

## Vancomicina o linezolid en el tratamiento de elección para la neumonía nosocomial por grampositivos

### *Vancomycin or linezolid as the treatment of choice for grampositive nosocomial pneumonia*

Sr. Director:

Recientemente, se han publicado en esta revista<sup>1</sup> las recomendaciones GEIP-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento de infecciones por grampositivos en el paciente crítico, hecho que nos permite felicitar a los autores. En ellas, se indica que en pacientes con neumonía nosocomial, producida por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), tanto linezolid como vancomicina son las alternativas de elección. Asimismo, recomiendan, aunque atribuyendo un menor grado de evidencia (A-III), que linezolid sea de elección para valores de concentración mínima inhibitoria (CMI)  $\geq 1$  mg/l y/o en pacientes hemodinámicamente inestables y en los que hay un riesgo alto de presentar insuficiencia renal. Esta recomendación se apoya, principalmente, en los resultados de 2 ensayos clínicos de comparación de eficacia entre vancomicina y linezolid<sup>2,3</sup>, en la escasa penetración de vancomicina en pulmón y en su potencial nefrotoxicidad.

Los ensayos clínicos mencionados comparan la eficacia de linezolid y vancomicina en el tratamiento de la neumonía nosocomial por grampositivos (NNGP); en ambos se demuestra la no inferioridad de linezolid frente a vancomicina<sup>2,3</sup>. Únicamente el análisis posterior por subgrupos observó una supervivencia mayor con linezolid. Pensamos que este resultado sirve de base al panel de expertos para recomendar linezolid como primera elección. Sin embargo, como el propio panel señala, estos resultados presentan importantes limitaciones debido a los sesgos encontrados en estos estudios<sup>4</sup> y, por ello, el posicionamiento de linezolid como fármaco de primera elección se corresponde a un nivel de evidencia B-II.

Por otro lado, la afirmación referente a la escasa penetración de vancomicina en pulmón se basa en los resultados publicados por Georges et al<sup>5</sup>, que estudiaron las concentraciones en líquido epitelial bronquial tras la administración de sólo 2 dosis de vancomicina, y se encontró que eran inferiores a las CMI de la mayor parte de SARM aislados. La excelente penetración en pulmón de linezolid se basa en los resultados obtenidos por Conte et al<sup>6</sup>, en el que se concluye que linezolid alcanza concentraciones similares a las plasmáticas después de 5 días de tratamiento a dosis estándar. Así, si bien este último estudio parece adecuado para confirmar la buena penetración pulmonar de linezolid, el estudio de vancomicina utilizado para su comparación presenta una limitación importante para determinar su *insuficiente penetración pulmonar*, al estudiarse las concentraciones en líquido epitelial bronquial, sin que el fármaco haya alcanzado el estado de equilibrio estacionario respecto a su distribución tisular en el organismo, lo que explica que las concentraciones encontradas sean inferiores a las CMI para la mayoría de grampositivos. De hecho, el estudio realizado por Lamer et al<sup>7</sup>, en pacientes críticos con NNGP obtiene, tras 5 días de tratamiento

con vancomicina 1 g cada 12 h, concentraciones plasmáticas y en líquido epitelial bronquial superiores a 4  $\mu\text{g/ml}$  durante todo el intervalo posológico y, por tanto, superiores a la CMI de la mayoría de SARM.

No obstante, para soslayar la teórica limitación de la vancomicina en el tratamiento de la neumonía por su escasa penetración en pulmón, y ya que ésta se relaciona directamente con la concentración plasmática alcanzada, recientemente se ha propuesto una modificación del intervalo terapéutico tradicionalmente aceptado para vancomicina (5-10  $\mu\text{g/ml}$ ), para situarlo, específicamente en la neumonía por SARM, entre 15 y 20  $\mu\text{g/ml}$ <sup>3</sup>. Asumiendo una penetración de vancomicina en torno al 20%, estas concentraciones mínimas ( $C_{\min}$ ) permitirían obtener concentraciones en pulmón entre 3 y 4  $\mu\text{g/ml}$ , en principio teóricamente adecuadas para tratar la neumonía por SARM con CMI entre 1,5 y 2  $\mu\text{g/ml}$ . Sin embargo, considerar el valor de la CMI del SARM para vancomicina, tanto para establecer un intervalo de  $C_{\min}$  óptima, como para la selección del fármaco de elección, tiene importantes limitaciones, debido a la variabilidad existente en la determinación de las CMI según la técnica *in vitro* utilizada. En nuestro hospital, se ha adoptado el nuevo ámbito de concentraciones para la  $C_{\min}$  recomendada para vancomicina en el protocolo aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica para el tratamiento de infecciones por grampositivos multirresistentes, con el compromiso de estudiar su seguridad y efectividad. Los resultados preliminares (no publicados) del estudio, realizado en pacientes adultos no críticos, muestra que no se produce un incremento en la incidencia de nefrotoxicidad por vancomicina al aumentar el intervalo terapéutico óptimo para la  $C_{\min}$  a 10-15  $\mu\text{g/ml}$  (intervalo de confianza del 95% de la diferencia de proporciones de -3,42-12,47;  $p = 0,256$ ).

La incidencia de nefrotoxicidad por vancomicina en diferentes estudios oscila entre el 5 y el 10%, dependiendo, entre otros factores, de la asociación con otros fármacos nefrotóxicos y, especialmente, de la  $C_{\min}$  alcanzada (la mayoría de estudios parecen aceptar que  $C_{\min}$  superiores a 20  $\mu\text{g/ml}$ <sup>8</sup> predisponen al desarrollo de nefrotoxicidad). Por tanto, la posibilidad de realizar una individualización posológica basada en las  $C_{\min}$  reales obtenidas en el paciente, como suele ser el estándar de práctica de los centros que disponen de unidades de farmacocinética clínica, permite no sólo evitar alcanzar  $C_{\min}$  potencialmente nefrotóxicas, sino también asegurar  $C_{\min}$  efectivas según la localización de la infección. Además, no se debe olvidar que un 30% de linezolid se elimina por vía renal, por lo que en situaciones de insuficiencia renal se produciría la acumulación de linezolid y de sus metabolitos principales (hasta 7-8 veces) con un riesgo mayor de toxicidad, sobre todo hematológica.

Esto es especialmente importante en pacientes inestables hemodinámicamente o con riesgo elevado de presentar insuficiencia renal o fracaso multiorgánico, o pacientes con sobrepeso u obesidad mórbida, o incluso en los que se suman varios de estos factores que contribuyen a aumentar la variabilidad en la toma de decisiones farmacoterapéuticas y clínicas.

Desde nuestra experiencia, las recomendaciones del panel de expertos proporcionan una revisión excelente de la evidencia científica disponible en relación con el trata-

miento de la NNGP en pacientes críticos; sin embargo, es necesaria la individualización del tratamiento en cada paciente, así como considerar su situación clínica, parámetros antropométricos, localización de la infección y aspectos microbiológicos, por lo que hay que evaluar la respuesta terapéutica y tóxica para anticiparse a posibles situaciones de fracaso terapéutico o toxicidad. Todas estas variables pueden manejarse de forma conjunta con la individualización posológica basada en la  $C_{min}$  de vancomicina obtenida a tiempo real, lo que contribuye a reducir la incertidumbre de la toma de decisiones para establecer una pauta posológica efectiva y segura para el paciente y su situación clínica.

J.F. Márquez-Peiró<sup>a,\*</sup>, M. Climente-Martí<sup>a</sup>  
y N.V. Jiménez-Torres<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España*

<sup>b</sup>*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Valencia, España*

Recibido el 1 de diciembre de 2008;

aceptado el 20 de enero de 2009

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

marquez\_juapei@gva.es (J.F. Márquez Peiró).

## Bibliografía

- Olaechea Astigarraga PM, Garnacho Montero J, Garu Cerrato S, Rodríguez Colomo O, Palomar Martínez M, Zaragoza Crespo R, et al. resumen de las recomendaciones GEIP-SEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos gram positivos en el paciente crítico. *Farm Hosp.* 2007; 31:353-69.
- Rubenstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: A randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2001;32:402-12.
- Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, 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.
- Maclayton DO, May RG. Pharmacology Treatment Options for Nosocomial Pneumonia Involving Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Ann Pharmacother.* 2007;41:235-44.
- Georges H, Leroy O, Alfandari S, Guery B, Roussel-Delvallez M, Dhennain C, et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997;16: 385-8.
- Conte JE Jr, Goleen JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1475-80.
- Lamer C, 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.
- Zimmermann AE, Katona BG, Plaisance KI. Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteraemia. *Pharmacotherapy.* 1995;15:85-91.

## Farmacocinética clínica en España

### *Clinical pharmacokinetics in Spain*

Sr. Director:

En la carta publicada por Puente et al<sup>1</sup>, se describe la situación actual de la farmacocinética clínica en los hospitales de Castilla y León. Los datos aportados coinciden prácticamente con los publicados hace 2 años en la encuesta que promovió un grupo de sociedades científicas (Grupo de Estudio de Infección en el Paciente Crítico [GEIPC] de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española Farmacología Clínica, Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos y la propia Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria), donde se describía la situación de esta área en el ámbito nacional<sup>2</sup>. Los datos publicados se centraban en los antibióticos, por la especial dedicación a las enfermedades infecciosas del GEIPC, principal sociedad promotora; sin embargo, la encuesta abarcó otros fármacos, como digoxina, antiepilépticos, inmunosupresores y teofilina. La información obtenida de estos otros fármacos no se publicó. De los resultados obtenidos, resaltaba que pocos hospitales españoles realizaban un seguimiento de fármacos (determinación y posterior ajuste de dosis), y muchos de ellos se limitaban a la mera determinación del nivel plasmático ("sólo valor"), sin una interpretación posterior del resultado (tabla 1). En cuanto a las determinaciones, los servicios de Farmacia Hospitalaria estaban implicados entre un 21,8 y un 29,7%, dependiendo del fármaco; sin embargo, en el ajuste de dosis eran los responsables en el 81,5% de los casos. Los datos de Puente et al<sup>1</sup> mejoran ligeramente los obtenidos en su comunidad en la encuesta nacional, ya que uno de los hospitales que hace 2 años aportaba "sólo valor", actualmente engrosa el grupo que realiza interpretación farmacocinética de antibióticos. La realización de encuestas periódicas es de gran utilidad para evaluar la evolución de nuevas actividades.

Entre los beneficios clínicos relacionados con el seguimiento de fármacos, se ha descrito la disminución de efectos adversos, la disminución de la mortalidad, el mejor control y la optimización del tratamiento<sup>3</sup>. Sin embargo, estos beneficios sólo se obtienen cuando se realiza una interpretación farmacocinética apropiada y una recomendación posológica posterior. La eficiencia de los servicios que determinan valores plasmáticos ("sólo valor") es cuestionable, y genera una serie de costes sin aportar beneficios clínicos<sup>4</sup>. Es básico recordar que no es necesario invertir mucho tiempo en el ajuste, para el beneficio que se obtiene<sup>5</sup>.

En la encuesta nacional, paralelamente a lo descrito en el Reino Unido<sup>6</sup>, se observó una variabilidad importante en los parámetros para la interpretación de los valores (tiempos de muestreo, márgenes terapéuticos, valores tóxicos, etc.). Esta falta de unanimidad generó la necesidad de un documento de consenso que incluyera unas recomendaciones para homogeneizar la aplicación de la farmacocinética clínica. Por este motivo, representantes de diferentes sociedades científicas elaboraron unas recomendaciones para el seguimiento de antimicrobianos<sup>7</sup>.

En resumen, todavía hay un porcentaje elevado de hospitales que sólo determinan valores plasmáticos. Debido a que los farmacéuticos somos los responsables de la mayoría de