El tratamiento empírico y dirigido de las infecciones graves por SA dependerá, en gran medida, del foco de la infección y de la gravedad del paciente^{1-3,12}.

Para el tratamiento empírico será necesario tener en cuenta factores de riesgo de infección por SARM, como los contactos hospitalarios o residencias geriátricas previos, antibioterapia previa, colonización conocida, infecciones compatibles con leucocidina de Pantón-Valentine (neumonías necrotizantes o infecciones de piel y partes blandas graves en pacientes jóvenes) y la epidemiología local. En ausencia de estos factores, el tratamiento empírico puede realizarse con un betalactámico. Por el contrario, si existen factores de riesgo de SARM, o si el paciente se encuentra en situación de extrema gravedad, el tratamiento empírico inicial debe incluir un fármaco que cubra este microorganismo, como vancomicina. Algunos expertos sugieren que, en estos casos, debe asociarse además cloxacilina, ya que se ha comprobado que el SARM tiene peor pronóstico si el tratamiento no incluye un betalactámico.

Para el tratamiento dirigido, se deberá ajustar el antibiótico al antibiograma y al foco de la infección (fig. 1). Si la gravedad y el foco lo permiten, será aconsejable el paso a vía oral que permita el alta hospitalaria. La duración del tratamiento será individualizada al foco de la infección y a la respuesta clínica (fig. 1).

Hay que destacar, además, que muchas infecciones requerirán un adecuado control del foco, sin el cual la posibilidad de fracaso es muy elevada. El control del foco puede incluir drenaje de abscesos, intervenciones quirúrgicas, retirada de materiales protésicos, etc.

Manejo de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

En el abordaje de la bacteriemia por SA se diferencian dos apartados que deberán ser llevados a cabo de forma simultánea: evaluación y diagnóstico (tanto del foco primario como de émbolos sépticos secundarios) y el tratamiento propiamente dicho.

Evaluación y diagnóstico del foco

El algoritmo de la figura 2 resume la evaluación y el diagnóstico del foco, tanto primario como posibles focos metastásicos, de la infección por SA. La evaluación de la bacteriemia por SA deberá incluir:

Adecuada historia clínica

Incluyendo la historia de posibles puertas de entradas (punciones recientes, heridas, etc.). Una adecuada historia clínica puede revelar el foco primario y/o metastásicos en un porcentaje elevado de pacientes. En un paciente ingresado o con accesos venosos (periféricos o centrales), en ausencia de otra puerta de entrada aparente, se deberá asumir que el acceso venoso es el foco primario. Hay que tener en cuenta que los émbolos sépticos pueden desarro-

llarse tras el ingreso, por lo que se deberá reevaluar diariamente a los pacientes para descartar complicaciones.

Hemocultivos de control

Por su implicación pronóstica y terapéutica, será necesario extraer hemocultivos de control al menos cada 48 horas hasta la negativización.

Ecocardiografía

Debe realizarse, al menos, un ecocardiograma transtorácico (ETT) en toda bacteriemia por SA. La necesidad de ecocardiograma transesofágico (ETE) es más controvertida. Se propone la posibilidad de no realizar el ETE en pacientes con ETT negativo y que cumplan todas las siguientes condiciones: origen no comunitario, ausencia de dispositivos cardíacos, ausencia de hemodiálisis, ausencia de signos clínicos de endocarditis, control del foco (si existe) precoz y negativización de los hemocultivos y desaparición de la fiebre en 72 horas.

Pruebas de imagen adicionales

Las pruebas de imagen deberán guiarse por la historia clínica y no se recomienda su realización de forma sistemática. En aquellos pacientes sin foco primario claro o con persistencia de fiebre y/o hemocultivos positivos sin otra explicación, se recomendaría la realización de una tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computadorizada (PET-TC) para descartar focos ocultos.

Un aspecto importante, con influencia en el tratamiento, será distinguir la bacteriemia por SA no complicada y la bacteriemia complicada (fig. 2). La bacteriemia por SA no complicada se define como aquella que cumple todas las siguientes condiciones: ausencia de focos sépticos secundarios, control precoz del foco primario (si existe), ausencia de endocarditis, ausencia de material protésico cardíaco y desaparición de fiebre y hemocultivos positivos. Si el paciente presenta una de estas condiciones, la bacteriemia será clasificada como complicada.

Tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

El algoritmo de la figura 3 resume el tratamiento de la bacteriemia por SA. El antibiótico empírico será similar al comentado en el apartado de infecciones graves por SA. Igualmente, el antibiótico dirigido deberá ser individualizado al foco (figs. 1 y 3). En cuanto a la duración de la antibioterapia, si se trata de una bacteriemia no complicada, serán suficientes 14 días desde el primer hemocultivo negativo (en caso de que el foco primario no haga necesaria una mayor duración). En caso de bacteriemia complicada, se deberá realizar un tratamiento sistémico durante 4 a 6 semanas desde el primer hemocultivo negativo.

Igual que en otras infecciones graves por SA, será fundamental el adecuado control del foco de forma precoz. En el caso de las bacteriemias por SA con sospecha de origen vascular (ya sea acceso venoso periférico, catéter central con o

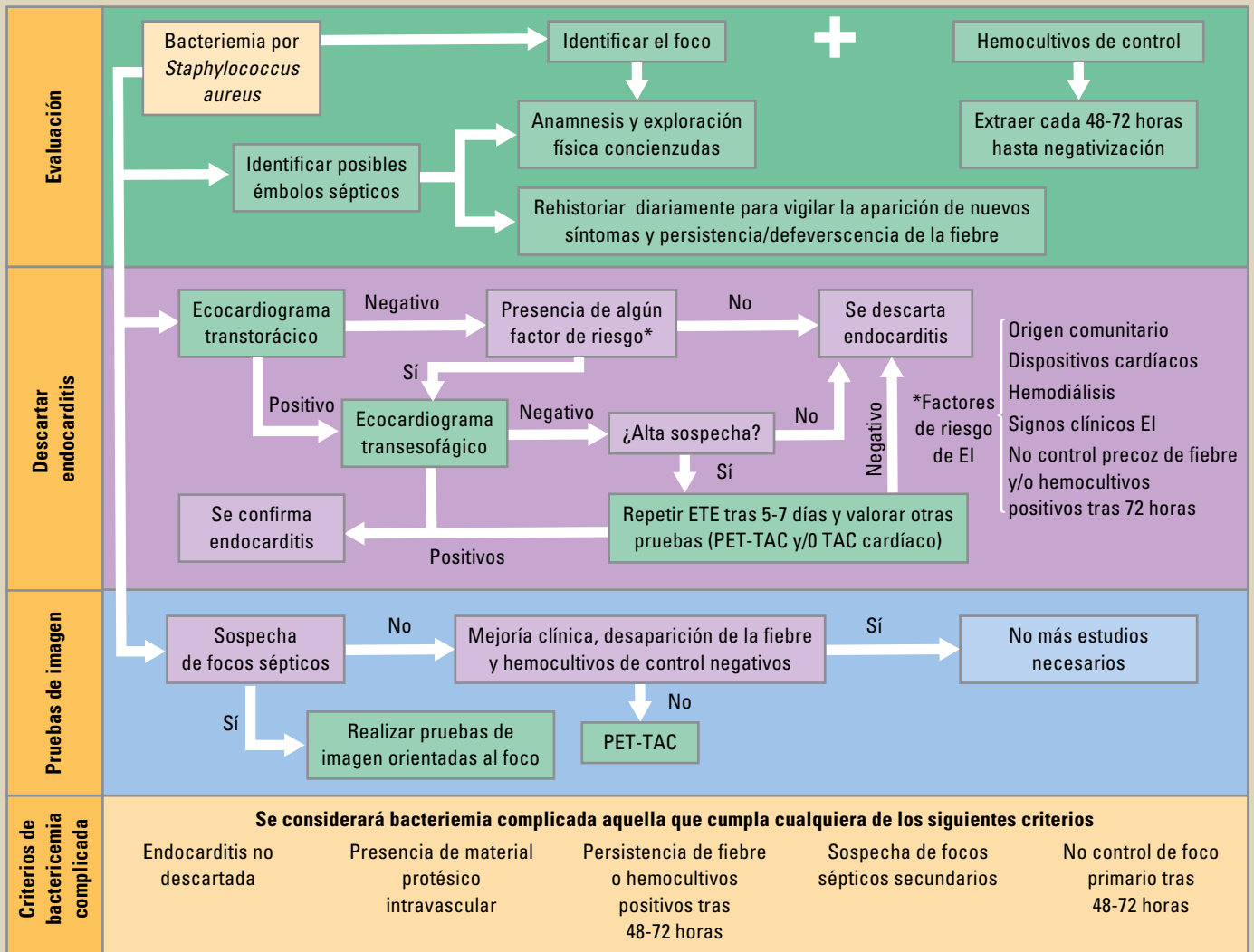


Fig. 2. Evaluación diagnóstica de bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, incluyendo evaluación inicial, evaluación necesaria para descartar endocarditis, valoración de pruebas de imagen para focos secundarios y criterios de bacteriemia complicada.

El: endocarditis infecciosa; ETE: ecocardiograma transesofágico; PET-TC: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada; TAC: tomografía axial computarizada.

sin reservorio, etc.), será de vital importancia la retirada precoz del catéter.

Controversias en el manejo de infecciones por *Staphylococcus aureus*

Tratamiento combinado

Un aspecto no totalmente aclarado en las infecciones graves por SA es la necesidad de antibioterapia combinada, tanto en SASM como en SARM. Aunque se han visto efectos sinérgi-

cos *in vitro* entre betalactámicos y otros antibióticos como fosfomicina, vancomicina o daptomicina, incluso sinergia entre cloxacilina/cefazolina y daptomicina en el SARM, la utilidad del antibiótico combinado de forma general en estas infecciones no está clara. Recientemente se han publicado varios ensayos clínicos en bacteriemia por SA que concluyen que el tratamiento combinado inicial de forma rutinaria no mejora el pronóstico y puede aumentar la toxicidad¹³. Hoy en día, se aceptan dos indicaciones de terapia combinada:

Presencia de material protésico

Recomendaría combinaciones con rifampicina por su acción sobre el biofilm bacteriano¹⁴.

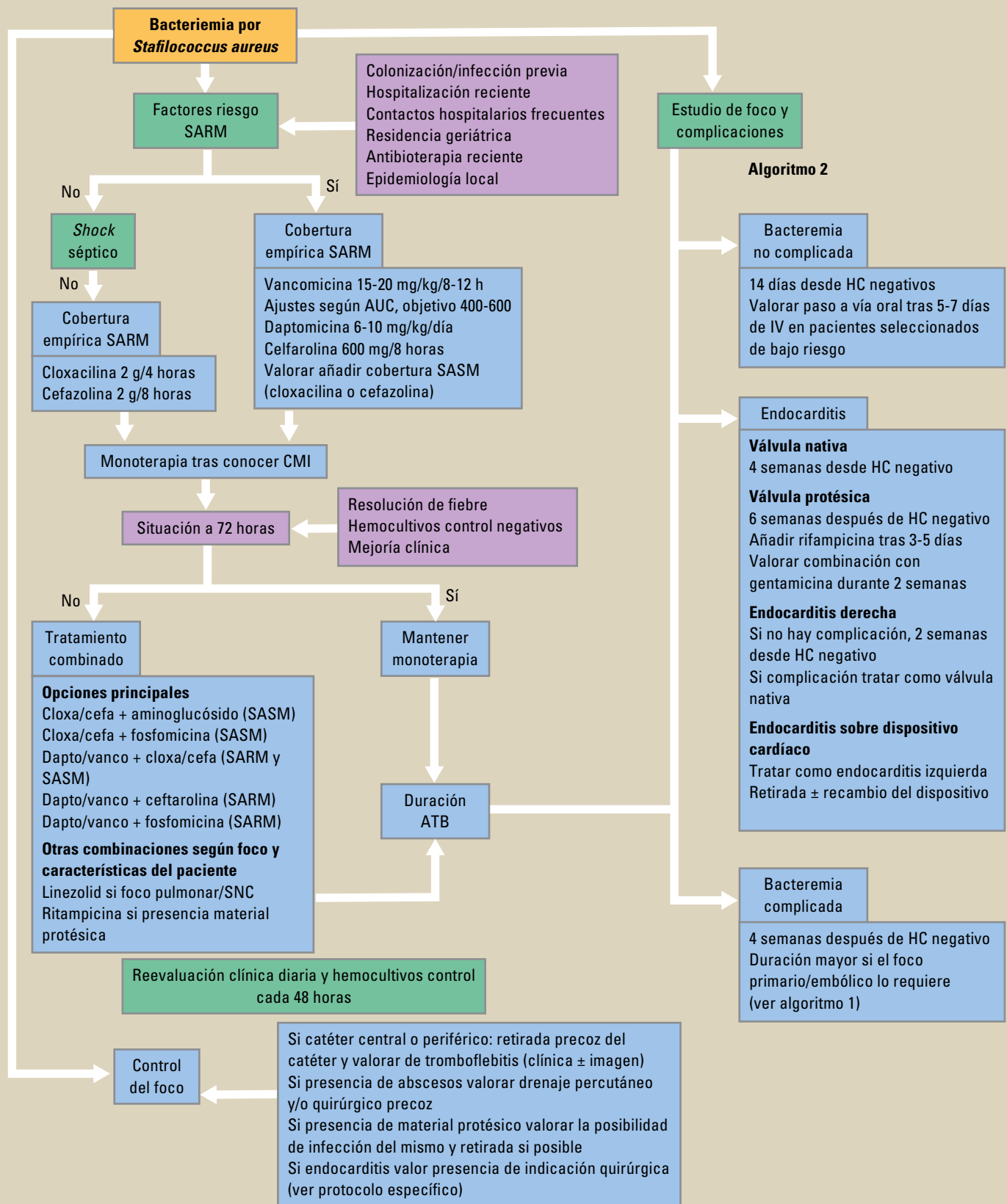


Fig. 3. Tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.

AUC: área bajo la curva; HC: hemocultivos; IV: intravenoso; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SNC: sistema nervioso central.

Fracaso terapéutico

Definido como desarrollo de nuevos émbolos sépticos, persistencia de fiebre y/o hemocultivos positivos tras 72 horas de tratamiento. En estos casos, se puede optar por un tratamiento de rescate en monoterapia o por añadir un segundo antibiótico activo al previo.

Necesidad de ecocardiograma en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

Respecto al ecocardiograma, hasta hace poco más de 10 años se admitía como dogma que en todo paciente con bacteriemia por SA debía realizarse un ETE. Actualmente, se tiende a pensar que solo se debe realizar en pacientes con elevado riesgo de EI. Existen argumentos tanto a favor como en contra de una postura más restrictiva del ETE, incluso algunos grupos proponen no realizar ETT a algunos subgrupos de pacientes:

A favor de restringir el ecocardiograma transesofágico/ecocardiograma transtorácico

Sabiendo que el ETE es una prueba con riesgo de iatrogenia (incluyendo perforación esofágica en 1 de cada 10000 casos), se argumenta que aquellos pacientes con menor riesgo infeccioso pueden verse expuestos a un riesgo innecesario¹⁵. Además, en algunos pacientes el diagnóstico de una EI puede no cambiar el manejo antibiótico. En los últimos años, se han desarrollado varios *scores* clínicos (VIRSTA y PREDICT) capaces de identificar a aquellos pacientes en menor riesgo de EI en los que incluso podría no realizarse ETT^{16,17}.

En contra de restringir el ecocardiograma transesofágico/ecocardiograma transtorácico

No diagnosticar una EI puede suponer un aumento de la mortalidad, que se estima en torno al 15% para aquellos pacientes que no se diagnostican. Este aumento de mortalidad se produciría tanto por la modificación del manejo antibiótico como por la presencia de indicación quirúrgica no descubierta. Un grupo de autores ha calculado que, teniendo en cuenta los riesgos del ETE, se necesita que el riesgo de endocarditis sea inferior al 1% (probablemente inferior al 0,5%) para que los riesgos del ETE se igualen a los beneficios del diagnóstico de EI. Ninguno de los *scores* mencionados previamente ni ningún criterio clínico es capaz de identificar a pacientes con probabilidad de EI inferior a dichos valores, por lo que algunos autores siguen proponiendo la realización sistemática de ETE en todos los pacientes¹⁸. Además, en la mayoría de los estudios realizados para evaluar la probabilidad de EI según criterios clínicos y *scores*, no en todos los pacientes se realizaba ecocardiograma (porcentajes de ETT incluso inferiores al 60% en algunos trabajos), por lo que no se puede excluir que, aplicando estos criterios, el riesgo real de endocarditis sea superior por la ausencia de diagnóstico de algunos pacientes^{19,20}.

En conclusión, la necesidad o no de ETT y/o ETE en pacientes con bacteriemia por SA es una controversia no resuelta y se necesitan estudios bien diseñados, preferentemente ensayos clínicos, para su aclaración.

Posibilidad de tratamiento oral en bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

La posibilidad de completar el tratamiento de una bacteriemia por SA mediante vía oral podría reducir costes económicos asociados y reducir la iatrogenia a una mayor estancia. Se piensa que en algunos subgrupos de pacientes con bacteriemia no complicada completar el tratamiento por vía oral puede ser una opción, tanto para SASM (preferentemente cefadroxilo o amoxicilina/clavulánico, aunque también se puede valorar linezolid, levofloxacino, cotrimoxazol o doxiciclina) como para SARM (preferentemente linezolid o levofloxacino, aunque también se puede valorar cotrimoxazol o doxiciclina). Sin embargo, aunque algunos grupos emplean este abordaje, no existe suficiente evidencia sobre su eficacia y seguridad para recomendarlo. Existe aún menos evidencia para el tratamiento oral en bacteriemias complicadas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ● Mandell B. *Staphylococcus aureus*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9ª ed. Elsevier; 2020. p. 2432-43.
2. ● Lowy FD. Infecciones estafilocócicas. En: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, et al, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20ª ed. Madrid: McGraw Hill; 2018. p. 21.
3. ●● Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MA, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(9):625.e1-625.e23.
4. Miller WR, Seas C, Carvajal LP, Díaz L, Echeverri AM, Ferro C, et al. The cefazolin inoculum effect is associated with increased mortality in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(6):ofy123.
5. ✓ Weis S, Kesselmeier M, Davis JS, Morris AM, Lee S, Scherag A, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):818-827

6. Henderson A, Harris P, Hartel G, Paterson D, Turnidge J, Davis JS, et al. Benzylpenicillin versus flucloxacillin for penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections from a large retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(4):491-5.
7. ● Brown NM, Goodman AL, Horner C, Jenkins A, Brown EM. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. *JAC-Antimicrob Resist [Internet]*. 2021;3(1):dlaa114.
8. ● Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835-64.
9. Crass RL, Powell KL, Huang AM. Daptomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections complicated by septic pulmonary emboli. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(2):131-5.
10. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):755-71.
11. Li J, Zhao Q-H, Huang K-C, Li Z-Q, Zhang L-Y, Qin D-Y, et al. Linezolid vs. vancomycin in treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(17):3974-9.
12. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603-61.
13. ●● Tong SYC, Lye DC, Yahav D, Sud A, Robinson JO, Nelson J, et al. Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(6):527-37.
14. Zimmerli W, Sendi P. Role of rifampin against staphylococcal biofilm infections in vitro, in animal models, and in orthopedic-device-related infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(2):e01746-18.
15. Heriot G, Yeoh J, Street A, Ratnam I. Echocardiography has minimal yield and may not be warranted in *Staphylococcus aureus* bacteremia without clinical risk factors for endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(6):1231-6.
16. ● Peinado-Acevedo JS, Hurtado-Guerra JJ, Hincapié-Osorno C, Mesa-Abad J, Uribe-Delgado JR, Giraldo-Ramírez S, et al. Validation of VIRSTA and PREDICT scores to determine the priority of echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2021;ciaa1844.
17. ● van der Vaart TW, Prins JM, Soetekouw R, van Twillert G, Veensstra J, Herpers BL, et al. Prediction rules for ruling out endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab632.
18. ● Heriot GS, Tong SYC, Cheng AC, Liew D. What risk of endocarditis is low enough to justify the omission of transoesophageal echocardiography in *Staphylococcus aureus* bacteraemia? A narrative review. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;24(12):1251-6.
19. Sullenberger AL, Avedissian LS, Kent SM. Importance of transoesophageal echocardiography in the evaluation of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Heart Valve Dis*. 2005;14(1):23-8.
20. Mun SJ, Kim S-H, Huh K, Cho SY, Kang C-I, Chung DR, et al. Role of echocardiography in uncomplicated *Staphylococcus aureus* catheter-related bloodstream infections. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(18):e25679.