

# Neumonía nosocomial por grampositivos

Thiago Lisboa<sup>a, b, c</sup> y Jordi Rello<sup>a, b, c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. España.

<sup>b</sup>Universidad Rovira i Virgili. Institut Pere Virgili. Tarragona. España.

<sup>c</sup>CIBER Enfermedades Respiratorias. Tarragona. España.

**En este artículo revisamos aspectos relacionados con la neumonía nosocomial causada por grampositivos, y especialmente de los episodios causados por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), por su creciente incidencia y mala evolución asociada. Evaluaremos las opciones terapéuticas disponibles, su adecuación y las opciones terapéuticas emergentes para mejorar el pronóstico de los pacientes afectados por este tipo de infecciones. Ante la escasez de alternativas eficaces en el tratamiento de la neumonía nosocomial por SARM, discutimos la disyuntiva de considerar linezolid como la mejor opción disponible.**

**Palabras clave:** SARM. Neumonía nosocomial. Grampositivos. Antimicrobianos.

Nosocomial pneumonia due to Gram-positive microorganisms

**This article reviews aspects related to nosocomial pneumonia due to Gram-positive microorganisms and especially episodes due to MRSA, because of their growing incidence and poor prognosis. The available therapeutic options, their suitability, and the emergent therapeutic options that aim to improve prognosis in patients with this kind of infection are evaluated. Given the lack of effective alternatives to treat nosocomial pneumonia due to MRSA, the possibility of using linezolid as the best available strategy to date is discussed.**

**Key words:** MRSA. Nosocomial pneumonia. Gram-positive. Antimicrobial agents.

## Introducción

La neumonía nosocomial es la que empieza a las 48 h de ingreso hospitalario. Más del 80% de los episodios se asocian con el tratamiento invasivo de la vía aérea y la ventilación mecánica, por lo que ha sido denominada neumonía asociada a ventilación (NAV).

La neumonía nosocomial es la segunda infección nosocomial más frecuente, con una incidencia de 5-10 episodios por 1.000 pacientes ingresados en el hospital; causa más de un 25% de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y se destinan a ella más de 50% de los antibióticos usados en éstas<sup>1,2</sup>. La mortalidad notificada en la literatura científica varía entre el 20 y el 70%<sup>3,4</sup>. La etiología es variable de acuerdo con el tiempo de desarrollo de la neumonía (tabla 1), y también es variable entre distintas UCI y según la exposición previa a antibióticos<sup>5,6</sup>.

La mayor parte de los casos de NAV esta causada por bacilos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae y *Acinetobacter baumannii*, y por cocos grampositivos, principalmente *Staphylococcus aureus*. Entre los grampositivos es muy importante diferenciar entre las cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM) y las resistentes a meticilina (SARM), ya que esto repercute en la elección del tratamiento antibiótico empírico y en la evolución. Los factores de riesgo específicos para los patógenos grampositivos se describen en la tabla 2.

El tratamiento apropiado de los episodios de NAV causados por SARM constituye un desafío en la práctica clínica actual. El tratamiento es complicado por la limitada disponibilidad de antibióticos con actividad anti-SARM in vivo, aunque tengan actividad in vitro. En la práctica, muchas de las opciones empleadas muestran una eficacia clínica subóptima<sup>7</sup>.

TABLA 1. Etiología de la neumonía nosocomial precoz y tardía

	Patógenos
Neumonía precoz (< 5 días)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> SASM <i>Haemophilus influenzae</i> Enterobacteriaceae
Neumonía tardía (≥ 5 días)	SARM BGN MR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; BGN MR: bacilos gramnegativos multirresistentes.

Financiado por AGAUR (05/SGR/920), Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI04/1500), CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERes 06/06/0036) y MARATOTV3.

Jordi Rello ha recibido becas de investigación de Novartis, Pfizer, Lilly, es consultor de Basilea, Merck & Co., Pfizer, Wyeth Aerst Pharmaceuticals, J & J, Arpida, Intercell, Novartis, Sanofi y *speaker* de Astra-Zeneca, Pfizer, Merck & Co. y Wyeth.

Correspondencia: Dr. J. Rello.  
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Joan XXIII.  
Dr. Mallafre Guasch, 4. 43007 Tarragona. España.  
E-mail: jrello.hj23.ics@gencat.net

TABLA 2. Factores de riesgo para los patógenos grampositivos más frecuentes en la neumonía nosocomial

Patógeno	Factores de riesgo
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Tabaquismo
	EPOC
	Ausencia de antibiótico previo
SASM	Contacto con niños
	Pacientes jóvenes
	Coma
	Traumatismos
SARM	Neuroquirúrgicos
	EPOC
	Uso de corticoides
	Antibióticos previos
	Ventilación mecánica prolongada

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

## Etiología

### *Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pneumoniae* es un diplococo grampositivo que coloniza el tracto respiratorio superior y, en general, llega al pulmón via microaspiración del contenido de la orofaringe<sup>8</sup>. La NAV causada por *S. pneumoniae* en general es precoz y tiene una baja morbilidad y mortalidad. Los factores de riesgo más importantes para NAV por *S. pneumoniae* son: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la ausencia de exposición previa a antibióticos<sup>9</sup> (tabla 2). La emergencia de cepas resistentes de *S. pneumoniae* es un problema más importante en las infecciones comunitarias y es muy variable geográficamente.

Aunque es un problema creciente, la mayor parte de las cepas aisladas de *S. pneumoniae* mantiene su susceptibilidad a un gran número de los betalactámicos (cefotaxima, ceftriaxona, cefepima, imipenem, dosis altas de benzilpenicilina). Por lo tanto, el tratamiento de los episodios de neumonía nosocomial causados por *S. pneumoniae* debe incluir uno de estos betalactámicos con una adecuada actividad antineumocócica. La importancia de la resistencia de *S. pneumoniae* en infecciones nosocomiales no está establecida<sup>8,10</sup>, pero los resultados clínicos en enfermos con neumonía neumocócica comunitaria son satisfactorios<sup>5</sup>. Una limitación de algunos de los nuevos antibióticos útiles para grampositivos, como tigeciclina, son las bajas concentraciones séricas que mantienen, por su alta difusión por los tejidos, por lo que no se recomienda su indicación en la neumonía neumocócica bacteriémica. En estudios ulteriores deberá evaluarse si dosis más elevadas de estos antibióticos son útiles en esta situación.

### *Staphylococcus aureus*

*S. aureus* un coco grampositivo que coloniza la nasofaringe. Es una de las principales causas de infección nosocomial y NAV<sup>8</sup> y entre los grampositivos es la causa más común de neumonía nosocomial. Los primeros casos de *S. aureus* con resistencia a los betalactámicos surgieron ya en la década de 1950, con el posterior desarrollo de resistencia a las penicilinas semisintéticas (meticilina) en la década de 1970<sup>11</sup>.

Los episodios causados por SASM suelen ser precoces y los factores de riesgo más importantes para considerar la presencia de este patógeno están descritos en la tabla 2. El tratamiento de elección para este patógeno es la cloxacilina. González et al<sup>12</sup> han demostrado una diferencia significativa en la mortalidad entre los episodios de SASM tratados con cloxacilina o vancomicina (el 0 frente al 47%), mientras que la mortalidad en el grupo tratado con vancomicina es comparable a la de los episodios causados por SARM, tratados con el mismo antibiótico (fig. 1). Los enfermos traumáticos constituyen un grupo de riesgo significativo para episodios de neumonía nosocomial causados por SASM, y éste es el patógeno aislado con mayor frecuencia<sup>13</sup>. Aunque el SASM está asociado con episodios precoces de NAV, en los enfermos traumáticos este microorganismo sigue teniendo una elevada prevalencia en los episodios tardíos (> 5 días) de NAV.

La prevalencia del SARM sigue aumentando y está presente incluso en infecciones comunitarias, principalmente en Norteamérica. En la actualidad, en las UCI de Estados Unidos, más de la mitad de las infecciones por *S. aureus* está causada por cepas SARM<sup>14</sup>. La importancia de este hallazgo está en el hecho de que con tal proporción de SARM, el tratamiento empírico inicial debe incluir la cobertura específica anti-SARM.

Entre los puntos clave que deben considerarse en la evaluación de pacientes con NAV causada por *S. aureus* se incluyen: a) las diferencias en el patrón de sensibilidad de *S. aureus*, ya que tienen efecto en la epidemiología de los episodios de NAV asociados y se relacionan principalmente a exposición previa de antibióticos; b) la mortalidad en los episodios causados por SARM es hasta 20 superior a la de los episodios causados por SASM; c) en las opciones terapéuticas consideradas se deben evaluar aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos tales como la dosis ideal, la vía y el régimen de administración y penetración en los tejidos, y no sólo la sensibilidad in vitro<sup>15</sup>.

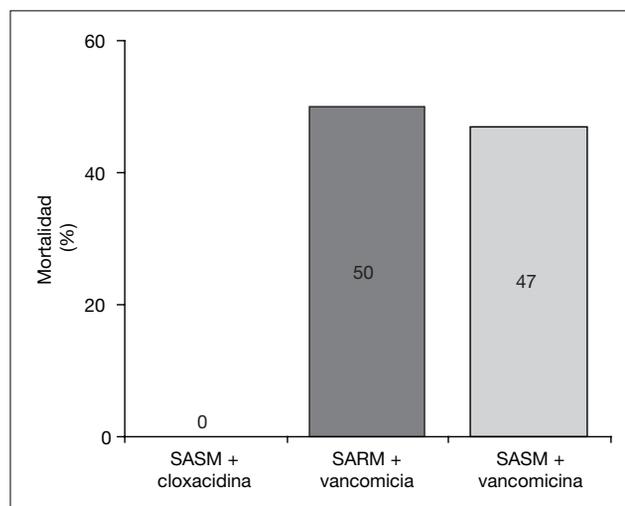


Figura 1. Mortalidad según el tratamiento administrado en la neumonía asociada a ventilación de etiología estafilocócica.

Tomada de Gonzalez et al<sup>12</sup>.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

## SARM: ¿cuándo añadir cobertura?

La cuestión del momento en que debemos dar cobertura frente al SARM en el tratamiento empírico de los pacientes con NAV en nuestro medio es controvertida. La experiencia de otros países europeos y norteamericanos modulada por los datos de prevalencia local de SARM (comunitaria y nosocomial) puede servir de orientación a lo que debe estar sucediendo en nuestro medio<sup>16-18</sup>. En varios estudios se ha notificado una mayor prevalencia de patógenos multirresistentes y SARM en los episodios de NAV tardía<sup>19-21</sup>, y en algunos se ha observado la presencia de patógenos multirresistentes, tanto en los episodios precoces como tardíos de NAV<sup>22</sup>. En este sentido, Giantsou et al<sup>23</sup> no encontraron diferencias en la prevalencia de SARM entre episodios precoces y tardíos de NAV (el 33 frente al 30%), por lo que recomiendan la cobertura de patógenos multirresistentes y SARM en todos los episodios de NAV para poder alcanzar la máxima probabilidad de realizar un tratamiento empírico apropiado.

Sin embargo, las recomendaciones del ATS/IDSA<sup>5</sup> incluyen cobertura anti-SARM en los episodios de NAV tardía o en episodios precoces con factores de riesgo para presencia de patógenos multirresistentes (tabla 3). El conocimiento de los datos de la propia flora y sensibilidad antimicrobiana permite adaptar mejor estas recomendaciones en un centro hospitalario o comunidad concreta. Además, subgrupos específicos de la población pueden tener una distinta distribución de patógenos y patrones de resistencia. En los enfermos traumáticos, por ejemplo, se ha demostrado que hay una menor prevalencia de SARM respecto a los enfermos no traumáticos<sup>13</sup>. Además, en este estudio no se detectaron episodios de SARM en los primeros 10 días de ventilación. Este hallazgo permite, en contraposición con lo recomendado por las guías del ATS/IDSA, restringir la cobertura anti-SARM a los episodios tardíos de NAV en enfermos traumáticos con menos de 10 días de intubación.

Por tanto, la decisión de incluir empíricamente una cobertura anti-SARM debe ser individualizada, basándose en el tipo de paciente y en la realidad microbiológica de cada institución.

## ¿Existe mayor mortalidad asociada a SARM?

La importancia de diferenciar los episodios de NAV por *S. aureus* causados por SARM o por SASM no se restringe únicamente a elección de la mejor estrategia de trata-

miento antimicrobiano. En diversos estudios se ha evaluado la evolución de los pacientes y el diferente pronóstico asociado con las infecciones por estos patógenos.

Rello et al<sup>24</sup> relataron una mayor morbilidad y mortalidad asociadas con los episodios por SARM cuando se comparan con los episodios causados por SASM. La presencia de shock (riesgo relativo [RR] = 3,45; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,80-14,76) y bacteriemia (RR = 3,45; IC del 95%, 1,02-11,61) fue más frecuente en los episodios por SARM. Además, en este estudio se identificaron factores asociados con la presencia de SARM, como EPOC (RR = 2,76; IC del 95%, 0,89-8,56), una edad > 25 años (RR = 1,5; IC del 95%, 1,09-2,06), el uso de esteroides (RR = 3,45; IC del 95%, 1,38-8,59) y la ventilación mecánica prolongada (> 6 días) (RR = 2,03; IC del 95%, 1,36-3,03), mientras los enfermos con SASM tenían con mayor frecuencia traumatismo craneal (RR = 1,94; IC del 95%, 1,22-3,09). Todos los enfermos con SARM, y sólo un 21% de los SASM habían recibido tratamiento antibiótico.

Además, en los episodios de NAV polimicrobianos se ha encontrado una fuerte asociación entre SARM y *P. aeruginosa*, cuyos factores de riesgo para infección también incluyen la exposición a antibióticos y un tiempo prolongado de ventilación mecánica<sup>25</sup>. Pujol et al<sup>26</sup> han confirmado estos hallazgos, describiendo una mortalidad significativamente más elevada en los episodios de NAV causados por SARM (56%) comparados con los debidos a SASM (38%).

La presencia de SARM no está asociada sólo con un peor pronóstico en la neumonía. En pacientes con bacteriemia por SARM se ha demostrado una mayor mortalidad al compararlos con los episodios causados por SASM, con una *odds ratio* (OR) de 1,93 (IC del 95%, 1,54-2,42)<sup>27</sup>.

Un punto fundamental que debe ser considerado en la evaluación del peor pronóstico asociado con los episodios de NAV por SARM es si el tratamiento ha sido apropiado. En diversos estudios se ha demostrado que un tratamiento antibiótico inapropiado se asocia con un peor pronóstico<sup>28,29</sup>. El tratamiento inadecuado constituye un factor de confusión presente en muchos estudios que han evaluado este tema. Combes et al<sup>30</sup> valoraron a una cohorte de enfermos con NAV causada por *S. aureus* y tratamiento apropiado, y observaron que los enfermos con NAV por SARM presentan *scores* de gravedad más elevados, mayor edad y una ventilación mecánica más prolongada. En un análisis multivariante no encontraron que la resistencia a la metilicina fuera un factor asociado con una mayor mortalidad (OR = 1,72; IC del 95%, 0,73-4,05). Además, Zahar et al<sup>31</sup> encontraron una mayor mortalidad en los pacientes con SARM (59%) que con SASM (40%). Pero después de ajustar otros factores asociados con la mortalidad en la UCI, como el tratamiento adecuado, el tiempo de estancia en la UCI antes del desarrollo de la neumonía y las diferencias en las características de los pacientes, no se mantuvieron las diferencias en la mortalidad. Las limitaciones de este estudio fueron la inclusión de episodios polimicrobianos y el uso de glucopeptidos en el tratamiento de algunos episodios de neumonía por SASM, lo que ya está demostrado que es un factor asociado con una peor evolución. Por otro lado, Shorr et al<sup>32</sup> evaluaron a una cohorte de pacientes con NAV causada por *S. aureus* y tratamiento apropiado (con vancomicina 15 mg/kg, 2 veces al día) y observa-

TABLA 3. Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía por patógenos multirresistentes

Factores de riesgo
Terapia antibiótica en los últimos 90 días
Hospitalización superior a los 5 días
Inmunodepresión
Hospitalización > 2 días, en los últimos 90 días
Centro sociosanitario
Procedente de atención domiciliaria
Hemodiálisis crónica
Familiar con infección por patógeno multirresistente

ron que la presencia de SARM, de manera independiente, prolongaba el tiempo de estancia en la UCI e incrementaba los costes. El tiempo prolongado de antibióticos, la estancia más larga en la UCI y una duración prolongada de la ventilación mecánica asociados con los episodios de NAV por SARM hacen que se cuestione la adecuación de las opciones de tratamiento disponibles para este patógeno.

## ¿SARM: vancomicina o linezolid?

Vancomicina es un glucopéptido que se administra generalmente en una dosis de 15 mg/kg cada 12 h. Durante mucho tiempo se ha considerado el tratamiento con vancomicina la mejor (y única) opción en el tratamiento de NAV causada por SARM. Como presenta una actividad bactericida dependiente del tiempo, se ha señalado que sería mejor administrarla en perfusión continua<sup>33</sup>. Por otro lado, también se ha indicado que la vancomicina debería ser administrada con dosis ajustadas para obtener una concentración sérica mínima >15 µg/ml.

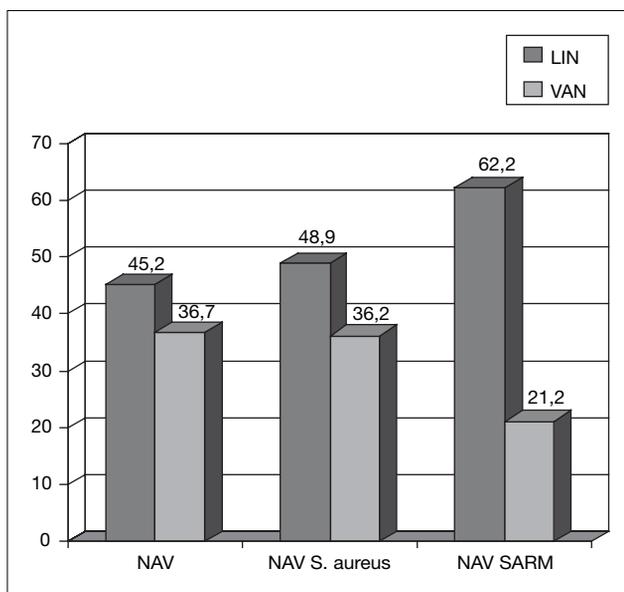
En estudios clínicos se ha demostrado una tasa inaceptable de fallo terapéutico asociado con el uso de vancomicina en estos pacientes, con mortalidades cercanas al 40%<sup>33,34</sup>. Además, las CMI crecientes de SARM frente a vancomicina y la baja penetración tisular de la vancomicina en el pulmón constituyen importantes limitaciones para que sea considerado el tratamiento apropiado para los episodios de NAV causados por SARM<sup>35,36</sup>. La baja concentración de vancomicina en el líquido epitelial del pulmón infectado comparado con el plasma (relación 1:6) ha señalado la necesidad de mantener concentraciones séricas más elevadas para asegurar una concentración tisular adecuada<sup>37</sup>. Cruciani et al demostraron que la tasa de penetración pulmonar era del 41%, y que en uno de cada 6 enfermos tratados con 1 g de vancomicina las concentraciones en el pulmón eran indetectables después de 6 h. Se necesitan estudios prospectivos que evalúen el papel del uso de la concentración tisular en la evolución de la NAV por SARM.

Rello et al<sup>33</sup> hallaron una mortalidad atribuible significativa asociada con SARM (22,7%), aunque estos enfermos tuvieran un tratamiento apropiado con glucopéptidos (OR = 3,86; IC del 95%, 1,05-14,10). Un hecho destacable en este trabajo fue la detección de una menor mortalidad en los enfermos tratados con vancomicina en perfusión continua comparado con perfusión intermitente (el 25 frente al 54,7%). Por otro lado, Jeffres et al<sup>38</sup> evaluaron si los factores farmacocinéticos de la vancomicina estaban asociados con la mortalidad en la neumonía nosocomial causada por SARM y no lograron encontrar diferencias entre esquemas de dosis agresivas que buscaban concentraciones séricas mínimas > 15 µg/ml y los esquemas tradicionales (concentración sérica de 5-15 µg/ml).

Además, se desconoce si en la infección respiratoria hay relación entre concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas a la vancomicina (CMI, 2 µg/ml), como sucede en los pacientes con bacteriemia. Por otro lado, se ha observado que la relación área bajo la curva (ABC)/CMI se correlaciona con la evolución clínica y la erradicación bacteriológica en los pacientes con infección respiratoria por SARM<sup>39</sup>.

Otro punto importante en la consideración de la vancomicina como tratamiento estándar de la NAV por SARM es la seguridad de su uso. El mantenimiento de concentraciones séricas >15 µg/ml se asocia con mayor nefrotoxicidad. Hidayat et al<sup>40</sup> han encontrado un incremento en la creatinina del 50% en el 11,6% de los enfermos con SARM y la nefrotoxicidad se asoció con concentraciones séricas mínimas de vancomicina más elevadas (19,0 frente a 15,8 µg/ml) y un tiempo de uso de antibiótico más prolongado (17 frente a 11 días).

El linezolid es activo frente a un amplio espectro de organismos grampositivos y presenta una excelente biodisponibilidad, con penetración tisular adecuada, tanto en su formulación intravenosa como en la oral<sup>41</sup>. En 2 ensayos clínicos que evaluaron linezolid con objetivo de demostrar la no inferioridad en relación con la vancomicina se describe que las tasas de curación clínica y microbiológica fueron similares entre los grupos que recibieron linezolid 600 mg 2 veces al día o vancomicina 1 g, 2 veces al día<sup>42,43</sup>. Análisis post hoc en los que se evaluaron los datos de estos estudios conjuntamente han señalado que linezolid se asocia con mejores resultados que vancomicina (fig. 2). Kollef et al<sup>44</sup> observaron que la terapia inicial con linezolid se asoció con mejores tasas de curación clínica y supervivencia hospitalaria al compararse con una dosis de vancomicina de 1 g a cada 12 h en enfermos con NAV 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, Wunderink et al<sup>45</sup> demostraron que linezolid tenía una resolución clínica del 59%, comparado con el 35% en el grupo con vancomicina ( $p < 0,05$ ). Análisis de farmacoeconomía indican una ventaja de linezolid sobre vancomicina, secundaria a las diferencias en la mortalidad encontrada en los 2 estudios de análisis post hoc efectuados<sup>46</sup>. En la actualidad está en marcha un estudio aleatorizado prospectivo para confirmar estas diferencias.



**Figura 2.** Curación clínica con linezolid y vancomicina en la neumonía adquirida en la comunidad.

LIN: linezolid; NAV: neumonía asociada a ventilación; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VAN: vancomicina.

## Otras opciones terapéuticas para SARM

### Teicoplanina

Es un glucopéptido que puede ser administrado una vez al día, en dosis de 6-10 mg/kg, y con una larga semivida de eliminación (40-70 h), del que se desconoce datos acerca de la concentración tisular en el pulmón. Se necesitan 4 días para obtener concentraciones estables por encima de la CMI para SARM, a pesar de utilizar una dosis inicial de carga, lo que limita la indicación de este fármaco en infecciones agudas, como la neumonía nosocomial<sup>47</sup>.

### Quinupristin/dalfopristin

Es una estreptogramina con actividad contra grampositivos, cuya dosis usual es de 7,5 mg/kg intravenosos cada 8-12 h<sup>48</sup>. Este antibiótico ha fallado en un ensayo de no inferioridad en comparación con la vancomicina en los episodios de NAV causados por SARM<sup>49</sup>. Aunque cuando se evaluó a toda la población del estudio los resultados clínicos fueron similares, en el subgrupo de enfermos con SARM la tasa de curación de la quinupristin/dalfopristin fue del 19%, comparada con el 40% en el grupo que recibió vancomicina.

Además, el antibiótico tiene numerosas interacciones con otros fármacos y los efectos adversos son frecuentes (19%). No debe ser un antibiótico recomendado en casos de neumonía nosocomial por SARM.

### Daptomicina

Es un antibiótico lipopéptido con actividad anti-SARM, bactericida, aprobado para el tratamiento de infecciones cutáneas, en dosis de 4 mg/kg/día. En un estudio reciente se ha demostrado su eficacia en bacteriemias y endocarditis derecha causadas por SARM o SARM, con dosis más elevadas que las utilizadas previamente (6 mg/kg/día)<sup>50</sup>. Se ha utilizado en las neumonías, pero los resultados han sido malos. En un estudio prospectivo de no inferioridad, en pacientes con neumonía comunitaria, el grupo tratado con daptomicina, con dosis de 4 mg/kg/día, presentó una tasa de curación clínica inferior al grupo tratado con ceftriaxona (el 79 frente al 88%;  $p < 0,01$ ). Estudios realizados en animales indican que su actividad antibacteriana es inhibida por la presencia del surfactante pulmonar<sup>51</sup>. Esto limita la indicación de daptomicina en pacientes con neumonía nosocomial. En estudios prospectivos futuros se deberá evaluar la eficacia de este antibiótico administrado en dosis más elevadas, en la neumonía nosocomial.

### Tigeciclina

Es el primer antibiótico de la clase de las gliciliclinas. Tiene buena penetración tisular en el pulmón, con concentraciones en el líquido epitelial más elevadas que las plasmáticas<sup>52</sup>. Es activo frente a un amplio espectro de bacterias como SARM, patógenos productores de betalactamasa de espectro extendido, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Su CMI 90% (MIC<sub>90</sub>) para SARM es significativamente más baja que la de vancomicina y linezolid.

Sin embargo, no da una cobertura adecuada frente a *P. aeruginosa*, por lo que cuando hay un riesgo significativo de la presencia de este patógeno, como en la NAV tardía, deberá ser utilizado en combinación con otro antibiótico. No sería recomendable su utilización sistemática hasta

no disponer de los estudios en fase III, ni cuando se sospeche una bacteriemia asociada.

### Ceftobiprole

Es una nueva cefalosporina de amplio espectro, con actividad excelente contra los grampositivos resistentes, incluido SARM o *S. pneumoniae* resistente a penicilina. Su actividad in vitro frente a los gramnegativos, como *P. aeruginosa*, demuestra una actividad comparable a del cefepime<sup>53</sup>. Su acción anti-SARM es debida a la capacidad de inhibir la PBP 2A causante de la resistencia a meticilina. En un estudio comparativo con vancomicina se ha demostrado su eficacia en infecciones cutáneas, con tasas de curación clínica similares (el 93,3 frente al 93,5%)<sup>54</sup>.

En estudios experimentales con ceftobiprole se ha demostrado una superior actividad bactericida comparada con vancomicina y linezolid en un modelo de neumonía neumocócica<sup>55</sup>.

Están en marcha estudios de fase III para evaluar la aplicabilidad de este fármaco en la neumonía nosocomial. Su amplio espectro representa una potencial aplicabilidad en neumonía nosocomial y su actividad anti-SARM, una importante ventaja sobre otros agentes. Los resultados podrán definir el papel de este antibiótico en este escenario clínico.

### Ceftaroline

Es una nueva cefalosporina de amplio espectro frente a grampositivos y gramnegativos. Es activa contra *S. pneumoniae* resistente a múltiples antibióticos y frente al SARM<sup>56,57</sup>. Tiene una penetración media del 42% en el tejido pulmonar y las concentraciones en el pulmón son superiores a la CMI de los patógenos respiratorios<sup>58</sup>.

Ceftaroline está siendo ensayado, en estudios en fase III, en infecciones cutáneas por grampositivos y pronto empezarán los estudios en la neumonía. Su potencial ventaja en la neumonía nosocomial es su actividad contra grampositivos resistentes como SARM pero con el mantenimiento de la actividad frente a los gramnegativos lo que, teóricamente, permite su uso empírico en monoterapia.

### Dalbavancina/telavancina/oritavancina

Son glucopéptidos semisintéticos con actividad anti-SARM. La dalbavancina tiene una semivida de 7 días, lo que permite administrar una dosis semanal. Tiene un amplio volumen de distribución y se señala una ventaja farmacocinética sobre los demás glucopéptidos disponibles<sup>58</sup>. Se han realizado ensayos clínicos en los que se ha evaluado su uso en infecciones cutáneas, pero el fármaco aún no está disponible. No hay datos que evalúen su eficacia en la neumonía nosocomial.

La telavancina tiene una semivida de 7 h y un amplio espectro de acción contra los grampositivos, incluidos los SARM intermedios (VISA) y resistentes a vancomicina. En estudios de fase II y III se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de infecciones de la piel y las partes blandas. Están en marcha estudios en los que se evalúa su aplicabilidad en la neumonía<sup>59</sup>.

La oritavancina tiene una semivida de 360 h, lo que permite el uso una vez por semana. Es bactericida y su acción es dependiente de la concentración. A diferencia de los otros glucopéptidos, su eficacia se predice por la relación

pico de concentración/CMI. Su uso en la neumonía nosocomial todavía no se ha evaluado<sup>60</sup>.

**Iclaprim**

Es un nuevo inhibidor de la dihidrofolato reductasa bacteriana, bactericida, con un mecanismo de acción similar al trimetoprim pero con una mayor actividad frente a grampositivos (incluido el SARM resistente a vancomicina) y algunos gramnegativos. Su penetración tisular es excelente, con concentraciones en el fluido epitelial de 20-40 veces la plasmática<sup>61</sup>.

En un estudio se ha comparado su eficacia en infecciones cutáneas en relación con la vancomicina, con porcentajes de curación clínica comparables, tanto administrado en dosis de 0,8 como de 1,6 y 2 mg/kg de iclaprim. Sin embargo, la erradicación microbiológica fue más frecuente en el grupo tratado con dosis más elevadas<sup>62</sup>. El efecto ad-

verso más importante fue el alargamiento del intervalo QT, aunque inferior a 10 ms, por lo cual este efecto no se tradujo en episodios cardíacos asociados.

No disponemos de datos que evalúen su eficacia en el tratamiento de la neumonía nosocomial por grampositivos, pero hay estudios en marcha. Su elevada actividad frente a los grampositivos, específicamente anti-SARM, y las elevadas concentraciones alcanzadas en los tejidos indican que es un fármaco con un potencial para uso en estas infecciones.

**Conclusión**

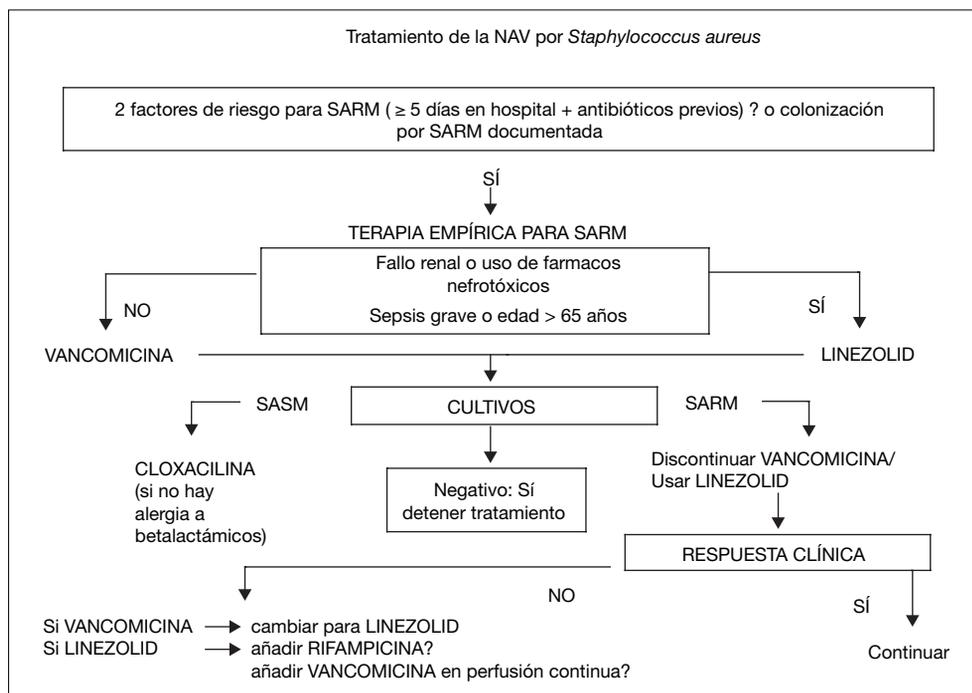
Los esfuerzos para mejorar los resultados en el tratamiento de esta infección pasan por la necesidad de un tratamiento empírico precoz adecuado (tabla 4). La neumonía

**TABLA 4. Indicación de los fármacos para los patógenos más frecuentes en la neumonía nosocomial**

Tratamiento	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SASM	SARM
Primario	Betalactámicos Cefotaxima, ceftriaxona, cefepima, imipenem, bencilpenicilina en dosis altas	Cloxacilina	Linezolid* Vancomicina en perfusión continua
Alternativo	Levofloxacino Linezolid	Cefazolina Linezolid Clindamicina	
No recomendado	Tigeciclina Daptomicina	Vancomicina Daptomicina	Quinopristin/dalfopristin Daptomicina Teicoplanina
En estudio	Ceftobiprole Ceftaroline Telavancin	Iclaprim Ceftobiprole Ceftaroline Telavancin	Iclaprim Ceftobiprole Ceftaroline Telavancin

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

\*En estudios retrospectivos<sup>44,45</sup> sobre la neumonía nosocomial por SARM, linezolid ha demostrado resultados clínicos superiores a vancomicina en la dosis aprobada.



**Figura 3.** Algoritmo para el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). NAV: neumonía asociada a ventilación; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

nosocomial causada por *S. pneumoniae* o SARM no suele constituir un problema terapéutico debido a la relativa abundancia de agentes activos frente a estos microorganismos y la presencia de una terapia adecuada. El uso de los betalactámicos con mayor actividad antineumocócica para los episodios causados por *S. pneumoniae*, y de cloxacilina para los episodios causados por SARM, está asociado con resultados clínicos satisfactorios.

Por desgracia, las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la neumonía nosocomial por SARM son subóptimas. En estudios clínicos se demuestra que la vancomicina tiene resultados subóptimos con el esquema tradicional de administración. El uso de la perfusión continua, con controles de las concentraciones plasmáticas para guiar la terapia, y el papel de la CMI a la vancomicina, necesitan ser evaluados en estudios prospectivos. El linezolid parece ser una opción que cabe considerar en enfermos con toxicidad o fallo terapéutico a la vancomicina, en los enfermos > 65 años, con fallo renal o riesgo elevado de nefrotoxicidad, o con shock séptico. Nuestras orientaciones terapéuticas se describen en la figura 3.

Los nuevos antibióticos pueden tener un papel en el futuro terapéutico de estas infecciones, pero aún hacen falta estudios para comprobar su eficacia real. Ante la escasez de alternativas eficaces en el tratamiento de la neumonía nosocomial por SARM, la mejor opción terapéutica en estos casos consiste en incluir el uso de linezolid, que en estudios retrospectivos ha demostrado ser superior a la vancomicina en dosis estándar.

## Bibliografía

- Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johanes RS. Epidemiology and outcomes of Health-care associated pneumonia: results from a large US Database of Culture-Positive Pneumonia. *Chest*. 2005;128:3854-62.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the US. National Nosocomial Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999;27:887-92.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122-2115-21.
- Rello J, Rue M, Jubert P, Muses G, Sonora R, Valles J, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of severity of illness and the aetiological agent. *Crit Care Med*. 1997;25:1862-7.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416.
- Rello J, Sá-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:608-13.
- Kourenti D, Myrianthefs P, Dimopoulos G, Baltopoulos G. Hospital-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 Suppl 3:37-45.
- Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2005;50:742-63.
- Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1993;104:1230-5.
- Park DR. Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:932-52.
- Woodford N. Biological counterstrike: antibiotic resistance mechanisms of gram-positive cocci. *Clin Microb Infect*. 2005;11 Suppl 3:2-21.
- González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1171-7.
- Aghbat K, Lisboa T, Pobo A, Rodríguez A, Sandiumenge A, Díaz E, et al. Management of ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit: does trauma make a difference? *Intensive Care Med*. 2007. Disponible en: doi10.1007/s00134-007-0729-5.
- Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med*. 2001;29 Suppl 4:64-8.
- Bodi M, Ardanuy C, Rello J. Impact of gram-positive resistance on outcome of nosocomial pneumonia. *Crit Care Med*. 2001;29 Suppl 4:82-6.
- Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med*. 1999;340:517-23.
- Ariza J, Pujol M, Cabo J, Pena C, Fernández N, Linares J, et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. *Lancet*. 1999;353:1587-8.
- Guerin F, Buu-Hoi A, Mainardi JL, Kac G, Colardelle N, Vaupré S, et al. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in a Parisian Hospital. *J Clin Microbiol*. 2000;38:2985-8.
- Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Jolly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:531-9.
- Baker AM, Meredith JW, Haponik EF. Pneumonia in intubated trauma patients. *Microbiology and Outcomes*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:343-9.
- Niederman MS, Craven DE, Fein EM, Schultz DE. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. *Chest*. 1990; 97:170-81.
- Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest*. 2000;117:1434-42.
- Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med*. 2005;31:1488-94.
- Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Artigas A, et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*: comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1545-9.
- Díaz O, Díaz E, Rello J. Risk factors for pneumonia in the intubated patient. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:697-705.
- Pujol M, Corbella X, Pena C, Pallarés R, Dorca J, Verdagué R, et al. Clinical and epidemiological findings in mechanically-ventilated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:622-8.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich E, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:53-9.
- Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27:355-62.
- Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzon J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2006;27:158-64.
- Combes A, Luyt CE, Fagon JY, Wolff M, Trouiller JL, Gibert C, et al. Impact of methicillin resistance on outcome of *S. aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:786-92.
- Zahar JR, Clech C, Tafflet M, Garrouste-Orgeas M, Jamali S, Mourvillier B, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *S. aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis*. 2005;41:1224-31.
- Shorr AF, Combes A, Kollef M, Chastre J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. *Crit Care Med*. 2006;34:700-6.
- Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Muñoz E, Sirgo G, et al. Pneumonia caused by oxacilin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med*. 2005;33:1983-7.
- Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; Suppl 1:31-4.
- Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:865-9.
- Scheetz MH, Wunderink R, Postelnick M, Noskin GA. Potential impact of vancomycin pulmonary distribution on treatment outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2006;26:539-50.
- Lamer C, de Beco V, Soler P, Calvat S, Fagon JY, Dombret MC, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:281-6.
- Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* healthcare-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetics Indices. *Chest*. 2006;130:947-55.

39. Maclayton DO, Hall RG. Pharmacologic treatment options for nosocomial pneumonia involving methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Pharmacother* 2007;41:235-44.
40. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High dose vancomycin therapy for methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;166:2138-44.
41. Conte JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1475-80.
42. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2001;32:402-12.
43. Wunderink RG, Cammarata S, Oliphant T, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther*. 2003;25:980-92.
44. Kollef MH, Rello J, Cammarata S, Croos-Dabrera RW, 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.
45. Wunderink RG, Rello J, Cammarata S, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double blind studies of patients with methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003;124:1789-97.
46. Shorr AF, Susla G, Kollef MH. Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: a cost-effective alternative to vancomycin. *Crit Care Med*. 2004;32:137-43.
47. Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:971-5.
48. Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis*. 2003;36:473-81.
49. Fagon J, Patrick H, Haas D, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:753-62.
50. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-65.
51. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis*. 2005;191:2149-52.
52. Conte JE, Golden JA, Kelly M, Zurlinden E. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:523-9.
53. Jones ME. In-vitro profile of a new beta-lactam, ceftobiprole, with activity against methicilin-resistant *S. aureus*. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13 Suppl 2: 17-24.
54. Noel GJ. Clinical profile of ceftobiprole, a novel beta-lactam antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2007; Suppl 2:25-9.
55. Azoulay-Dupuis E, Bedos JP, Mohler J, Schmitt-Hoffman A, Schleimer M, Shapiro S. Efficacy of BAL5788, a prodrug of cephalosporin BAL9141, in a Mouse model of acute pneumococcal pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1105-11.
56. Andes D, Craog WA. Pharmacodynamics of a new cephalosporin PPI-0903 (TAK-599), active against methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* in murine thigh and lung infection models: identification of an in vivo pharmacokinetic-pharmacodynamic target. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:1376-83.
57. Sader HS, Fritsche TR, Kaniga K, Ge Y, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3501-12.
58. Jacqueline C, Caillon J, Miegerville A. Penetration of ceftaroline, a new cephalosporin into lung tissues: measurement of plasma and lung tissue concentrations after a short IV infusion in the rabbit. Abstract ICAAC 2006.
59. Laohavaleeson S, Kuti J, Nicolau DP. Telavancin: a novel lipoglycopeptide for serious gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16:347-57.
60. Drew RH. Emerging options for treatment of invasive, multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacother*. 2007;27:227-49.
61. Schneider P, Hawser S, Islam K. Iclaprim, a novel diaminopyridine with potent activity on trimethoprim sensitive and resistant bacteria. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003;13:4217-21.
62. Krievens D, Leighton A, Brandt R, Hadvary P, Hawser S, Gillesen D, et al. Efficacy and safety of intravenous Iclaprim in complicated skin and skin structure infections: results of a phase 2 study. Abstract L-1579. Ontario: 3<sup>o</sup> ISGP; 2006.