

Francisco Álvarez Lerma

Linezolid en el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos en pacientes críticos

Servicio de Medicina Intensiva
Hospital del Mar. IMAS

Linezolid, es el primero y único antibiótico de la familia de las oxazolidinonas comercializado en nuestro país hasta el día de hoy. Su aparición, hace ya ocho años, supuso una importante aportación para el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos multirresistentes, en especial en aquellos pacientes más graves con alteración de la función renal. Los pacientes críticos ingresados en Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) fueron uno de los primeros grupos de enfermos en los que se propuso inicialmente su utilización, ya que por gravedad precisan antibióticos empíricos activos frente a los patógenos endémicos más comunes (incluidos los multirresistentes), desde el mismo momento en el que sospecha una nueva infección relacionada con las actividades hospitalarias. En nuestro país, según datos del registro ENVIN-HELICS¹, las infecciones más frecuentes adquiridas por estos pacientes durante su estancia en UCI son las neumonías relacionadas con la ventilación mecánica (NVM) y las bacteriemias incluidas las primarias y las secundarias a otros focos de infección. Los patógenos predominantes en las NVM son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, de los que más de una tercera parte son resistentes a la oxacilina (meticilina). De igual manera más de la mitad de las bacteriemias primarias y/o relacionadas con catéteres vasculares están producidas por *Staphylococcus epidermidis* o *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) resistentes a oxacilina en su mayoría¹. Por el contrario, la presencia de *Enterococcus* spp o de *Staphylococcus* resistentes a vancomicina ha sido prácticamente nula.

En el escenario de las UCI españolas la utilización de linezolid ha seguido una evolución creciente, llegando en el año 2009, por primera vez, a superar a vancomicina en indicaciones absolutas. En estos momentos ocupa el sexto lugar entre los antimicrobianos de mayor uso entre los pacientes ingresados en UCI durante más de 24 horas, según la información incluida en el registro del pasado año (datos no publicados).

Los inicios de la utilización de linezolid estuvieron marcados por la falta de evidencias que demostraran su superioridad con respecto a sus comparadores (vancomicina y teicoplanina) y por su mayor precio de adquisición, lo que condujo a que en algunos hospitales y comunidades autónomas se impusieran normas muy restrictivas para su empleo. Sin embargo, a lo largo de los años se han acumulado experiencias en torno al uso de linezolid en pacientes críticos, en especial en neumonías relacionadas con la ventilación mecánica producidas por *S. aureus* resistentes a meticilina^{2,3} y, paralelamente, se han conocido y publicado datos sobre las limitaciones de vancomicina y teicoplanina^{4,5} en el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* resistente a meticilina. El estudio del que son autores Sirvent et al. y que se publica en este número de la revista⁶ aporta nueva información sobre las ventajas de utilización de linezolid en UCI en pacientes con infecciones probadas por cocos grampositivos multirresistentes. Se trata de un estudio prospectivo, no aleatorizado y comparativo con vancomicina que incluye un número pequeño de pacientes en el que los autores comprueban que linezolid presenta una respuesta clínica de equivalencia al final del tratamiento pero con una mayor tasa de erradicación del microorganismo causal de la infección en el 7º día de tratamiento, lo que se ha asociado con una menor estancia en el hospital. No encuentran diferencias en la evolución a los 28 días ni en la tolerabilidad. Sus resultados son parcialmente coincidentes con los publicados por otros autores en pacientes críticos y ayuda a clarificar alguna de las características de este antibiótico que lo hacen especialmente atractivo para su utilización en UCI. Entre ellas se deben destacar:

a) Mayor respuesta clínica que los glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina) sin llegar al nivel de la significación estadística, aunque la mayoría de los estudios aleatorizados o de cohortes no fueron diseñados para demostrar diferencias entre los grupos comparados. La aplicación de dos metanálisis demostró su mayor efectividad respecto a vancomicina en neumonías nosocomiales producidas por *S. aureus* resistentes a meticilina^{3,4} y en infecciones de piel y partes blandas y bacteriemias por cocos grampositivos cuando se comparó con glucopéptidos y/o betalactámicos⁷, aunque en ambos metanálisis se excluyeron los pacientes no evaluables por razones clínicas o microbiológicas.

Correspondencia:
Francisco Álvarez Lerma
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital del Mar. IMAS
Paseo Marítimo 25-29, 08003, Barcelona
Email: Falvarez@imas.imim.es

b) Mayor capacidad para erradicar los patógenos causales de las infecciones. Sirvent et al⁶ refuerzan con su estudio el mensaje de la superioridad de linezolid para erradicar los patógenos iniciales al igual que otros autores lo demostraron (en especial con *S. aureus* resistente a meticilina) cuando compararon linezolid con teicoplanina^{8,9}. Disminuir la población de pacientes portadores de estos patógenos multirresistentes reduce el riesgo de su transmisión cruzada en los pacientes hospitalizados y es un indicador de la mayor penetración y concentración de linezolid en tejidos y mucosas.

c) Mayor tolerabilidad en especial en los pacientes con alteración de la función renal o con riesgo de desarrollarla. El conocimiento de las limitaciones de vancomicina en el tratamiento de bacteriemias por *S. aureus* resistente a meticilina^{4,5} ha motivado la recomendación de incrementar las dosis de vancomicina, tanto en los tratamientos empíricos como dirigidos, con la intención de conseguir niveles plasmáticos superiores a 15-20 mg/l. Esta estrategia no ha logrado mejorar la respuesta clínica, pero si incrementar la toxicidad renal^{10,11}. La tolerabilidad de linezolid ha sido demostrada en los ensayos clínicos en los que se compara con otros fármacos¹² y en los registros de efectos adversos postventa¹³.

d) Mejor coste-efectividad en relación con una mayor respuesta clínica y una menor estancia hospitalaria. Linezolid es caro cuando se compara con otros antibióticos, pero el coste de un producto no debe ser nunca un factor que limite su uso, sino que su utilidad debe de evaluarse en el entorno clínico en donde se indica. Los estudios farmacoeconómicos realizados con linezolid han sido numerosos y todos ellos han demostrado, utilizando modelos diferentes de análisis, la equivalencia o superioridad de linezolid en relación con los glucopéptidos. Recientemente Grau et al¹⁴ han revisado 31 estudios que incluyen análisis de farmacoeconomía y han demostrado que linezolid es más coste-eficaz que sus comparadores en base a sus mejores resultados clínicos (no significativos estadísticamente), la reducción de los tiempos de administración por vía endovenosa, las estancias hospitalarias más cortas y la innecesaria monitorización de niveles plasmáticos. Los resultados del estudio de Sirvent et al⁶ apoyan que linezolid es más coste-eficaz, ya que en los pacientes en los que se logró erradicar los patógenos iniciales de la infección se redujo significativamente la estancia hospitalaria.

La utilización de linezolid en las UCI españolas ha sido recientemente analizada por Rodríguez et al¹⁵. En su estudio se incluyeron 139 indicaciones en las que predominaron las neumonías nosocomiales. A diferencia del estudio de Sirvent et al⁶, más de la mitad de los tratamientos de linezolid se iniciaron de forma empírica, antes de conocer con seguridad la etiología de la infección, aunque posteriormente se confirmó la presencia de cocos grampositivos en más del 45% de los casos. Destaca también, en la experiencia española, la utilización de linezolid como tratamiento de rescate en una tercera parte de pacientes en los que se había empleado previamente glucopéptidos. La respuesta clínica global fue clasificada como satisfactoria en el 73% de los casos, similar a la aportada por Sirvent et al⁶ en su estudio.

Linezolid ha demostrado a lo largo de estos años de utilización en pacientes críticos su efectividad y tolerabilidad, y la publicación de estudios como el de Sirvent et al⁶ ayudan a confirmar ambas cualidades. En un momento en el que en las UCI de nuestro país se potencian actividades para aumentar la seguridad de los pacientes durante su estancia en el hospital, debería reflexionarse sobre la conveniencia de limitar la utilización de los fármacos más tóxicos, que se acompañan de mayor carga de trabajo y que en el mejor de los casos se asocian con igualdad de eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Grupo de trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS). En: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
2. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera R, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: análisis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789-1797.
3. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in gram-positive ventilator associated pneumonia: retrospective análisis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004; 30:388-394.
4. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and Bactericidal Activity to Efficacy of Vancomycin for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2398-2402.
5. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:193-200.
6. Sirvent JM, Piñeiro L, de la Torre M, Motje M, de Batlle J, Bonet A. Linezolid more efficacious than vancomicina to eradicate infecting organism in critically ill patients with Gram-positive infections. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:27-35
7. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:53-66.
8. Wilcox 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.
9. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwuku F, et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infection the critically ill: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:345-355
10. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138-2144.
11. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger. Vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an

increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1330-1336.

12. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, Smith LG, Oliphant TH, Cammarata S, et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1824-1831
13. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* 2009; 59 (Suppl 1):S59-74.
14. Grau S, Rubio-Terrés C. Pharmacoeconomics of linezolid. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:987-1000
15. Rodríguez O, Álvarez F, Oltra R, Cereijo E, Latorre MM, Martínez H; Study Group for the use of Active Antibiotics against Multi-resistant Gram-Positive Cocci in Critically Ill Patients. Use of linezolid in critically ill patients admitted to intensive care units. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22:68-75.