



LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

El tratamiento antibiótico óptimo para la neumonía por SARM: buscando "el Dorado"

Artículo original: Jung YJ, Koh Y, Hong S-B, Chung JW, Choi SH, Kim NJ, Kim MN, Choi IS, Han AY, Kim WD, Yun S-C, Lim C-M. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 2010; 38:175-180 ([PubMed](#))

Denis SE, Maseda E.

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Resumen

La neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) es una de las infecciones nosocomiales más comunes y está asociada con una elevada mortalidad y coste sanitario. De hecho, la tasa de mortalidad hospitalaria asociada con infecciones por SARM es superior al 20% en la mayoría de las series y es más alta en pacientes con bacteremia y neumonía.

Aunque la vancomicina sigue siendo la primera opción de tratamiento para la neumonía por SARM en muchos centros, varios estudios han sugerido que podría no ser el antibiótico óptimo para tratar este tipo de infección (3). La vancomicina, una molécula hidrofílica (PM=1449 Daltons), penetra muy pobremente dentro del parénquima pulmonar. Como consecuencia, el nivel de vancomicina en el epitelio pulmonar es sólo una sexta parte del nivel en la sangre, y es esta concentración tisular tan baja de antibiótico uno de los responsables en el fallo del tratamiento con vancomicina de la neumonía por SARM.

Recientemente se ha objetivado que una concentración mínima inhibitoria de vancomicina frente a SARM superior a 1,5 se asocia a un mayor fallo terapéutico e incluso una mayor mortalidad. La rifampicina (RFP), un antibiótico que se ha usado principalmente para el tratamiento de la tuberculosis, y es conocida por ejercer efectos bactericidas contra muchos microorganismos grampositivos, incluyendo SARM. La RFP difunde bien en todo el cuerpo y alcanza una concentración efectiva en diferentes órganos, como puede notarse por la decoloración en varios fluidos corporales. La RFP se ha utilizado con éxito como tratamiento coadyuvante a la vancomicina en endocarditis estafilocócica, infecciones de derivaciones ventrículo-peritoneales, y bacteriemia.

Considerando la mortalidad tan elevada de la neumonía nosocomial por SARM con la utilización de vancomicina, los autores de este estudio se propusieron investigar si añadir RFP a la vancomicina podría ofrecer mejores resultados.

Introducción

La neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) es una de las infecciones nosocomiales más comunes y está asociada con una elevada mortalidad y coste sanitario (1). De hecho, la tasa de mortalidad hospitalaria asociada con infecciones por SARM es superior al 20% en la mayoría de las series y es más alta en pacientes con bacteremia y neumonía (2).

Aunque la vancomicina sigue siendo la primera opción de tratamiento para la neumonía por SARM en muchos centros, varios estudios han sugerido que podría no ser el antibiótico óptimo para tratar este tipo de infección (3). La vancomicina, una molécula hidrofílica (PM=1449 Daltons), penetra muy pobremente dentro del parénquima pulmonar. Como consecuencia, el nivel de vancomicina en el epitelio pulmonar es sólo una sexta parte del nivel en la sangre, y es esta concentración tisular tan baja de antibiótico uno de los

responsables en el fallo del tratamiento con vancomicina de la neumonía por SARM.



Recientemente se ha también se ha objetivado que una concentración mínima inhibitoria de vancomicina frente a SARM superior a 1,5 se asocia a un mayor fallo terapéutico e incluso una mayor mortalidad. La rifampicina (RFP), un antibiótico que se ha usado principalmente para el tratamiento de la tuberculosis, y es conocida por ejercer efectos bactericidas contra muchos microorganismos grampositivos, incluyendo SARM. La RFP difunde bien en todo el cuerpo y alcanza una concentración efectiva en diferentes órganos, como puede notarse por la decoloración en varios fluidos corporales. La RFP se ha utilizado con éxito como tratamiento coadyuvante a la vancomicina en endocarditis estafilocócica, infecciones de derivaciones ventrículo-peritoneales, y bacteriemia.

Considerando la mortalidad tan elevada de la neumonía nosocomial por SARM con la utilización de vancomicina, los autores de este estudio se propusieron investigar si añadir RFP a la vancomicina podría ofrecer mejores resultados.

Resumen

Se trata de un ensayo aleatorizado y abierto. Debido a la decoloración rojiza

de los fluidos corporales con el uso de la RFP, se realizó el estudio de manera no ciega, en la unidad de cuidados intensivos de un hospital de Seul, Korea, desde julio de 2004 hasta diciembre de 2006.

Los pacientes fueron adultos de 18 años, con síntomas y signos compatibles con neumonía nosocomial, y con identificación de cocos grampositivos en los cultivos de las muestras de tracto respiratorio inferior, esputo o sangre. Los pacientes fueron asignados en una relación 1:1 al grupo de vancomicina más rifampicina (VR) o al de vancomicina sola (V).

Los criterios de exclusión fueron neumonía por un microorganismo resistente a la RFP; presencia de meningitis, osteomielitis, o endocarditis; recuento de CD4 < 200 céls/mm³ secundario a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; tratamiento con vancomicina por > 48 hs por cualquier circunstancia en la semana previa; enzimas hepáticas elevadas (> 5 veces el límite superior normal) o bilirrubina total > 2 mg/dL; neutropenia severa (< 500 cels/mm³). Los pacientes asignados a VR recibieron vancomicina 1 g / 12 h iv más RFP 300 mg oral cada 12 h, mientras que los pacientes asignados a V recibieron vancomicina 1 g cada 12 h iv. El nivel valle de vancomicina fue estimado en >10 mcg/mL. En los pacientes con nefropatías y en los ancianos, las dosis y/o intervalos de vancomicina fueron ajustados mediante controles de concentración del fármaco en sangre.

Los pacientes recibieron antibióticos adicionales cuando se necesitó cubrir patógenos gramnegativos de acuerdo a las guías de las ATS y de la IDSA4. La duración de ambos regímenes de tratamiento fue de 14 días. Los pacientes fueron considerados como

"casos del protocolo" si recibieron el tratamiento asignado por al menos 5 días y 10 dosis de la medicación estudiada. El objetivo fundamental del estudio fue valorar la curación clínica de los pacientes a los 14 días de tratamiento. Como objetivos secundarios se valoraron la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos a los 28 y 60 días, y la erradicación microbiológica de SARM a los 14 días.

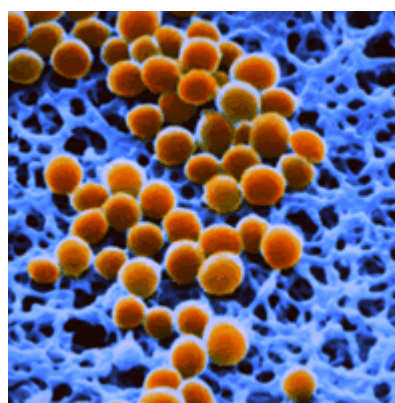


De los 93 pacientes incluidos en el estudio, 46 fueron asignados de manera aleatoria al grupo VR y 47 al grupo V (población por intención de tratar). Posteriormente, 10 pacientes fueron excluidos por aislamiento de un patógeno diferente a SARM o por resistencia a RFP (cinco en el grupo VR, y 5 en el grupo V).

Así, quedaron 83 pacientes que fueron la población con intención de tratar modificada: 41 pacientes en el grupo VR y 42 pacientes en el grupo V. No hubo diferencias en ambos grupos con respecto a sexo, edad, enfermedades preexistentes, puntuación APACHE II y SOFA, necesidad de ventilación mecánica, uso de vasoconstrictores, y estancia hospitalaria previa al estudio.

La tasa de curación clínica a los 14 días en la población con intención de tratar fue 53,7% en el grupo VR y 31% en el grupo V ($p=0,047$). La tasa de curación

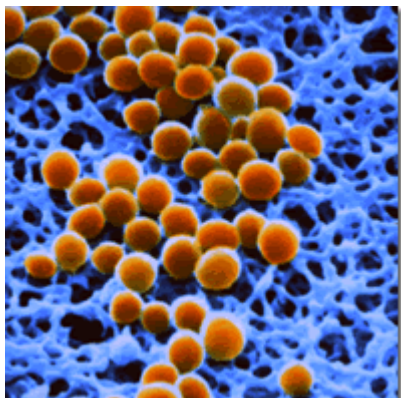
en la población por protocolo fue 63,3% y 38,2%, respectivamente ($p=0,079$). La tasa de mortalidad a los 28 días entre ambos grupos fue 22% en el grupo VR frente a 38,1% en el grupo V, respectivamente, no habiendo diferencias significativas ($p=0,151$). Sin embargo, la tasa de mortalidad a los 60 días fue menor en el grupo VR que en el grupo V: 26,8% frente a 50%, ($p=0,042$). Seis pacientes (14,7%) en el grupo VR y 12 pacientes (28,6%) en el grupo V fallecieron por neumonía por SARM dentro de los 28 días ($p=NS$).



Aunque sea estadísticamente no significativo, el número de fallecimientos relacionados con SARM dentro de los 60 días tiende a ser menor en el grupo VR (17,1%) que en el grupo V (35,7%) ($p=0,081$). No hubo diferencias significativas en la tasa de erradicación microbiológica. En el grupo VR, se desarrolló resistencia a RFP en 14 pacientes (34,1%). La tasa de erradicación microbiológica (38,5%) fue menor en estos pacientes que en los pacientes que no presentaron resistencia a la RFP (88,5%) ($p=0,002$). Sin embargo, la tasa de curación clínica no difirió entre estos subgrupos: 50% en pacientes resistentes a RFP y 55,6% en los pacientes no resistentes a RFP ($p=NS$).

El evento adverso más común en el grupo VR, como cabría esperar, fue la hiperbilirrubinemia. Los autores concluyen que, la pauta antibiótica de

vancomicina más RFP proporciona un mejor resultado clínico que el tratamiento con vancomicina sola en pacientes con neumonía por SARM.



Comentario

Los autores reconocen que el estudio tiene limitaciones. Fue un estudio no ciego, en un solo centro, que pudo haber introducido un sesgo en la atención al paciente. Debido a que el número de pacientes incluidos en el estudio fue pequeño, no hubo un tercer grupo para tratar con otro antibiótico como linezolid, que representa en muchos centros el tratamiento actual de elección para la neumonía por SARM, o incluso administrar una dosis más alta de vancomicina (1g/8h iv). Un análisis post hoc en los que se evaluaron los datos de dos estudios conjuntamente, realizados con objetivo de demostrar la no inferioridad de linezolid en relación con la vancomicina, han señalado que linezolid se asocia a mejores resultados que vancomicina. Kollef et al (4) observaron que la terapia inicial con linezolid se asocia con mejores tasas de curación clínica y supervivencia hospitalaria al compararse con una dosis de vancomicina 1g/12h en enfermos con neumonía asociada a ventilación mecánica por SARM. El uso de linezolid fue un factor predictor independiente de supervivencia (OR= 4,6; IC del 95%, 1,5-14,8).

Por otro lado, Wundering, et al (5) demostraron que linezolid tiene una resolución clínica del 59%, comparado con el 35% en el grupo con vancomicina ($p < 0,05$). Si contrastamos estos datos con los observados en el estudio que estamos comentando, las tasas de curación clínica a los 14 días fueron de 53,7% en el grupo VR frente 31% en el grupo V, respectivamente ($p < 0,05$). Por lo tanto, aunque son superiores las tasas de curación para linezolid, no hay grandes diferencias con respecto al grupo VR (59% frente a 53,7%, respectivamente). Hay que destacar la incidencia relativamente alta de resistencia a RFP en el grupo VR, desarrollada en 14 pacientes (34,1%), lo cual puede ser un factor limitante de su utilización.



No obstante, a tenor de los resultados de este estudio, vancomicina más rifampicina supone una alternativa para el tratamiento de la neumonía por SARM. Necesitaríamos estudios prospectivos que comparen la eficacia de linezolid frente a vancomicina más rifampicina, e incluso valoren otras asociaciones de antibióticos para la neumonía por SARM como serían linezolid más rifampicina.

Bibliografía

1. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al: Epidemiology and outcomes of health-care associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia. Chest 2005; 128:3854-62. (PubMed) (Free)
2. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al: Comparison of mortality associated with

methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):53-9. Epub 2002 Dec 13. (PubMed) (PDF)

3. Micek ST: Alternatives to vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 15;45 Suppl 3:S184-90. Review. (PubMed) (PDF)

4. Kollef MH, Rello J, Cammaratas S, Cross-Dabrera RN, Wunderink RG. Clinical cure and survival in gram-positive ventilator-associated pneumonia: a retrospective analysis of two double blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30:388-94. (PubMed)

5. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Cross-Dabrera RV, Kollef MH: Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97. (PubMed) (Free)

Correspondencia al autor

Santiago Ernesto Denis
santiago.denis@yahoo.es
Servicio de Anestesiología y Reanimación
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

[Publicado en AnestesiaR el 10 de febrero de 2010](#)