

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

· Carballo N, de Antonio-Cuscó M, Echeverría-Esnal D, Luque S, Salas E, Grau S.
· Community-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critically-ill patients: systematic review.
· Farm Hosp. 2017;41(2):187-203.

· Carballo N, de Antonio-Cuscó M, Echeverría-Esnal D, Luque S, Salas E, Grau S.
· Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en paciente crítico: revisión sistemática. Farm Hosp. 2017;41(2):187-203.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Community-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critically-ill patients: systematic review

Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en paciente crítico: revisión sistemática

Nuria Carballo, Marta de Antonio-Cuscó, Daniel Echeverría-Esnal, Sonia Luque, Esther Salas and Santiago Grau

Servicio de Farmacia, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar, Barcelona. Spain.

Abstract

Introduction: Community-acquired pneumonia (CAP) is associated with high morbidity and mortality rates. Despite methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) having often been associated with nosocomial pneumonia, the condition of some MRSA CAP patients is severe enough to warrant their being admitted to ICU.

Objective: The purpose of this study is to conduct a systematic review of the literature on antibiotic treatment of MRSA CAP in critically-ill patients.

Material and methods: An online search was conducted for locating articles on MRSA CAP in critically ill patients. Relevant publications were identified in PUBMED, the BestPractice database, UpToDate database and the Cochrane Library for articles published in English within the December 2001 - April 2016 time frame.

Results: A total of 70 articles were found to have been published, 13 (18.8%) having been included and 57 (81.4%) excluded. Cohort studies were predominant, having totaled 16 in number (20.7%) as compared to one sole cross-sectional study (3.5%).

Conclusions: The experience in the treatment of MRSA CAP in patients requiring admission to ICU is quite limited. Vancomycin or linezolid seem to be the treatments of choice for MRSA CAP, although there not be any specific recommendation in this regard. It may be useful to use alternative routes, such as

Resumen

Introducción: La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) está relacionada con unas tasas elevadas de morbi-mortalidad. A pesar de que *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se ha relacionado frecuentemente con la neumonía nosocomial, algunos pacientes con NAC por este microorganismo revisten la suficiente gravedad como para precisar su ingreso en la UCI.

Objetivos: Efectuar una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento antibiótico de la NAC por SARM en pacientes críticos.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda de artículos sobre NAC por SARM en el paciente crítico. Se identificaron las publicaciones pertinentes en PUBMED, BestPractice database, UpToDate database y Cochrane Plus Library para artículos publicados en inglés desde diciembre del 2001 hasta abril del 2016.

Resultados: Se encontraron 70 publicaciones, incluyendo 13 (18,8%) y excluyendo 57 (81,4%). Predominaron los estudios de cohortes con un total de 6 (20,7%), frente a una única publicación en forma de estudio transversal (3,5%).

Conclusiones: La experiencia en el tratamiento de la NAC por SARM en pacientes que precisen ingreso en la UCI es muy limitada. La vancomicina o el linezolid parecen ser las terapias en las que se dispone de una mayor experiencia, aunque no existe ninguna recomendación específica al respecto. Puede ser útil la utilización de vías alternativas como la nebulizada,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgrau@parcdesalutmar.cat (Santiago Grau).

Recibido el 4 de julio de 2016; aceptado el 29 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10591



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

administration via aerosolized antibiotics, continuous infusion or in association with other antibiotics.

KEYWORDS

MRSA; CAP; Critically-ill patient; Aerosolized antibiotic

Farm Hosp. 2017;41(2):187-203

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is associated with high morbidity and mortality rates often giving rise to hospital admissions, especially among elderly patients¹. In the "Global Burden of Disease Study", the pneumonias within the context of lower respiratory tract infections were found to be the fourth-ranked cause of global mortality and the second-ranked cause of loss of potential years of life². In a review conducted for the purpose of determining the incidence rate and the risk factors regarding CAP being acquired by adults in Europe, the major co-morbidities found to exist included chronic respiratory, cardiovascular and cerebrovascular diseases, Parkinson's disease, epilepsy, dementia, dysphagia, HIV infection or chronic kidney or liver disease, which double or quadruple the probability of acquiring this disease³.

The CAP incidence in Europe rose from 1.07-1.20 to 1.54-1.70 cases per 1,000 persons per year³. A study conducted in the area of Tarragona involving the participation of 3 hospitals (Joan XXIII, Santa Tecla and Pius Hospital) and 8 primary care centers (Tarragona-Valls, Bonavista-La Canonja, Torreforta-La Granja, Sant Pere i Sant Pau, Tarraco, Sant Salvador, Salou and Valls) included 11,240 persons age 65 or older and showed the CAP incidence to increase significantly with age, having totaled an incidence of 9.90 cases per 1,000 persons per year within the 65-74 age range as compared to the 29.40 cases per 1,000 persons per year in persons over 85 years of age ($p < 0,001$)⁴.

Nosocomial pneumonia is one of the most frequent infections in critically-ill patients⁵. From the etiological standpoint, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is one of the most prevalent microorganisms in this infection and may be found in 27% of the critically-ill patients who have this infectious disease⁶. Despite methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) having often been associated with nosocomial pneumonia in patients admitted to ICU, MRSA CAP in Europe is estimated to fall within the range of 0.51-0.64 cases per 100,000 inhabitants, entailing a mortality rate of 10%-25% in patients requiring hospitalization⁷.

In order to select the best option for treating MRSA community-acquired pneumonia, it is indispensable to know both the clinical characteristics of the patients and the pharmacokinetic variations which have a bearing on the concentrations of the antibiotics used in their treatment, as well as their sensitivity to MRSA.

administración en perfusión continua o en asociación con otros antibióticos.

PALABRAS CLAVE

SARM; NAC; Paciente crítico; Antibiótico inhalado

Farm Hosp. 2017;41(2):187-203

The purpose of this review is to conduct a systematic review of the literature on the antibiotic treatment of MRSA CAP in critically-ill patients.

Material and methods

A thorough online search was conducted of the bibliography published on MRSA CAP in critically-ill patients. The relevant publications were identified in PUBMED, the BestPractice database, UpToDate database and the Cochrane Plus Library for articles published in English within the December 2001 – April 2016 time frame. The key words used for this search were: "pneumonia" and "critically ill" or "intensive care unit" and "methicillin resistant staphylococcus aureus" and "community-acquired". On the basis of the articles found in the search, a manual search was conducted in the reference lists for the purpose of identifying the relevant articles.

Figure 1 includes meta-analyses, systematic reviews and revisions, clinical trials, observational studies, clinical practice manuals, consensus conferences and abstracts in English. Those articles on *in-vitro* efficacy, animal model studies, pediatric studies and those not including a diagnosis of CAP or whenever the article included CAP of a different etiology and did not make a specific analysis of the results of the MRSA CAP cases, termed as being non-specific in approach, were excluded. Two independent reviewers took part in the process of selecting the articles and, in view of any discrepancy, a third senior reviewer having made the selection.

Results

A total of 70 potentially-relevant articles were identified. After having conducted a complete review of the texts, a total of 13 studies (18.84%) met the requirements for inclusion, a total of 57 (81.4%) having been excluded (Table 1). The cohort studies were predominant, having totaled six in number (20.69%) as compared to one sole article published on a cross-sectional study (3.45%).

Discussion

The information available on the treatment of MRSA community-acquired pneumonia in patients requiring admission to ICU is quite limited. This paucity of information could be due to the studies having focused mainly

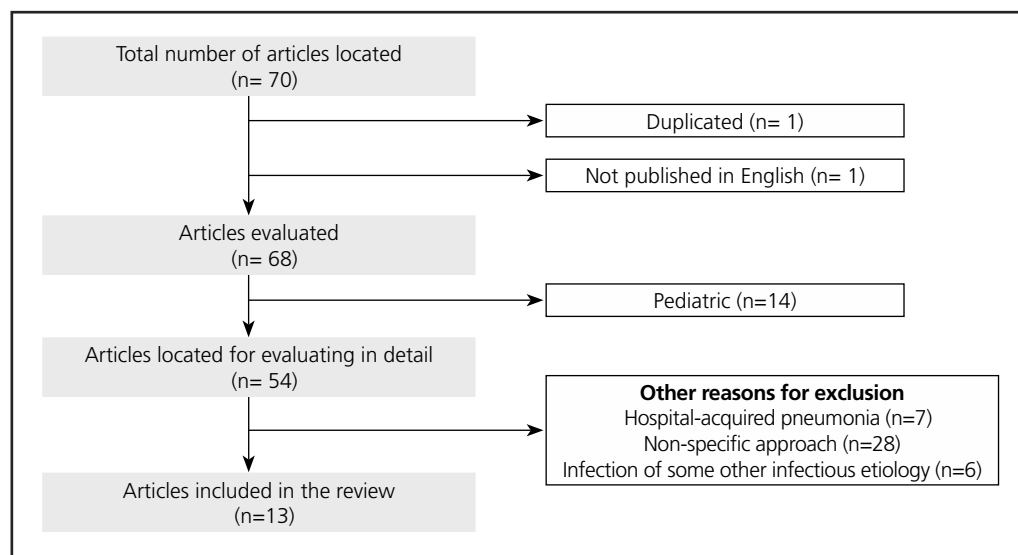


Figure 1. Distribution of the studies located.

on nosocomial pneumonias. However, this disease shows itself to be significantly relevant in clinical practice, given that it is associated with a high mortality rate⁸.

In the present systematic review, the predominant treatment in this infectious entity was found to be vancomycin. In addition thereto, as a major limitation, the studies have focused on populations affected by different etiological agents and not solely on MRSA, which totaled only a minor percentage.

Vancomycin has been the treatment of choice in recent years. However, the difficulty of achieving therapeutic levels at the pulmonary level, in conjunction with the current controversy concerning the influence of the minimum inhibitory concentration (MIC) on the efficacy of vancomycin has led to other treatment alternatives being sought⁹. In this regard, MRSA strains with a MIC for vancomycin ≥ 1.5 mcg/ml have been found to be associated with worse clinical outcomes in different types of infections¹⁰.

However, one must bear in mind that none of the studies analyzed specifically deal with the impact of higher vancomycin MICs on the prognosis of MRSA CAP patients, unlike what has been studied in MRSA nosocomial pneumonia¹¹.

To deal with all of these limitations, the combination of rifampicin and vancomycin has recently been evaluated in one review, showing a possible benefit on the treatment of MRSA pneumonia, although it has not as yet been specifically evaluated in MRSA CAP¹¹.

Linezolid is an antibiotic which has widely demonstrated its efficacy in treating pneumonia⁹, although no specific experience in MRSA CAP currently be available. However, given its ability to reach high concentrations in the pulmonary epithelial lining fluid^{12,13}, it could be an effective alternative for the treatment of MRSA community-acquired pneumonia. Additionally, its use could be especially indicated in patients diagnosed with MRSA CAP who produce Panton-Valentine Leukocidin (PVL), ta-

king into account the ability of linezolid to inhibit the production of this toxin^{14,15}. Another of the advantages of using linezolid is its excellent pharmacokinetics, making a sequenced treatment from the intravenous route to the oral route possible due to its 100% bioavailability¹⁶.

Other antibiotics available on the market for treating MRSA CAP are telavancin, ceftobiprole (neither of which are not marketed in Spain), ceftaroline, clindamycin and cotrimoxazole. Telavancin has not been evaluated for MRSA CAP, but rather for the treatment of the hospital-acquired pneumonia (HAP) caused by this microorganism¹⁷. As far as the two cephalosporins are concerned, the only published studies available provide a low degree of scientific evidence, such cohort studies including a small number of patients or case series. In the case of the use of ceftobiprole, a clinical study is available comparing it to ceftriaxone, making it possible to add linezolid to this branch in view of clinical signs and symptoms of suspected MRSA¹⁸. This study revealed ceftobiprole not to be inferior to the drug with which it was compared. As far as the use of ceftaroline in CAP, there are only two clinical trials available, but they excluded patients admitted to the ICU in whom MRSA infection was confirmed.

The use of clindamycin is described only to a minor degree in patients diagnosed with MRSA CAP. However, the use of clindamycin associated with linezolid provided good results in comparison to the vancomycin and rifampicin combination, given its ability to block PVL in the case of a critically-ill patient diagnosed with MRSA CAP¹⁵.

As far as cotrimoxazole is concerned, just as in the case of clindamycin, there is little evidence as to its use in MRSA CAP. Bearing in mind the major activity of both of these antimicrobials combatting out-of-hospital MRSA strains, as well as their easy handling on being possible to administer orally or intravenously, they theoretically seem to be treatment alternatives of interest for the treatment of MRSA CAP¹⁹. However, it is advisable to

stress the absence of clinical evidence of these antibiotics for this indication.

Critically-ill patients show widely-varying pharmacokinetics regarding antibiotics²⁰. Multiple organ failure, increased volume of distribution (hypoalbuminemia, resuscitation fluids, shock, edemas...), as well as the use of vasoactive drugs and extracorporeal circuits can give rise to a high degree of variability in the plasma concentrations²⁰. As a result of all of the foregoing, different treatment strategies have been studied in an attempt to achieve a greater stability in the plasma concentrations, such as the administration of antibiotics in continuous infusion for those of time-dependent bactericidal activity.

This high degree of variability in the plasma concentrations gives rise to a great deal of uncertainty regarding the final quantity of antimicrobial reaching the site of infection, the lung in this case. In this regard, more selective administration routes have been studied, making it possible to achieve a higher concentration at the site of infection with less of a risk of adverse systemic effects. One such technique is the administration of aerosolized antibiotics.

In the present review, all of the studies analyzed the different treatments for MRSA CAP when the antimicrobials were administered as in standard practice, that is to say, in intermittent intravenous infusion. However, there are alternative treatment strategies, given that both linezolid and vancomycin could be administered in continuous infusion, and other administration routes could be used, such as via aerosolized administration, although there is no information of MRSA CAP.

Continuous infusion of vancomycin has not shown itself to provide efficacy-related benefits in comparison to intermittent administration in patients with different diseases, although it apparently might cause a lesser degree of nephrotoxicity²². However, its potential benefit in MRSA CAP is unknown, given that it has not been studied specifically.

In the case of linezolid, limited information exists on its administration in continuous infusion, said information having to do mainly with HAP²³. A clinical case was presented recently in the form of a poster and oral presentation involving a critically-ill patient diagnosed with MRSA necrotizing pneumonia. After having initially undergone therapy with vancomycin, given the resulting poor evolution, linezolid in continuous infusion was started at higher than standard dosages of 600 mg/12 h, which enable the patient to show a proper evolution with clinical cure²⁴.

Another more innovative strategy with a promising future lies in the administration of certain aerosolized antibiotics, given that the concentrations reached in the pulmonary lining fluid can be of less than 50% of those detected via plasma²⁵. One of the possible tools for remedying this problem would be the use of aerosolized antibiotics, the use of which is scarcely repor-

Table 1. Results of the published studies

Table. Characteristics of the studies included					
Source (country)	Population	Study design	Antibiotics	Variables	Results of the intervention
Griffin et al., 2012 (Germany) ²⁷	621 Critically-ill patients diagnosed with CAP 57 (9%) empirical MRSA treatment 564 (91%) standard empirical treatment	Multi-center, retrospective cohort study	Vancomycin Linezolid	In-hospital mortality 28-day mortality Time of clinical stability Hospital stay	RR or HR; 95% CI (unadjusted/adjusted) p (unadjusted/adjusted) RR 1.69; 95% CI 0.91-3.13/ RR 1.4; 95% CI 0.80-2.32. p=0.16/0.25 RR 0.89; 95% CI 0.49-1.60/ RR 0.97; 95% CI 0.65-1.44. p=0.81/0.87 HR 0.51; 95% CI 0.21-1.20/ HR 0.64; 95% CI 0.38-1.08. p=0.14/0.10 HR 0.52; 95% CI 0.22-1.26/ HR 0.85; 95% CI 0.53-1.37. p=0.15/0.50

Table 1. (cont.) Results of the published studies

Table. Characteristics of the studies included									
Source (country)	Population	Study design	Antibiotics	Variables	Results of the intervention				
Charu et al., 2010 (USA) ²⁸	128 CAP patients 73 MSSA CAP and 55 MRSA CAP	Single-center case-control study	Vancomycin Linezolid Tigecycline	Inappropriate therapy	n (%) MRSA n (%) MSSA				
				In-hospital mortality	24 (44)/ 13 (18); p=0.0015				
				Admission to ICU	12 (22)/ 19(26) p =0.678				
				Mechanical ventilation	41 (75)/60(82); p =0.382				
				Admission charges	32(58)/56(77); p =0.034				
					117,849/135,784; p =0.510				
Ah YoungLeem et al., 2013 (Korea) ²⁹	78 MRSA pneumonia patients 57 (73%) HCAP and 21 (27%) CAP	Case-control study	Gentamicin Ciprofloxacin Clindamycin Erythromycin Arbekacin Fusidic Acid Mupirocin Nitrofurantoin Oxacillin Cefoxitin Penicillin g Quinupristin/dalfopristin Rifampicin Cotrimoxazole Teicoplanin Tetracycline Tigecycline Telithromycin Linezolid Vancomycin	Pneumonia Severity Index Score	n (%) CAP/n (%) HCAP				
				Intubation rate	151/ 142				
				Admission to ICU	8(38.1)/10(17.5); p =0.072				
				28-day mortality	9(42.9)/13(22.8); p =0.095				
					3(14.3)/15(26.3); p =0.368				
				Obad et al., 2014 (Spain/Argentina) ³⁰	16 MRSA CAP patients in two geographical areas	Cohort study	Vancomycin Cotrimoxazole Linezolid Clindamycin	Admission to ICU	N(%)
								Early mortality (< 48 h)	5 (31.3)
								Global mortality (< 30 days)	3 (18.7)
								Appropriate empirical treatment	4 (25)
									11 (68.8)

Table 1. (cont.) Results of the published studies

Table. Characteristics of the studies included					
Source (country)	Population	Study design	Antibiotics	Variables	Results of the intervention
Moran et al., 2011 (USA)	627 patients hospitalized with CAP at 12 university-affiliated emergency departments. 14 (7.3%) MRSA and 581 (92.7%) Non-MRSA	Cross-sectional	Penicillin Carbapenems Clindamycin Macrolides Cotrimoxazole Rifampicin Fluoroquinolones Tetracycline Linezolid Others	MRSA-associated factors	n (%) MRSA/n (%) Non-MRSA; RR 95%CI Prior MRSA infection: 2(17)/13(2); 7.6 (1.9-27) Contact with health care: 3(23)/30(5); 5.0 (1.5-16) Contact with patient with skin infection within last month: 2(15)/18(3); 5.1 (1.3-18) Intubation: 2(14)/12(2); 6.9 (1.8-23) Vasopressor drugs: 2(14)/9(2); 8.8 (2.3-28) Comatose state: 2(14)/10(2); 8.1 (2.1-26) Mortality in emergency: 1(7)/1(0.2); 23 (4.1-44)
Hota et al., 2011 (USA) ³²	Patients hospitalized with S. aureus infection admitted to ICU within first week admitted. Evaluate whether the USA300 strain of MRSA which causes CAP causes more severe infections than other strains of MRSA	Case-control study		MRSA CAP incidence in 2000 MRSA CAP incidence in 2007 Severe infection incidence in 2000 Severe infection incidence in 2007	- They are not association with more severe infection or death than other strains of MRSA - Greater risk of severe infection: patients with USA300 strain and embolic pulmonary infiltrates and bacteremia[OR]: 31.41 [CI]: 6.40-154.23 70 cases per 100,000 396 cases per 100,000 [RR]: 5.3 [CI]: 4.47-6.27 5 cases per 100,000 17 cases per 100,000 [RR]: 3.4 [CI]: 1.67-6.43
F.Sosa et al., 2010 (USA) ³³	CAP patient age 24 admitted to ICU	Clinical case	Azithromycin Linezolid Rifampicin	Description of a single clinical case	Complete cure after having taken various antibiotics such a linezolid, vancomycin and rifampicin.
Hernando et al., 2009 (Colombia) ³⁴	Two PVL-positive MRSA CANP patients secreting PVL	Series of cases	Vancomycin Ceftriaxone Linezolid	Describe the first cases of MRSA CAP in adults in Colombia	Favorable clinical evolution Case 1: full treatment with vancomycin and release w/o needing antimicrobials Case 2: full treatment with vancomycin in homecare

Table 1. (cont.) Results of the published studies

Table. Characteristics of the studies included					
Source (country)	Population	Study design	Antibiotics	Variables	Results of the intervention
K. Z. Vardakas <i>et al.</i> , 2009 (Greece, USA) ³⁵	MRSA CAP patients (n = 76) versus MSSA CAP patients (n = 31) secreting PVL	Systematic Review	Fluoroquinolones Aminoglycosides Clindamycin Linezolid Rifampicin Carbapenems Macrolides Ureidopenicillins Antistaphylococcal penicillins Other β -lactam antibiotics Cotrimoxazole Tetracyclines Daptomycin Fusidic Acid Phosphomycin	Initial antimicrobial treatment Factors associated with mortality	50.8 % MRSA CAP/92 % MSSA CAP - flu-like symptoms (p < 0.001) - multiple organ failure (p < 0.001) - admission to ICU (p < 0.001) - mechanical ventilation (p < 0.001) - leukopenia (p < 0.001) - shock (p = 0.001) - developing complications (p = 0.003) - venous thrombosis (p < 0.001) - widespread intravascular coagulation (p = 0.03) - acidosis (p = 0.012) - skin rash (p = 0.024) - ARDS (p = 0.021) - necrotizing pneumonia (p = 0.026) - use of macrolides following culture results (p = 0.011).
K. Z. Vardakas <i>et al.</i> , 2009 (Greece, USA) ³⁶	114 patients diagnosed with MRSA CAP	Systematic Review	Vancomycin Linezolid	Evaluate the incidence, the characteristics and the health outcomes of the patients with MRSA CAP Flu-like symptoms Mortality Length of hospital stay Length of time in ICU Factors associated with mortality	41 % of the patients 49/110 (44.5%) 38.1 \pm 24.9/8.3 \pm 11.7 days 18.9 \pm 13.6 y 6.8 \pm 9.7 days - The factors associated with mortality were: - multiple organ failure (p < 0.001) - leukopenia (p < 0.001) - admission to ICU (p < 0.001) - mechanical ventilation (p < 0.001) - treatment with aminoglycosides following culture results (p < 0.001) - shock (p = 0.001) - acute respiratory distress syndrome (p = 0.001) - flu-like symptoms (p = 0.008) - widespread intravascular coagulation (p = 0.042) - rash (p = 0.04).
L. N. Baldwin <i>et al.</i> , 2008 (UK) ³⁷	Sixty-two yr. old female PVL-positive MRSA CAP patient admitted to ICU with septic shock and multiple organ failure	Clinical case		Description of a single clinical case	Following very slow evolution with inappropriate treatment (ticarcillin clavulanic acid, clarithromycin and y gentamicin), showing favorable evolution and cure following changeover to angiogram-controlled treatment with vancomycin and rifampicin.

Table 1. (cont.) Results of the published studies

Table. Characteristics of the studies included					
Source (country)	Population	Study design	Antibiotics	Variables	Results of the intervention
José Sifuentes-Osorio et al., 2006 (Spain) ³⁸	Patient, age 27, admitted to ICU diagnosed with sepsis (bacteremia and multilobar MRSA pneumonia) and severe acute post-alcoholic pancreatitis	Clinical case	Vancomycin	Description of a single clinical case	Following 6 weeks of treatment with vancomycin, the patient showed a favorable evolution.
Jeffrey D. Schlaudecker, 2009 (USA) ³⁹	Female, age 26, admitted to ICU diagnosed with MRSA CAP	Clinical case	Vancomycin Linezolid	Description of a single clinical case	Patient presented refractoriness to prior treatment with moxifloxacin and who, following antibiotic being taken and changeover to linezolid, showed favorable evolution after completing 8 days of therapy.

CA-MRSA: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 RR: Relative Risk
 HR: Hazard Ratio
 OR: Odds Ratio
 CI: Confidence Interval
 CAP: Community-acquired pneumonia
 HAP: Hospital-acquired pneumonia
 ICU: Intensive Care Unit
 MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 MSSA: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*
 HCAP: Healthcare-associated pneumonia
 PVL: Panton-Valentine Leukocidin

ted in the literature. This administration route makes it possible to achieve local levels much higher than the serum levels (by following a suitable technique, the levels could be increased by up to 650%)²⁵, with a lower systemic concentration of antibiotic and hence a lesser risk of adverse effects²⁶.

Conclusions

Myriad active molecules are available for combating MRSA which have been used in the treatment of pneumonia, although the experience in patients with MRSA CAP requiring admission to ICU is quite limited. Especially in critically-ill patients, vancomycin or linezolid are apparently the treatments of choice for treating MRSA CAP, although there not be any specific recommendation in this regard. The clinical pharmacist may be useful in recommending and providing advice concerning alternative strategies for administering certain specific antibiotics, such as linezolid or vancomycin, both of which can be administered in continuous infusion or in association with other antibiotics. Clinical pharmacists may also be useful in assessing alternative routes, such as aerosolized, all of which are options with a promising future in treating this disease.

However, the clinical efficacy of these treatment strategies has not been evaluated in MRSA CAP, thus substantiating the need of conducting future studies on this infectious disease with a high morbidity and mortality rate.

References

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71-9.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
3. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057-65.
4. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, de Diego C, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC public health* 2008;8:222.
5. Palomar M ÁLF, Olaechea P, López Pueyo MJ, Gimeno R, Gracia Arnillas MP, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sépsis 2015.
6. Michael E. Klepser. Aerosolized antibiotics for the treatment of nosocomial pneumonia. *Medscape* 2012
7. Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. *The European respiratory journal* 2009;34:1148-58.
8. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine* 2007;86:103-11.
9. Park SY, Oh IH, Lee HJ, et al. Impact of reduced vancomycin MIC on clinical outcomes of methicillin-resistant *Staphylococ-*

- cus aureus bacteremia. Antimicrobial agents and chemotherapy 2013;57:5536-42.
10. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, *et al*. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012;54:621-9.
 11. Avdic E, Cosgrove SE. Management and control strategies for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Expert opinion on pharmacotherapy 2008;9:1463-79.
 12. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2003;51:1431-4.
 13. Conte JE, Jr., Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. Antimicrobial agents and chemotherapy 2002;46:1475-80.
 14. Peyrani P, Ramirez J. What is the best therapeutic approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia? Current opinion in infectious diseases 2015;28:164-70.
 15. Soavi L, Signorini L, Stellini R, *et al*. Linezolid and clindamycin improve the outcome of severe, necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive 2011;19:42-4.
 16. Clemett D, Markham A . Linezolid. Drugs 2000;59:815-27.
 17. Sandrock CE, Shorr AF. The role of telavancin in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2015;61 Suppl 2:S79-86.
 18. Nicholson SC, Welte T, File TM, Jr., *et al*. A randomised, double-blind trial comparing ceftazidime medocaril with ceftioxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. International journal of antimicrobial agents 2012;39:240-6.
 19. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, *et al*. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2011;52:e18-55.
 20. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias 2015;39:563-72.
 21. Zarogoulidis P, Kioumis I, Lampaki S, *et al*. Optimization of nebulized delivery of linezolid, daptomycin, and vancomycin aerosol. Drug design, development and therapy 2014;8:1065-72.
 22. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. International journal of antimicrobial agents 2016;47:28-35.
 23. Ademirci C, Fallani S, Cassetta MI, *et al*. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. International journal of antimicrobial agents 2008;31:122-9.
 24. De Antonio Cuscó M, Carballo Martínez N, Luque Pardos S, Echeverría-Ensal D, Muñoz Bermudez R, Grau Cerrato S. Aplicación de diversas estrategias terapéuticas en el tratamiento antibiótico de una neumonía necrotizante en un paciente crítico. Congreso SEFH 2015 2015.
 25. Wood GC. Aerosolized antibiotics for treating hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. Expert review of anti-infective therapy 2011;9:993-1000.
 26. Zarogoulidis P, Kioumis I, Porpodis K, *et al*. Clinical experimentation with aerosol antibiotics: current and future methods of administration. Drug design, development and therapy 2013;7:1115-34.
 27. A. T. Griffin, P. Peyrani, T. L. Wiemken, *et al*. Empiric therapy directed against MRSA in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia. Infection 2013 41:517-523.
 28. Charu Taneja, Nadia Haque, Gerry Oster, *et al*. Clinical and Economic Outcomes in Patients With Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Pneumonia J Hosp Med. 2010 Nov-Dec;5(9):528-34.
 29. Ah Young Leem, Won Jai Jung, Young Ae Kang, *et al*. Comparison of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. Yonsei Med J 2014; 55(4):967-974.
 30. Mora Obed, Carolina García-Vidal, Pedro Pessacq, *et al*. Características clínicas y pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 Jan;32(1):23-7.
 31. Gregory J. Moran, Anusha Krishnadasan, Rachel J. Gorwitzet, *et al*. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* as an Etiology of Community-Acquired Pneumonia. CID 2012:54.
 32. Bala Hota, Rosie Lyles, Jean Rim, *et al*. Predictors of Clinical Virulence in Community-Onset Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: The Importance of USA300 and Pneumonia. CID 2011:53
 33. André's F. Sosa, Gisela Banauch. A 24-year-old man with cough, rhabdomyolysis, and pneumomediastinum. J Intensive Care Med. 2012 Feb;27(1):55-7.
 34. Carlos Hernando Gómez, Ana María Perilla, Camilo González *et al*. Neumonía necrosante por *Staphylococcus aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina: reporte de dos casos en Colombia. Biomédica 2009;29:523-30
 35. K.Z. Vardakas, D.K. Matthaïou, M.E. Falagas. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Panton-Valentine leukocidin. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13(12):1476-1485.
 36. K.Z. Vardakas, D.K. Matthaïou, M.E. Falagas. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. Eur Respir J 2009; 34: 1148-1158
 37. L. N. Baldwin, A. D. Lowe. Pantón-valentine leukocidin associated with community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a case report and review of interim guidelines Anaesthesia, 2008, 63, pages 764-766
 38. José Sifuentes-Osornio, Santiago Pérez-Patrigeon. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: la sombra de una amenaza permanente. Revista de Investigación Clínica 2006; 58(6): 598-607
 39. Jeffrey D. Schlaudecker. A refractory case of community-acquired pneumonia. J Fam Pract. 2009 Nov;58(11):573-5.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) está relacionada con unas tasas elevadas de morbi-mortalidad que originan con frecuencia ingresos hospitalarios, especialmente en pacientes de edad avanzada¹. En el "Global Burden of Disease Study" se observó que las neumonías en el contexto de las infecciones del tracto

respiratorio inferior ocupaban la cuarta causa de mortalidad global y la segunda causa de pérdida de años de vida². En una revisión que tuvo como objetivo determinar la incidencia y los factores de riesgo para la adquisición de NAC en adultos europeos se observó que la presencia de comorbilidades, entre las que destacan enfermedades respiratorias, cardiovasculares y cerebrovasculares crónicas, enfermedad de Parkinson, epilepsia,

demencia, disfagia, infección por VIH o enfermedad crónica renal o hepática aumentaban entre 2 y 4 veces la probabilidad de adquisición de esta patología³.

La incidencia de NAC en Europa osciló entre 1,07-1,20 y 1,54-1,70 por 1000 personas-año³. Un estudio efectuado en la región de Tarragona, donde participaron 3 hospitales (Joan XXIII, Santa Tecla y Pius Hospital) y 8 centros de atención primaria (Tarragona-Valls, Bonavista-La Canonja, Torreforta-La Granja, Sant Pere i Sant Pau, Tarraco, Sant Salvador, Salou, y Valls), que incluyó a 11.240 personas de edad igual o superior a 65 años mostró que la incidencia de NAC aumentaba significativamente con la edad, alcanzando una incidencia de casos de 9,90 por 1000 personas-año en el rango de edad 65-74 años frente a 29,40 por 1000 personas-año en el de mayores de 85 años ($p < 0,001$)⁴.

La neumonía nosocomial es una de las infecciones más frecuentes en el paciente crítico⁵. Desde el punto de vista etiológico, *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) es uno de los microorganismos más prevalentes en esta infección, pudiendo estar presente en el 27% de los pacientes críticos con esta patología infecciosa⁶. A pesar de que *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) se ha relacionado frecuentemente con la neumonía nosocomial en pacientes ingresados en UCI, se estima que la incidencia de NAC por SARM en Europa oscila entre 0,51-0,64 casos por 100.000 habitantes, presentando una mortalidad en los pacientes que requieren hospitalización de entre el 10 y el 25%⁷.

Para seleccionar la mejor opción terapéutica de la neumonía comunitaria por SARM es imprescindible el conocimiento tanto de las características clínicas de los pacientes como de las variaciones farmacocinéticas que afectan a las concentraciones de los antibióticos empleados en su tratamiento, así como la sensibilidad de estos al SARM.

El objetivo de esta revisión es efectuar una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento antibiótico de la NAC por SARM en pacientes críticos.

Material y métodos

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la bibliografía publicada sobre NAC por SARM en el paciente crítico. Se identificaron las publicaciones pertinentes en PUBMED, BestPractice database, UpToDate database y Cochrane Plus Library para artículos publicados en inglés desde diciembre del 2001 hasta abril del 2016. Las palabras clave utilizadas para esta búsqueda fueron: "pneumonia" and "critically ill or intensive care unit" and "methicillin resistant staphylococcus aureus" and "community acquired". A partir de los artículos obtenidos en la búsqueda, se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias de los mismos para identificar los artículos relevantes.

En la figura 1 se han incluido meta-análisis, revisiones sistemáticas y revisiones, ensayos clínicos, estudios observacionales, guías de práctica clínica, conferencias de consenso y abstracts en inglés. Se han excluido aquellos artículos de efectividad in vitro, estudios en modelos animales, estudios en pediatría y aquellos cuyo diagnóstico no incluía NAC o cuando el artículo incluía NAC de distinta etiología y no hacía un análisis específico del resultado de las producidas por SARM, definido como de abordaje no específico. En la selección de los artículos han participado dos revisores independientes y, cuando existía discrepancia, un tercer revisor senior es el que ha realizado la selección.

Resultados

Un total de 70 artículos potencialmente relevantes fueron identificados. Después de llevar a cabo una revisión completa de los textos, 13 (18,84%) estudios

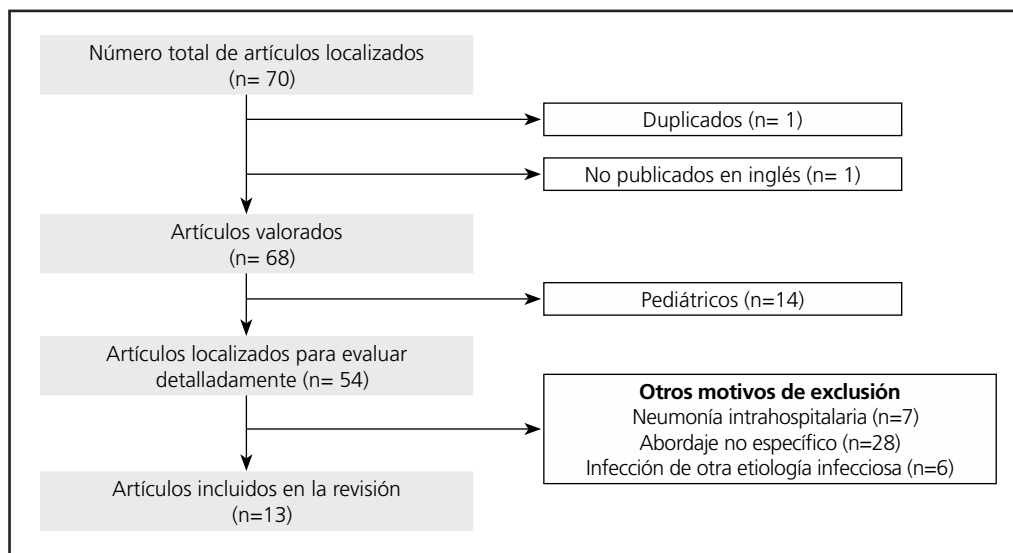


Figura 1. Distribución de los estudios localizados.

cumplieron los criterios de inclusión y se excluyeron 57 (81,4%) (Tabla 1). Predominaron los estudios de cohortes con un total de 6 (20,69%) frente a una única publicación en forma de estudio transversal (3,45%).

Discusión

La información disponible sobre el tratamiento de la neumonía comunitaria por SARM en pacientes que precisan de ingreso en UCI es muy limitada. Esta falta de información podría ser debida a que los estudios se han centrado mayoritariamente en las neumonías nosocomiales. Sin embargo, esta patología presenta una relevancia significativa en la práctica clínica ya que se relaciona con una elevada tasa de mortalidad⁸.

En la presente revisión sistemática se observó que el tratamiento predominante en esta entidad infecciosa fue la vancomicina. Además, y como importante limitación, los estudios se han enfocado en poblaciones afectadas por distintos agentes etiológicos y no únicamente SARM, que se incluyó en una baja proporción.

Vancomicina ha sido el tratamiento de elección en los últimos años. Sin embargo, la dificultad de conseguir niveles terapéuticos a nivel pulmonar, unido a la controversia existente en torno a la influencia de la concentración mínima inhibitoria (CMI) en la eficacia de la vancomicina ha conllevado a la búsqueda de otras alternativas terapéuticas⁹. En este sentido, se ha observado que cepas de SARM con una CMI para la vancomicina $\geq 1,5$ mcg/ml se relacionan con peores resultados clínicos en diversos tipos de infección¹⁰.

Sin embargo, hay que considerar que ninguno de los estudios analizados hace referencia específicamente al impacto del aumento de las CMI de vancomicina en el pronóstico de los pacientes con NAC por SARM, a diferencia de lo que se ha estudiado en la neumonía nosocomial por SARM¹¹.

Para hacer frente a todas estas limitaciones, recientemente la combinación de rifampicina y vancomicina ha sido evaluada en una revisión mostrando un posible beneficio en el tratamiento de la neumonía por SARM, si bien no ha sido evaluada específicamente en NAC por SARM¹¹.

Linezolid es un antibiótico que ha demostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento de la neumonía⁹, aunque no se dispone de experiencia específica en la NAC por SARM. Sin embargo, dada su capacidad de alcanzar concentraciones elevadas en el líquido de revestimiento epitelial pulmonar^{12,13}, podría ser una alternativa eficaz para el tratamiento de la neumonía comunitaria por SARM. Además, su utilización podría estar especialmente indicada en pacientes diagnosticados de NAC por SARM productores de la leucocidina de Panton-Valentine (PVL), teniendo en cuenta la inhibición de la producción de esta toxina por parte del linezolid^{14,15}. Otra de las ventajas de su uso es que presenta una excelente farmacocinética que permite

Tabla 1. Resultados de los estudios publicados

Fuente (país)	Población	Diseño del estudio	Antibióticos	Variables	Resultado de la intervención
Griffin et al., 2012 (Alemania) ⁷	621 Pacientes críticos con diagnóstico de NAC 57 (9%) terapia empírica anti SARM 564 (91%) terapia empírica estándar	Cohortes retrospectivo multicéntrico	Vancomicina Linezolid	Mortalidad intrahospitalaria Mortalidad a los 28 días Tiempo de estabilidad clínica Estancia hospitalaria	RR o HR; 95% IC (no ajustado/ajustado) p (no ajustado/ajustado) RR 1,69; 95% CI 0,91-3,13/ RR 1,4; 95% CI 0,80-2,32. p=0,16/0,25 RR 0,89; 95% CI 0,49-1,60/ RR 0,97; 95% CI 0,65-1,44. p=0,81/0,87 HR 0,51; 95% CI 0,21-1,20/ HR 0,64; 95% CI 0,38-1,08. p=0,14/0,10 HR 0,52; 95% CI 0,22-1,26/ HR 0,85; 95% CI 0,53-1,37. p=0,15/0,50

Tabla 1. (cont.) Resultados de los estudios publicados

Tabla. Características de los estudios incluidos					
Fuente (país)	Población	Diseño del estudio	Antibióticos	Variables	Resultado de la intervención
Charu et al., 2010 (EEUU) ²⁸	128 Pacientes con NAC 73 por SARM y 55 por SARM	Casos- controles unicéntrico	Vancomicina Linezolid Tigeciclina	Terapia inapropiada Mortalidad intrahospitalaria Admisión en UCI Ventilación mecánica Cargos de admisión	n (%) SARM/ n (%) SASM 24 (44)/ 13 (18); p = 0,0015 12 (22)/ 19(26) p = 0,678 41 (75)/60(82); p = 0,382 32(58)/56(77); p = 0,034 117.849/135.784; p = 0,510
Ah YoungLeem et al., 2013 (Corea) ²⁹	78 pacientes con neumonía por SARM 57 (73%) NACS y 21 (27%) NAC	Casos- controles	Gentamicina Ciprofloxacino Clindamicina Eritromicina Arbekacina Ácido Fusídico Muporicina Nitrofurantoina Oxacilina Cefoxitina Penicilina G Quinupristina- dalfopristina Rifampicina Cotrimoxazol Telcoplanina Tetraciclina Tigeciclina Telitromicina Linezolid Vancomicina	Pneumonia Severity Index Score Tasa de intubación Admisión en UCI Mortalidad a los 28 días	n(%) NAC/n(%) NACS 151/ 142 8(38,1)/10(17,5); p = 0.072 9(42,9)/13(22,8); p = 0.095 3(14,3)/15(26,3);p = 0.368
Obed et al., 2014 (España/Argentina) ³⁰	16 pacientes diagnosticados de NAC por SARM en dos zonas geográficas	Cohortes	Vancomicina Cotrimoxazol Linezolid Clindamicina	Ingreso en UCI Mortalidad precoz (<48 h) Mortalidad global (<30 días) Tratamiento empírico adecuado	N(%) 5 (31,3) 3 (18,7) 4 (25) 11 (68,8)

Tabla 1. (cont.) Resultados de los estudios publicados

Tabla. Características de los estudios incluidos					
Fuente (país)	Población	Diseño del estudio	Antibióticos	Variables	Resultado de la intervención
Moran et al., 2011 (EEUU)	627 pacientes hospitalizados en urgencias con diagnóstico de NAC en doce hospitales universitarios. 14 (7,3%) SARM y 581 (92,7%) No-SARM	Transversal	Penicilina Carbapenémicos Clindamicina Macrólidos Cotrimoxazol Rifampicina Fluoroquinolonas Tetraciclina Linezolid Otros	Factores asociados a SARM	n (%) SARM/n (%) No-SARM; RR 95% IC Infección previa por SARM: 2(17)/13(2); 7,6 (1,9-27) Contacto con la asistencia sanitaria: 3(23)/30(5); 5,0 (1,5-16) Contacto con paciente con infección de piel en el mes previo: 2(15)/18(3); 5,1 (1,3-18) Intubación: 2(14)/12(2); 6,9 (1,8-23) Drogas vasopresoras: 2(14)/9(2); 8,8 (2,3-28) Estado comatoso: 2(14)/10(2); 8,1 (2,1-26) Mortalidad en urgencias: 1(7)/1(0,2); 23 (4,1-44)
Hota et al., 2011 (EEUU) ³²	Pacientes hospitalizados con infección por <i>S. aureus</i> y admitidos en UCI en la primera semana de ingreso. Evaluar si la cepa USA300 de SARM que causa NAC provoca infecciones más severas que otras cepas de SARM	Casos- controles		Incidencia CA-SARM en 2000 Incidencia CA-SARM en 2007 Incidencia infección severa en 2000 Incidencia infección severa en 2007	-No se asocian a infección más severa o muerte que otras cepas de SARM -Mayor riesgo de infección severa: pacientes con cepa USA300 e infiltrados pulmonares embólicos y bacteriemia. [OR]: 31,41 [CI]: 6,40-154,23 70 casos por 100000 396 casos por 100000 [RR]: 5,3 [CI]: 4,47-6,27 5 casos por 100000 17 casos por 100000 [RR]: 3,4 [CI]: 1,67-6,43
F.Sosa et al., 2010 (EEUU) ³³	Paciente de 24 años ingresado en UCI con NAC	Caso clínico	Azitromicina Linezolid Rifampicina	Descripción de un caso clínico	Curación completa tras haber recibido varios antibióticos como linezolid, vancomicina y rifampicina
Hernando et al., 2009 (Colombia) ³⁴	Dos pacientes con NAC necrotizante por SARM PVL positivo	Series de casos	Vancomicina Ceftriaxona Linezolid	Describir los primeros casos de NAC por SARM en adultos en Colombia.	Evolución clínica adecuada Caso 1: completa terapia con vancomicina y alta sin necesidad de antimicrobianos Caso 2: completa terapia con vancomicina en hospitalización domiciliaria

Tabla 1. (cont.) Resultados de los estudios publicados

Tabla. Características de los estudios incluidos

Fuente (país)	Población	Diseño del estudio	Antibióticos	Variables	Resultado de la intervención
K. Z. Vardakas et al., 2009 (Grecia, EEUU) ³⁵	Pacientes con NAC por SARM (n=76) frente a NAC por SASM (n=31) productores de PVL	Revisión Sistemática	Fluoroquinolonas Aminoglucósidos Clindamicina Linezolid Rifampicina Carbapenems Macrólidos Ureido-penicilinas Penicilinas anti-estafilococicas Otros β -lactámicos Cotrimoxazol Tetraciclinas Daptomicina Acido fusídico Fosfomicina	Tratamiento antimicrobiano inicial. Factores asociados a mortalidad	50,8 % NAC por SARM/92 % NAC por SASM - síntomas pseudogripales (p<0,001) - fallo multiorgánico (p < 0,001) - ingreso en UCI (p < 0,001) - ventilación mecánica(p< 0,001) - leucopenia (p < 0,001) -shock (p = 0,001) - desarrollo de complicaciones (p = 0,003) - trombosis venosa (p < 0,001) - coagulación intravascular diseminada (p= 0,03) - acidosis (p = 0,012) - erupción cutánea (p = 0,024) - SDRA (p = 0,021) - neumonía necrotizante (p = 0,026 - uso de los macrólidos después de resultados del cultivo (p = 0,011).
K. Z. Vardakas et al., 2009 (Grecia, EEUU) ³⁶	114 pacientes diagnosticados de NAC por SARM	Revisión Sistemática	Vancomicina Linezolid	Evaluar la incidencia, las características y los resultados en salud de los pacientes con NAC por SARM. Síntomas pseudogripales Mortalidad Duración de la hospitalización Duración de la estancia en UCI Factores asociados a mortalidad	41 % de los pacientes 49/110 (44,5%) 38,1 \pm 24,9/8,3 \pm 11,7 días 18,9 \pm 13,6 y 6,8 \pm 9,7 días -Los factores asociados a mortalidad fueron: -fallo multiorgánico (p<0,001) -leucopenia (p<0,001) -ingreso en UCI (p<0,001) -ventilación mecánica (p<0,001) -tratamiento con aminoglucósidos después de los resultados de los cultivos (p<0,001) -shock (p=0,001) -síndrome de distrés respiratorio agudo (p=0,001) -síntomas pseudogripales (p=0,008) -coagulación diseminada intravascular (p=0,042) - rash (p=0,04)
L. N. Baldwin et al., 2008 (UK) ³⁷	Mujer ingresada en UCI de 62 años diagnosticada de NAC por SARM productora de PVL, que presentó shock séptico y fallo multiorgánico	Caso clínico		Descripción de un caso clínico	Tras tórpida evolución con tratamiento inadecuado (ticarcilina-clavulánico, claritromicina y gentamicina), presenta evolución favorable y curación tras cambio a tratamiento dirigido por antibiograma con vancomicina y rifampicina.

Tabla 1. (cont.) Resultados de los estudios publicados

Tabla. Características de los estudios incluidos					
Fuente (país)	Población	Diseño del estudio	Antibióticos	Variables	Resultado de la intervención
José Sifuentes-Osorio et al., 2006 (España) ³⁸	Paciente de 27 años ingresado en UCI diagnosticado de sepsis (bacteriemia y neumonía de focos múltiples por SARM) y pancreatitis aguda grave post alcohólica	Caso clínico	Vancomicina	Descripción de un caso clínico	Tras 6 semanas de tratamiento con vancomicina el paciente presentó una evolución positiva.
Jeffrey D. Schlaudecker, 2009 (EEUU) ³⁹	Mujer de 26 años admitida en UCI diagnosticada de NAC por SARM	Caso clínico	Vancomicina Linezolid	Descripción de un caso clínico	Paciente que presentó refractariedad a tratamiento previo con moxifloxacino y que tras obtención de antibiograma y cambio por linezolid presenta evolución favorable tras completar 8 días de terapia.

CA-SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad.
 RR: Riesgo Relativo
 HR: Hazard Ratio
 OR: Odds Ratio
 CI: Intervalo de confianza
 NAC: Neumonía Asociada a la Comunidad
 NIH: Neumonía Intrahospitalaria
 UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
 SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina
 NACS: Neumonía Asociada a Cuidados Sanitarios
 PVL: Leucocidina de Pantón-Valentine

efectuar terapia secuencial desde la vía intravenosa a la vía oral debido a su biodisponibilidad¹⁶ del 100%.

Otros antibióticos disponibles en el mercado para el tratamiento de la NAC por SARM son telavancina, ceftobiprole (ambos no comercializados en España), ceftarolina, clindamicina y cotrimoxazol. Telavancina no ha sido evaluado para la NAC por SARM sino para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria (NIH) producida por este microorganismo¹⁷. En cuanto a las dos cefalosporinas, solo se dispone de estudios publicados de baja evidencia científica como estudios de cohortes con un bajo número de pacientes incluidos o series de casos. En el caso del uso de ceftobiprole, se dispone de un ensayo clínico que lo comparó frente a ceftriaxona permitiendo añadir a esta rama linezolid ante la sospecha del clínico de la presencia de SARM¹⁸. Este estudio demostró la no-inferioridad de ceftobiprole respecto a su comparador. En cuanto al uso de ceftarolina en NAC solo se dispone de dos ensayos clínicos, pero excluían a pacientes admitidos en UCI y en los que se confirmaba la infección por SARM.

El uso de clindamicina está escasamente descrito en pacientes diagnosticados de NAC por SARM. Sin embargo, la utilización de clindamicina asociada a linezolid ofreció buenos resultados frente a la combinación de vancomicina y rifampicina dada su capacidad para bloquear la PVL en el caso de un paciente crítico diagnosticado de NAC por SARM¹⁵.

En lo que respecta al cotrimoxazol, al igual que la clindamicina existe poca evidencia en cuanto a su uso en la NAC causada por SARM. Teniendo en cuenta la elevada actividad de ambos antimicrobianos frente a las cepas de SARM extrahospitalarias, así como su fácil manejo al poder ser administrados tanto por vía oral como intravenosa, teóricamente parecen alternativas terapéuticas interesantes para el tratamiento de la NAC por SARM¹⁹. Sin embargo, conviene destacar la ausencia de evidencia clínica de estos antibióticos para esta indicación.

El paciente crítico presenta una amplia variabilidad en la farmacocinética de los antibióticos²⁰. El fallo multiorgánico, aumento del volumen de distribución (hipoalbuminemia, líquidos de resucitación, shock, edemas...), así como la utilización de drogas vasoactivas y circuitos extracorpóreos pueden ocasionar una gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas²⁰. Por todo ello, se han estudiado diversas estrategias terapéuticas para intentar alcanzar una mayor estabilidad de las concentraciones plasmáticas, como la administración de los antibióticos en perfusión continua para aquellos con actividad bactericida tiempo-dependientes.

Esta gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas genera una gran incertidumbre acerca de la cantidad final de antimicrobiano que llega al lugar de la infección, en este caso el pulmón. En este sentido, se han estudiado vías de administración más selectivas, que permiten obtener una mayor concentración

en el lugar de la infección con un menor riesgo de efectos adversos sistémicos. Dentro de estas técnicas se encuentra la administración por vía nebulizada de los antibióticos.

En la presente revisión, todos los estudios analizaban los diversos tratamientos para la NAC producida por SARM cuando los antimicrobianos eran administrados de forma estándar, es decir en infusión endovenosa intermitente. Sin embargo, existen estrategias terapéuticas alternativas ya que tanto linezolid como vancomicina podrían administrarse en perfusión continua y se podrían utilizar otras vías de administración como la vía nebulizada²¹ aunque no hay información en la NAC por SARM.

La administración en perfusión continua de vancomicina no ha demostrado beneficios en cuanto a eficacia en comparación con la administración de forma intermitente en pacientes que presentan diversas patologías, si bien parece que podría producir una menor nefrotoxicidad²². Sin embargo, se desconoce su potencial beneficio en la NAC producida por SARM ya que no ha sido estudiado específicamente.

En el caso del linezolid, existe información limitada sobre su administración en perfusión continua y ésta se refiere principalmente a la NIH²³. Recientemente, se presentó en forma de póster y comunicación oral un caso clínico en un paciente crítico diagnosticado de neumonía necrotizante por SARM. Tras haber recibido inicialmente terapia con vancomicina, y dada la mala evolución presentada, se inició linezolid en perfusión continua a dosis superiores a la estándar de 600 mg/12h, lo que permitió que el paciente presentara una correcta evolución con curación clínica²⁴.

Otra estrategia más novedosa y con un futuro esperanzador radica en la administración de determinados antibióticos por vía nebulizada, ya que las concentraciones alcanzadas en el líquido de revestimiento pulmonar pueden ser inferiores al 50% de las detectadas plasmáticamente²⁵. Una de las posibles herramientas para solventar este problema sería la utilización de antibióticos administrados por vía nebulizada, cuyo empleo está escasamente reportado en la literatura. Este modo de administración permite alcanzar niveles locales muy superiores a los séricos (siguiendo una técnica adecuada los niveles podrían aumentar hasta un 650%)²⁵, con una menor concentración sistémica de antibiótico y por consiguiente un menor riesgo de efectos adversos²⁶.

Conclusiones

Se dispone de múltiples moléculas activas frente a SARM que se han utilizado en el tratamiento de la neumonía, aunque la experiencia en pacientes con NAC por SARM que precisen ingreso en la UCI es muy limitada. Especialmente en el paciente crítico, vancomicina o linezolid parecen ser las terapias de elección para el trata-

miento de la NAC por SARM, aunque no existe ninguna recomendación específica al respecto. El fármaco clínico puede ser útil en la recomendación y asesoramiento de estrategias alternativas de administración de antibióticos concretos, como linezolid o vancomicina, ambos susceptibles de ser administrados en perfusión continua o asociados a otros antibióticos. Además, puede ser útil en la valoración de vías alternativas como la nebulizada, todas ellas opciones con un futuro esperanzador en la terapia de esta patología.

Sin embargo, la eficacia clínica de estas estrategias terapéuticas no ha sido evaluada en la NAC por SARM, lo que evidencia la necesidad de desarrollar futuros estudios en esta patología infecciosa de elevada morbi-mortalidad.

Referencias

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71-9.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
3. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057-65.
4. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, de Diego C, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC public health* 2008;8:222.
5. Palomar M ÁLF, Olaechea P, López Pueyo MJ, Gimeno R, Gracia Arnillas MP, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis 2015.
6. Michael E. Klepser. Aerosolized antibiotics for the treatment of nosocomial pneumonia. *Medscape* 2012
7. Vardakas KZ, Matthaïou DK, Falagas ME. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. *The European respiratory journal* 2009;34:1148-58.
8. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine* 2007;86:103-11.
9. Park SY, Oh IH, Lee HJ, et al. Impact of reduced vancomycin MIC on clinical outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013;57:5536-42.
10. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012;54:621-9.
11. Avdic E, Cosgrove SE. Management and control strategies for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2008;9:1463-79.
12. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2003;51:1431-4.
13. Conte JE, Jr., Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2002;46:1475-80.
14. Peyrani P, Ramirez J. What is the best therapeutic approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia? *Current opinion in infectious diseases* 2015;28:164-70.

15. Soavi L, Signorini L, Stellini R, *et al*. Linezolid and clindamycin improve the outcome of severe, necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive* 2011;19:42-4.
16. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000;59:815-27
17. Sandrock CE, Shorr AF. The role of telavancin in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;61 Suppl 2:S79-86.
18. Nicholson SC, Welte T, File TM, Jr., *et al*. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *International journal of antimicrobial agents* 2012;39:240-6.
19. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, *et al*. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;52:e18-55.
20. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias* 2015;39:563-72.
21. Zarogoulidis P, Kioumis I, Lampaki S, *et al*. Optimization of nebulized delivery of linezolid, daptomycin, and vancomycin aerosol. *Drug design, development and therapy* 2014;8:1065-72.
22. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents* 2016;47:28-35.
23. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, *et al*. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *International journal of antimicrobial agents* 2008;31:122-9.
24. De Antonio Cuscó M, Carballo Martínez N, Luque Pardos S, Echeverría-Esnal D, Muñoz Bermudez R, Grau Cerrato S. Aplicación de diversas estrategias terapéuticas en el tratamiento antibiótico de una neumonía necrotizante en un paciente crítico. *Congreso SEFH 2015* 2015.
25. Wood GC. Aerosolized antibiotics for treating hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Expert review of anti-infective therapy* 2011;9:993-1000.
26. Zarogoulidis P, Kioumis I, Porpodis K, *et al*. Clinical experimentation with aerosol antibiotics: current and future methods of administration. *Drug design, development and therapy* 2013;7:1115-34.
27. A. T. Griffin, P. Peyrani, T. L. Wiemken, *et al*. Empiric therapy directed against MRSA in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia. *Infection* 2013 41:517-523.
28. Charu Taneja, Nadia Haque, Gerry Oster, *et al*. Clinical and Economic Outcomes in Patients With Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Pneumonia *J Hosp Med.* 2010 Nov-Dec;5(9):528-34.
29. Ah Young Leem, Won Jai Jung, Young Ae Kang, *et al*. Comparison of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *Yonsei Med J* 2014; 55(4):967-974.
30. Mora Obed, Carolina García-Vidal, Pedro Pessacq, *et al*. Características clínicas y pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Jan;32(1):23-7.
31. Gregory J. Moran, Anusha Krishnadasan, Rachel J. Gorwitzet, *et al*. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* as an Etiology of Community-Acquired Pneumonia. *CID* 2012:54.
32. Bala Hota, Rosie Lyles, Jean Rim, *et al*. Predictors of Clinical Virulence in Community-Onset Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: The Importance of USA300 and Pneumonia. *CID* 2011:53.
33. André's F. Sosa, Gisela Banauch. A 24-year-old man with cough, rhabdomyolysis, and pneumomediastinum. *J Intensive Care Med.* 2012 Feb;27(1):55-7.
34. Carlos Hernando Gómez, Ana María Perilla, Camilo González *et al*. Neumonía necrosante por *Staphylococcus aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina: reporte de dos casos en Colombia. *Biomédica* 2009;29:523-30
35. K.Z. Vardakas, D.K. Matthaiou, M.E. Falagas. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Panton-Valentine leukocidin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(12):1476-1485.
36. K.Z. Vardakas, D.K. Matthaiou, M.E. Falagas. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 34: 1148-1158
37. L. N. Baldwin, A. D. Lowe. Panton-valentine leukocidin associated with community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a case report and review of interim guidelines *Anaesthesia*, 2008, 63, pages 764-766.
38. José Sifuentes-Osornio, Santiago Pérez-Patrigeon. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: la sombra de una amenaza permanente. *Revista de Investigación Clínica* 2006; 58(6): 598-607
39. Jeffrey D. Schlaudecker. A refractory case of community-acquired pneumonia. *J Fam Pract.* 2009 Nov;58(11):573-5.