



Neumonía Nosocomial por SARM

Luis Alvarez Rocha

Sumario

★ **Introducción:**

- **Epidemiología de la Neumonía Nosocomial.**
- **Epidemiología del SARM.**

★ **Dificultades en el Tratamiento con Vancomicina.**

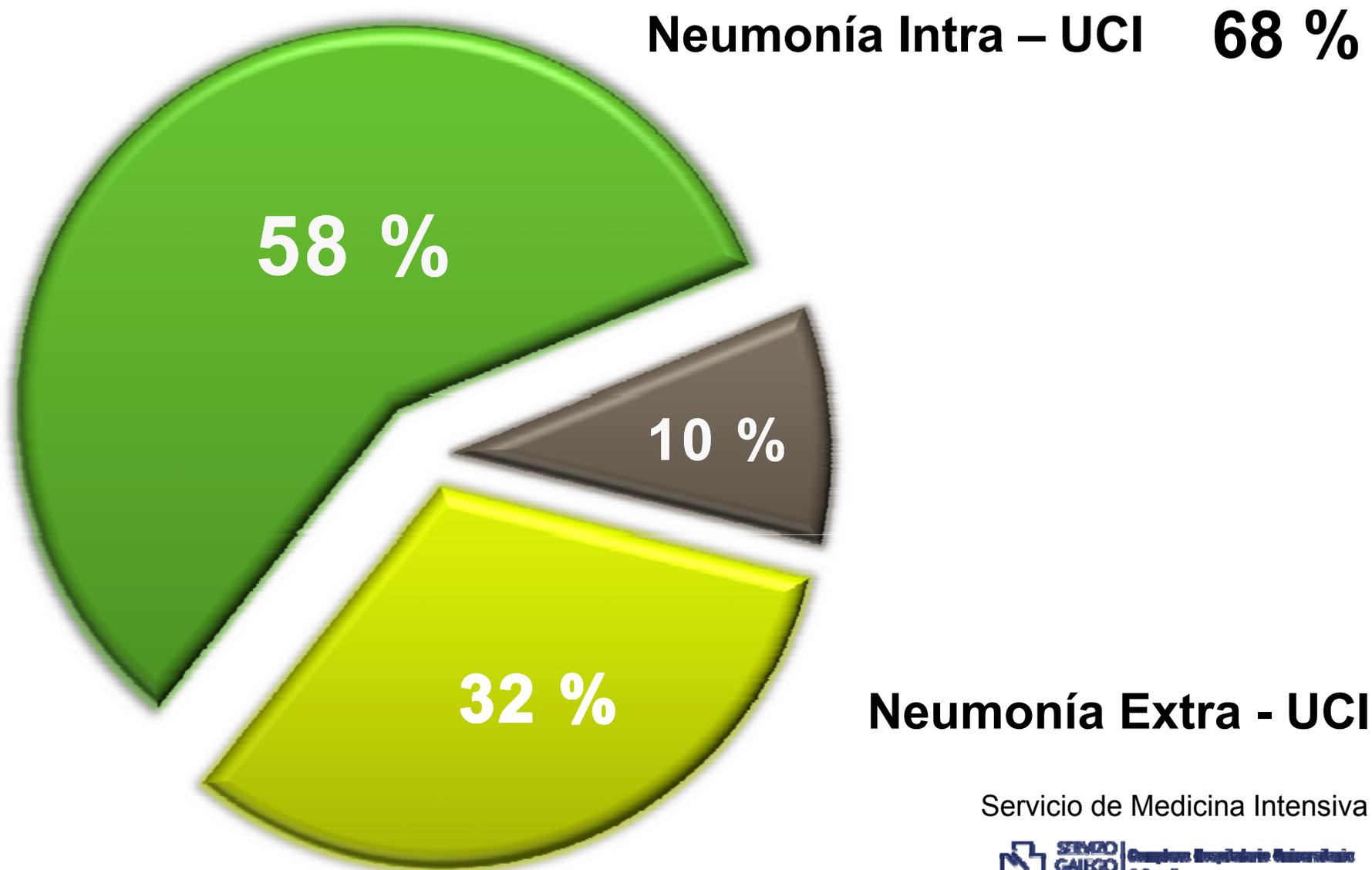
★ **Alternativas terapéuticas: Linezolid.**

Neumonía Nosocomial

- **Suele ser la segunda infección nosocomial más frecuente.**
- **Incidencia de 0'5 a 6'1 episodios / 1000 altas.**
- **Mortalidad bruta del 30 %.**
- **Un tercio de ellas se producen en el área crítica.**

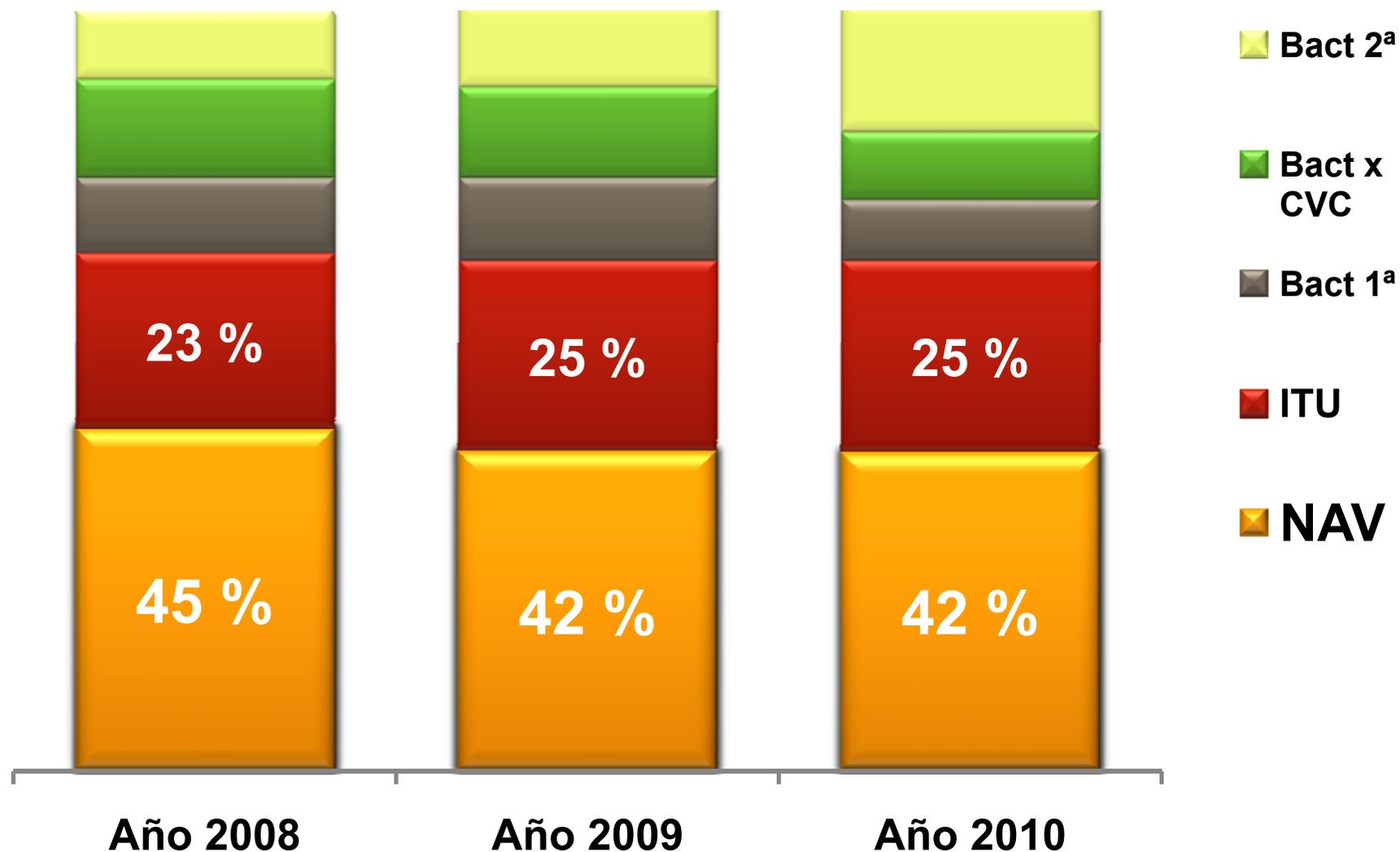
Rotstein et al. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008; 19 (1): 19 – 53.

Neumonía Nosocomial en el Área Crítica



Neumonía Nosocomial en el Área Crítica

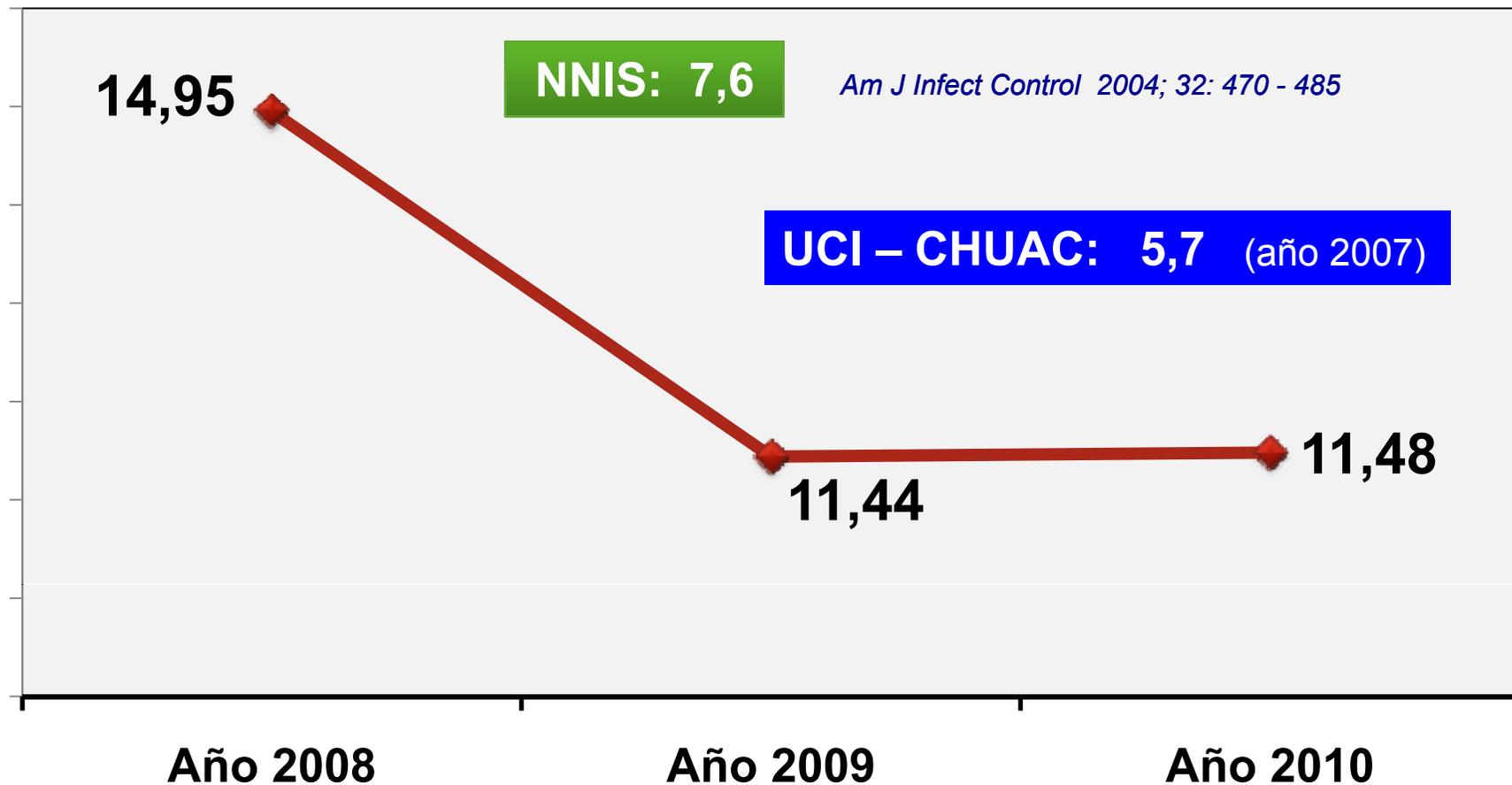
Estudio ENVIN - UCI



Neumonía Asociada a V. Mecánica

Estudio ENVIN - UCI

Densidad de Incidencia (nº episodios / 1000 días de V.M)



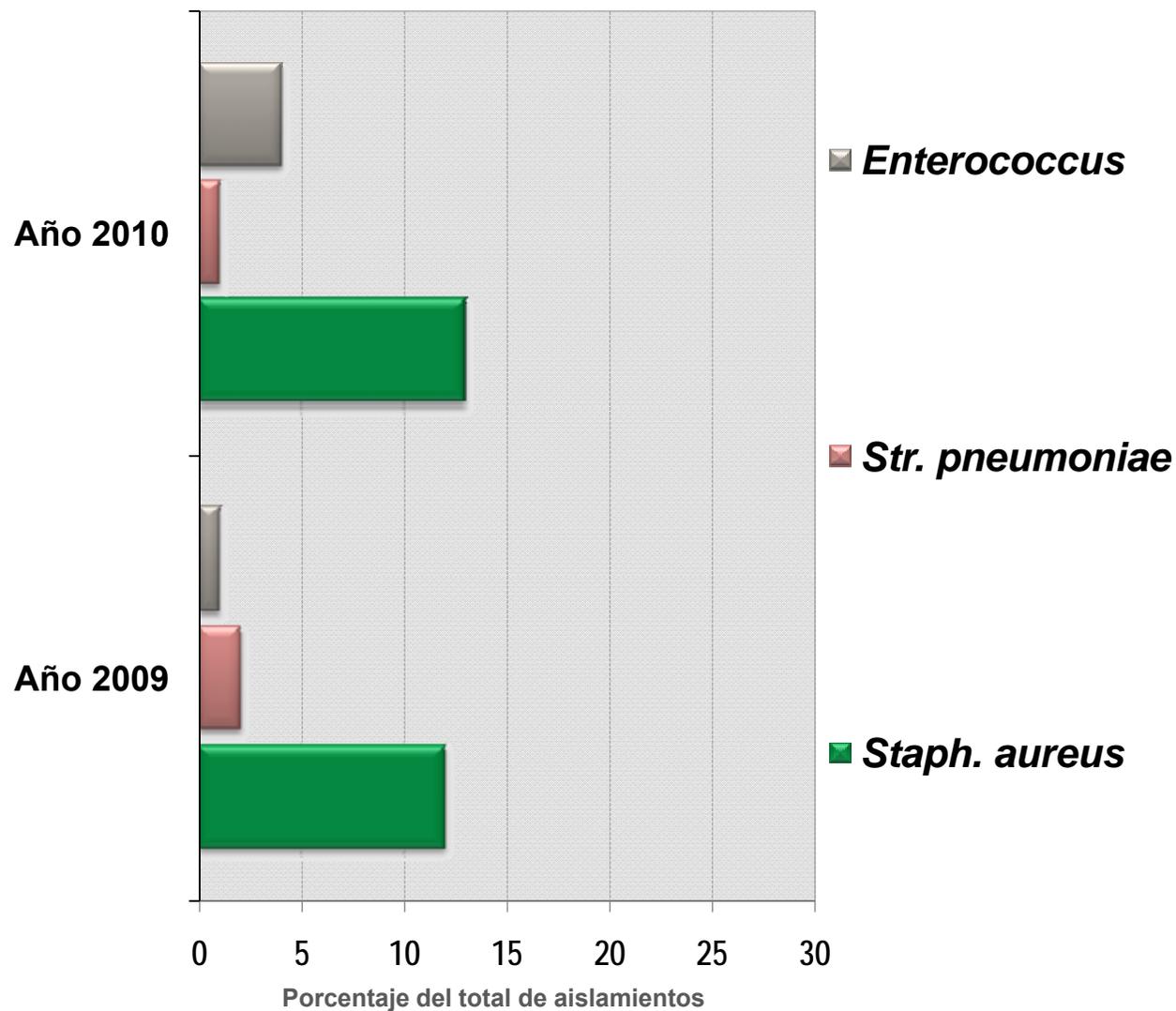
Neumonía Asociada a V. Mecánica

- **Mortalidad bruta:** 20 % - 71 %
- **Mortalidad Atribuible:** 27 % - 33 %
- **Alta Morbilidad y Costes:**
 - **Bacteriemia:** 4 % - 38 %
 - **Prolongación de Estancia:** 4,3 días (0,7 - 9,1)

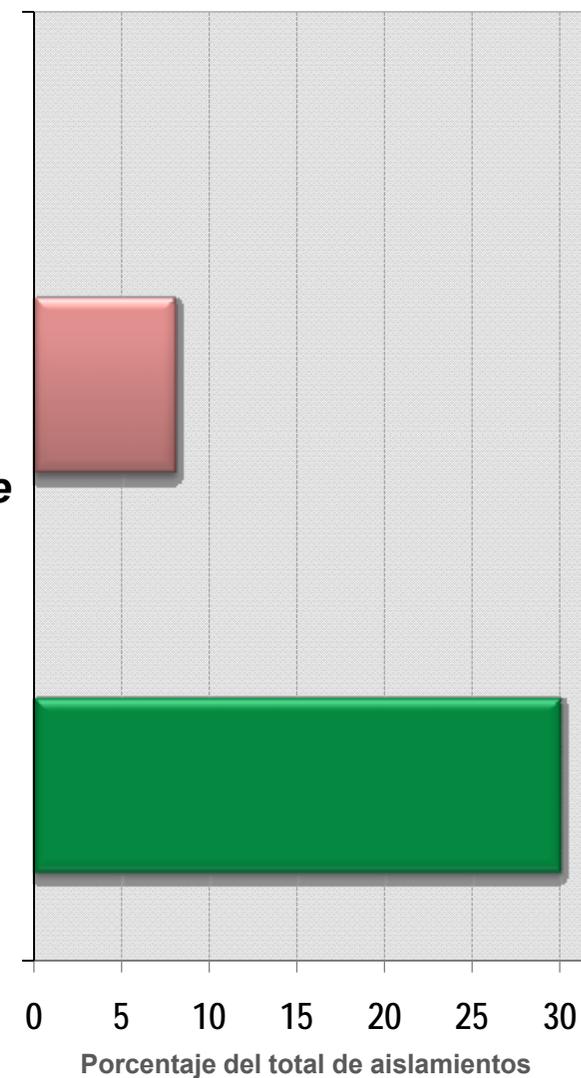
*Rotstein et al. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008; 19 (1): 19 – 53.
Cook DJ. JAMA 1998.
Heyland DK et al. Am J Respir Crit Care Med 1999.*

Etiología de la NAV: Grampositivos

Estudio ENVIN - UCI

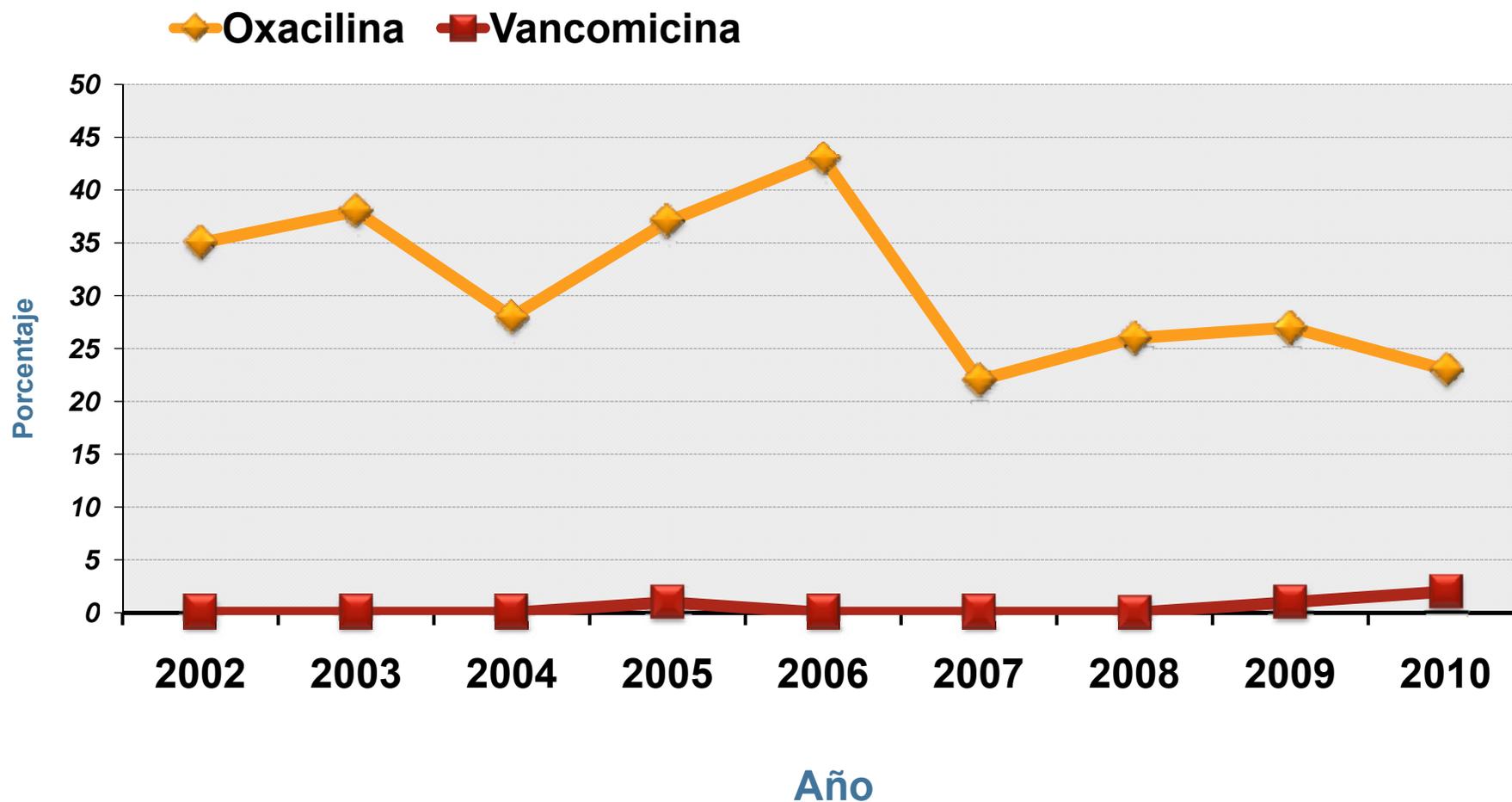


UCI - CHUAC



Resistencias en *Staphylococcus aureus*

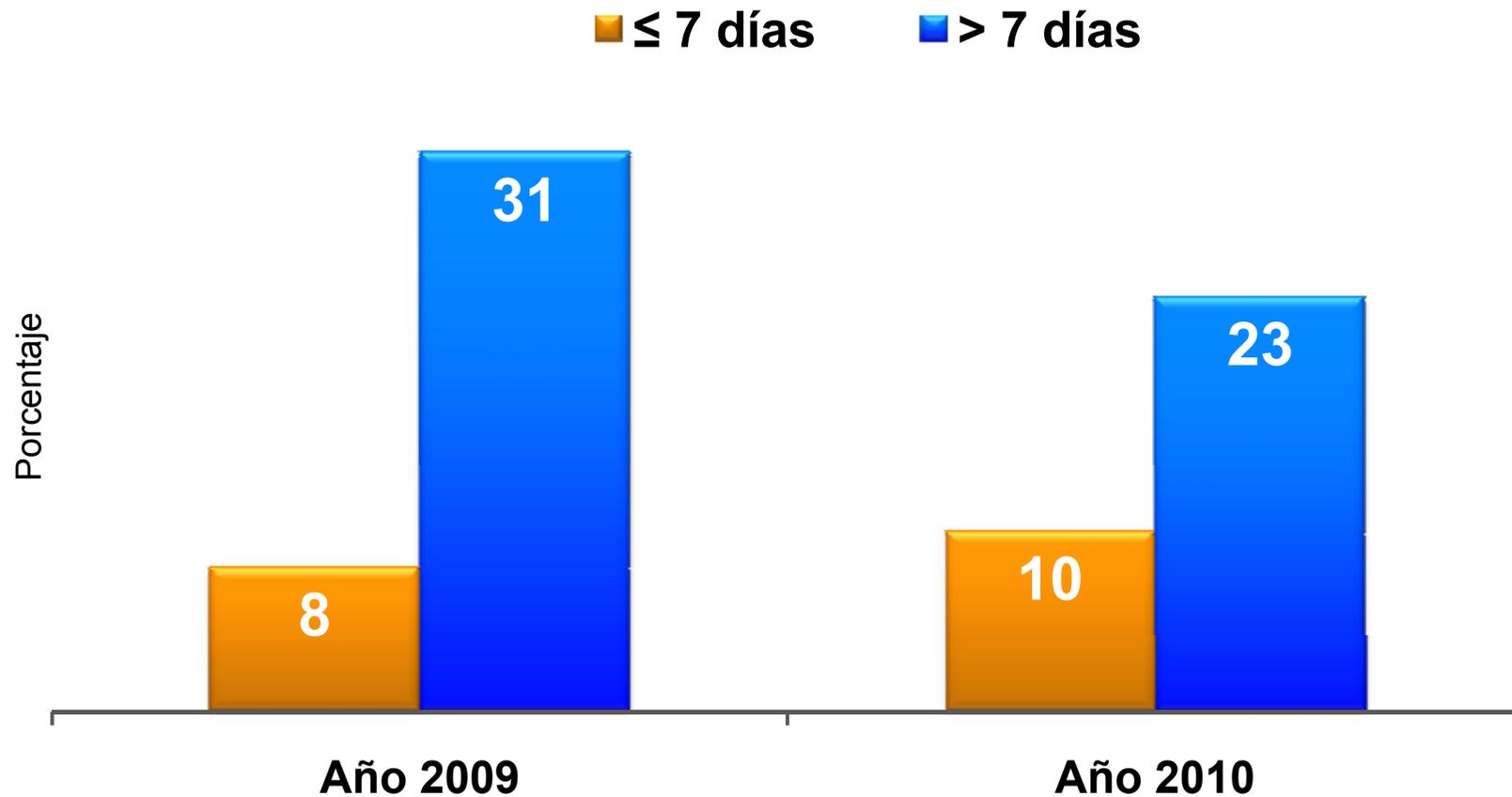
UCI – CHUAC: Años 2003 a 2007 35 % (oxacilina)



Estudio ENVIN - UCI

Etiología de la NAV: SARM

★ *Distribución en función del Tiempo*



Estudio ENVIN - UCI

Dificultades
en el
Tratamiento

Vancomicina

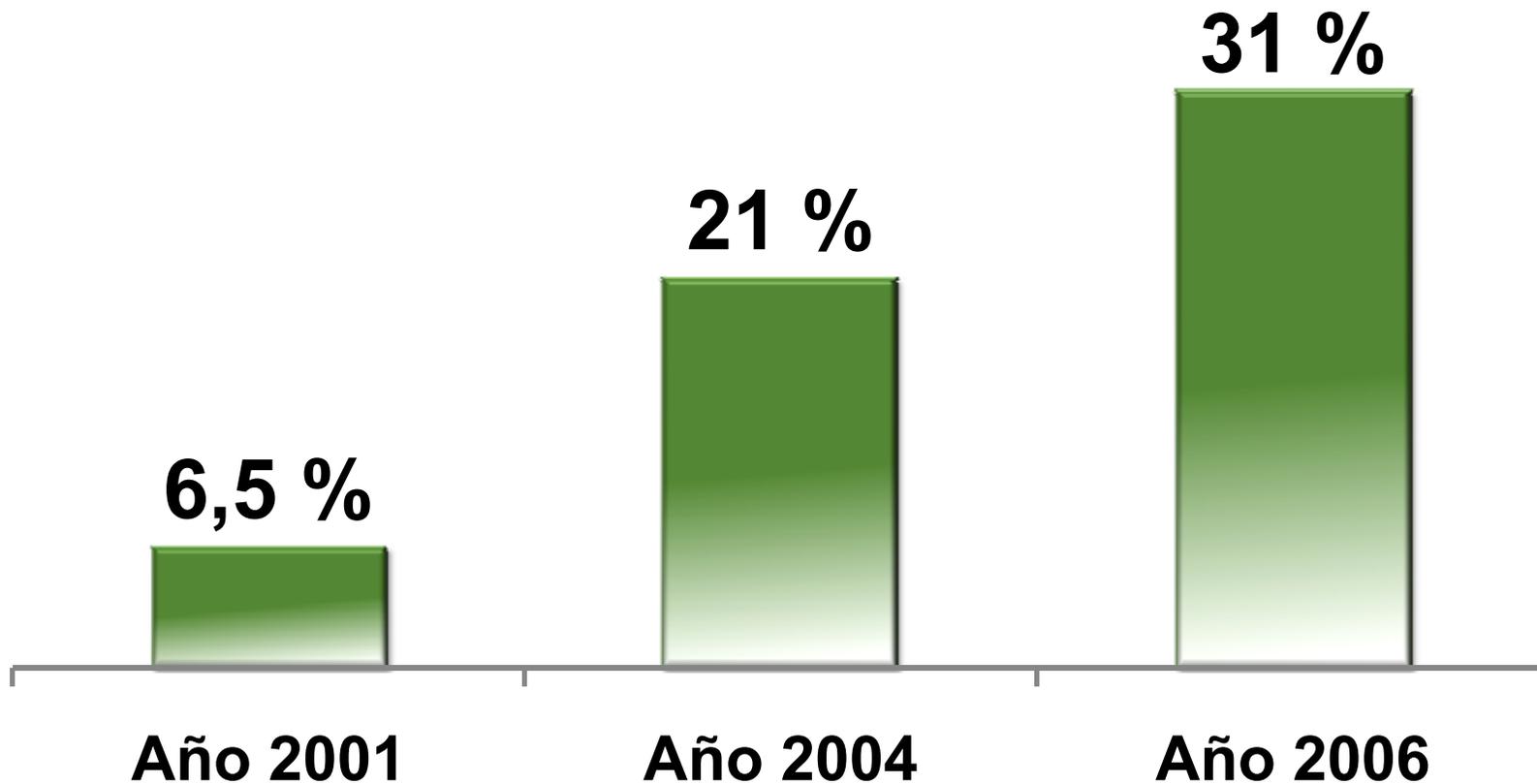
★ **Limitaciones:**

- **Actividad bactericida lenta.**
- **Baja eficacia en Fase Estacionaria y en Biofilms.**
- **Respuesta pobre en presencia de inóculos elevados.**
- **Menor eficacia que los betalactámicos frente a SASM.**
- **Incremento de Tolerancia / Resistencias → Fracaso terapéutico.**
- **Difusión tisular pobre.**
- **Problemas de Tolerancia y Toxicidad.**
- **Necesidad de Monitorización.**

Vancomicina: Aumento de la CMI en *S. aureus*

Estudio VIRA

Aislamientos de SARM con CMI > 1 mg / l

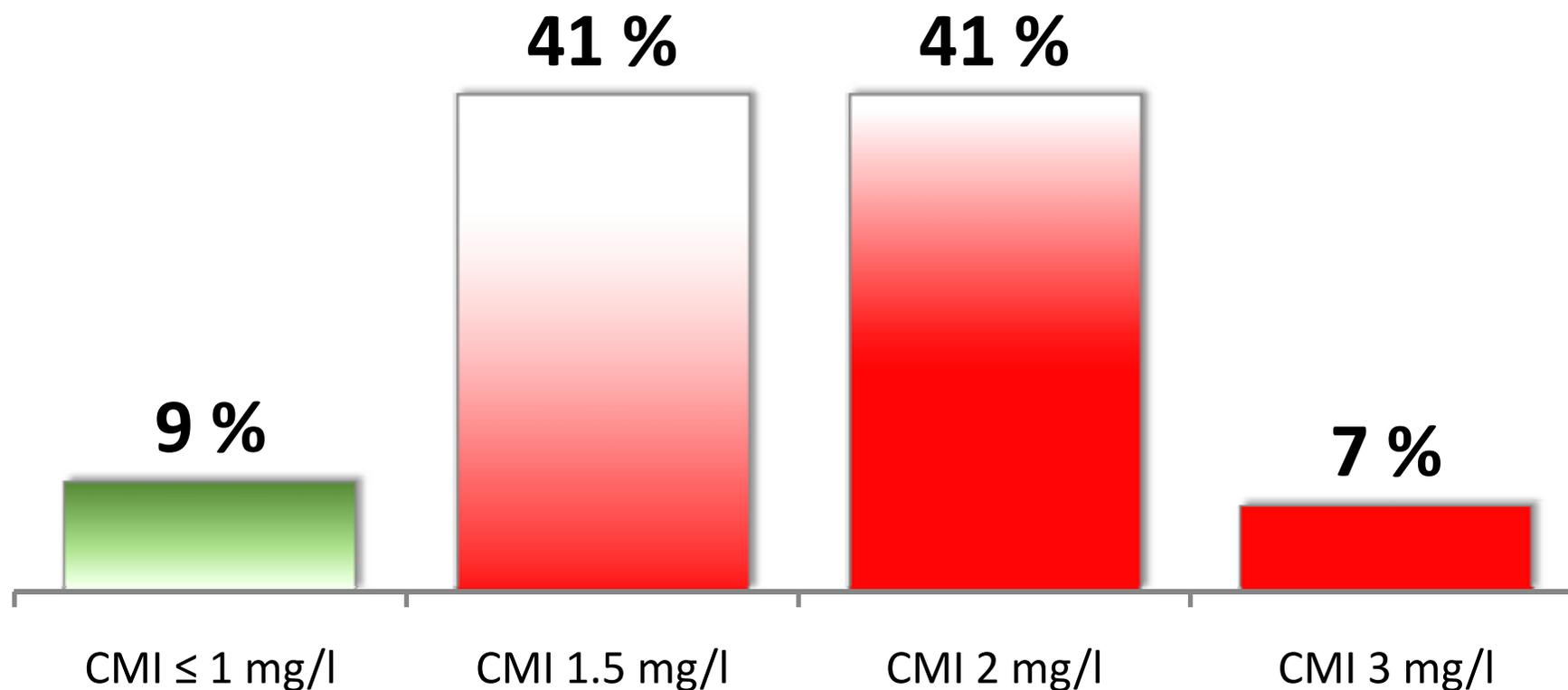


Picazo et al. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24: 617-628.

Vancomicina: Aumento de la CMI en *S. aureus*

Prevalencia en el Norte de España

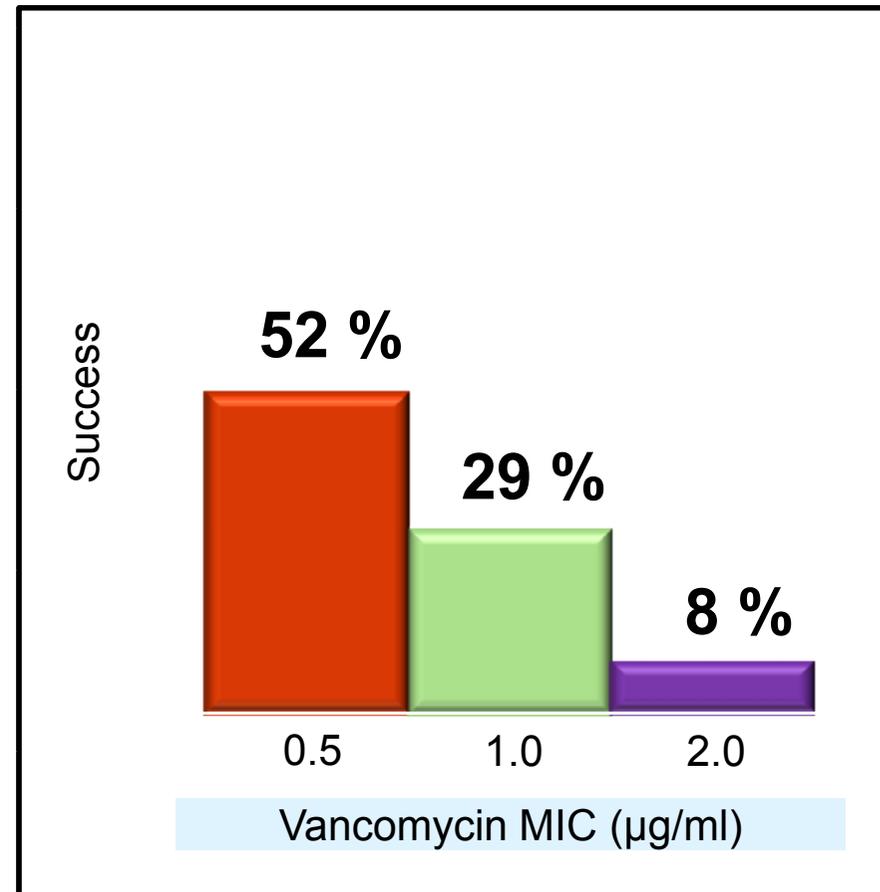
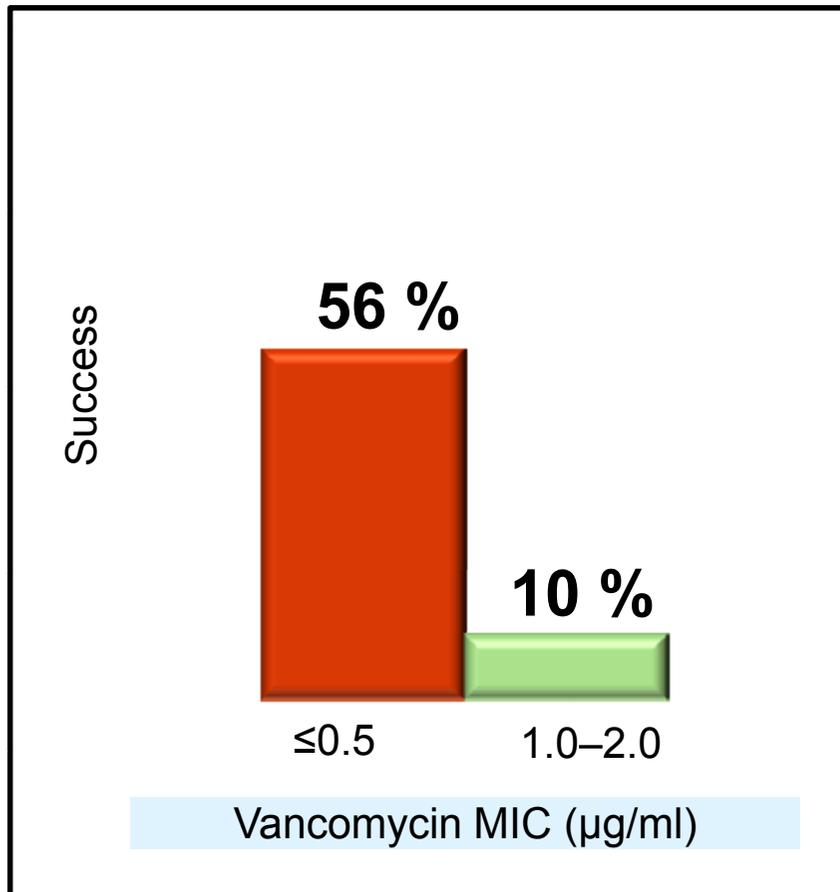
500 aislados de SARM, procedentes de muestras clínicas.



Bou et al. Antimicrob Agents Chemother 2009. ICAAC 2009; Poster C 2 - 113

Vancomicina: Aumento de la CMI en *S. aureus*

- ★ Reducción de la eficacia en infecciones por SARM.

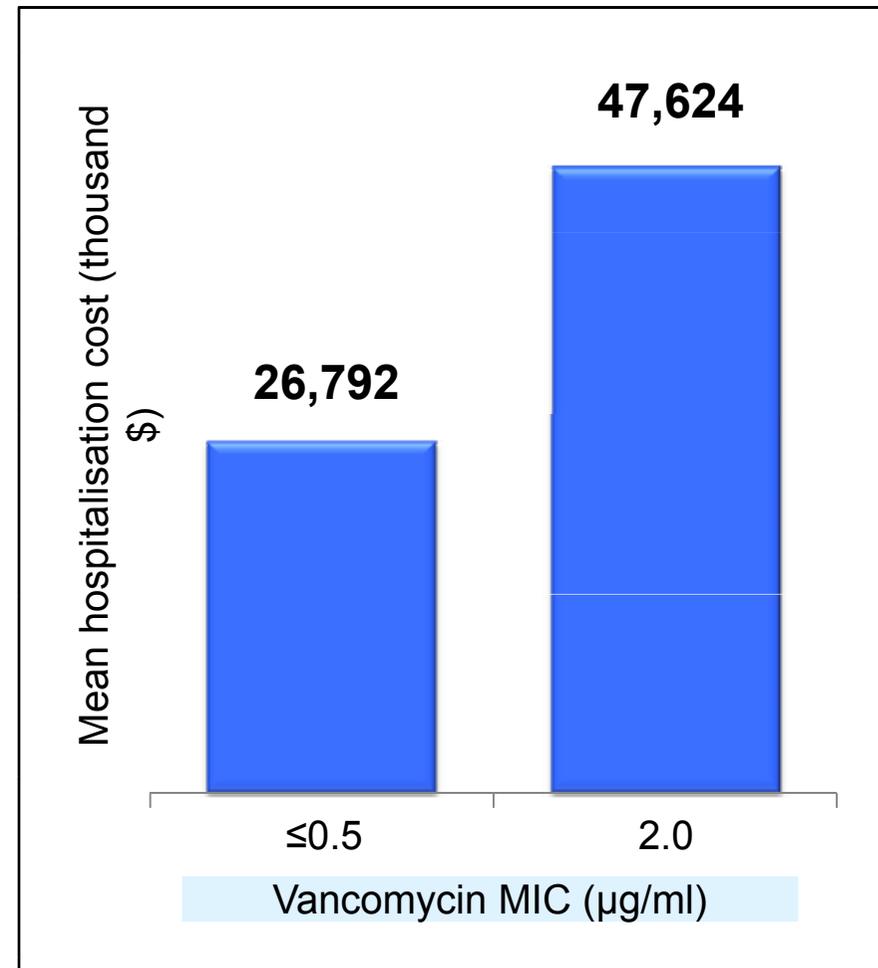
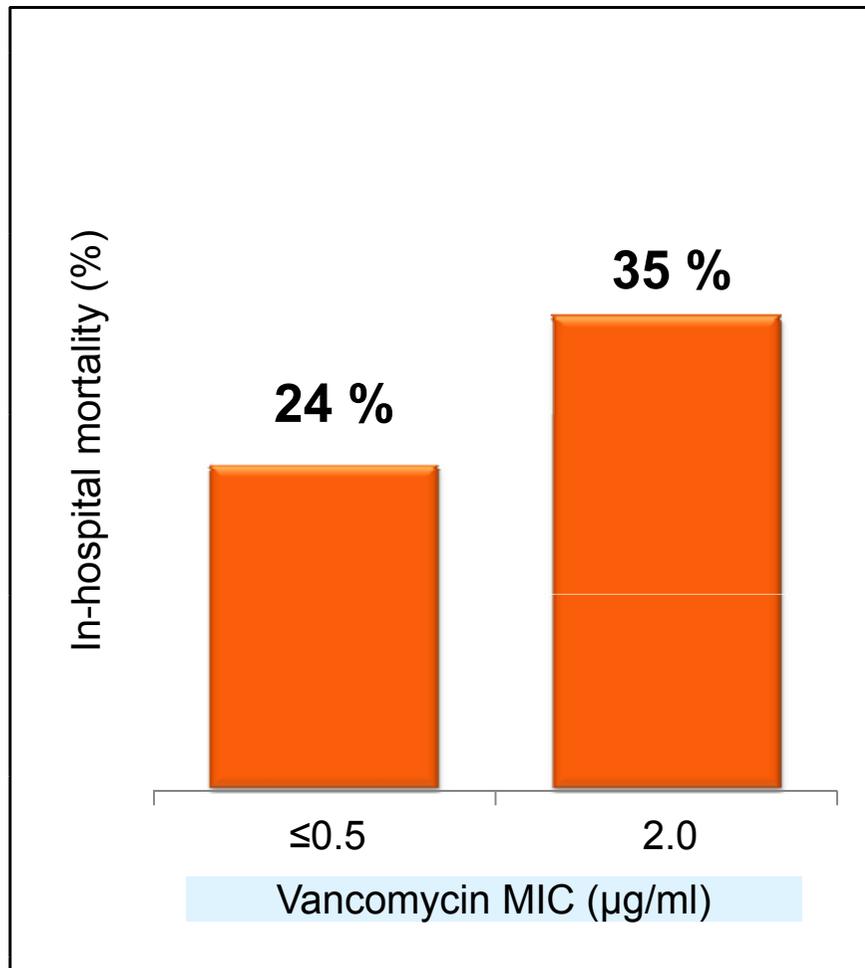


Sakoulas G et al. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2398-2402

Moise-Broder PA et al. *Clin Infect Dis* 2004;38:1700-1705

Vancomicina: Aumento de la CMI en *S. aureus*

- * Aumento de la Mortalidad y de los Costes.

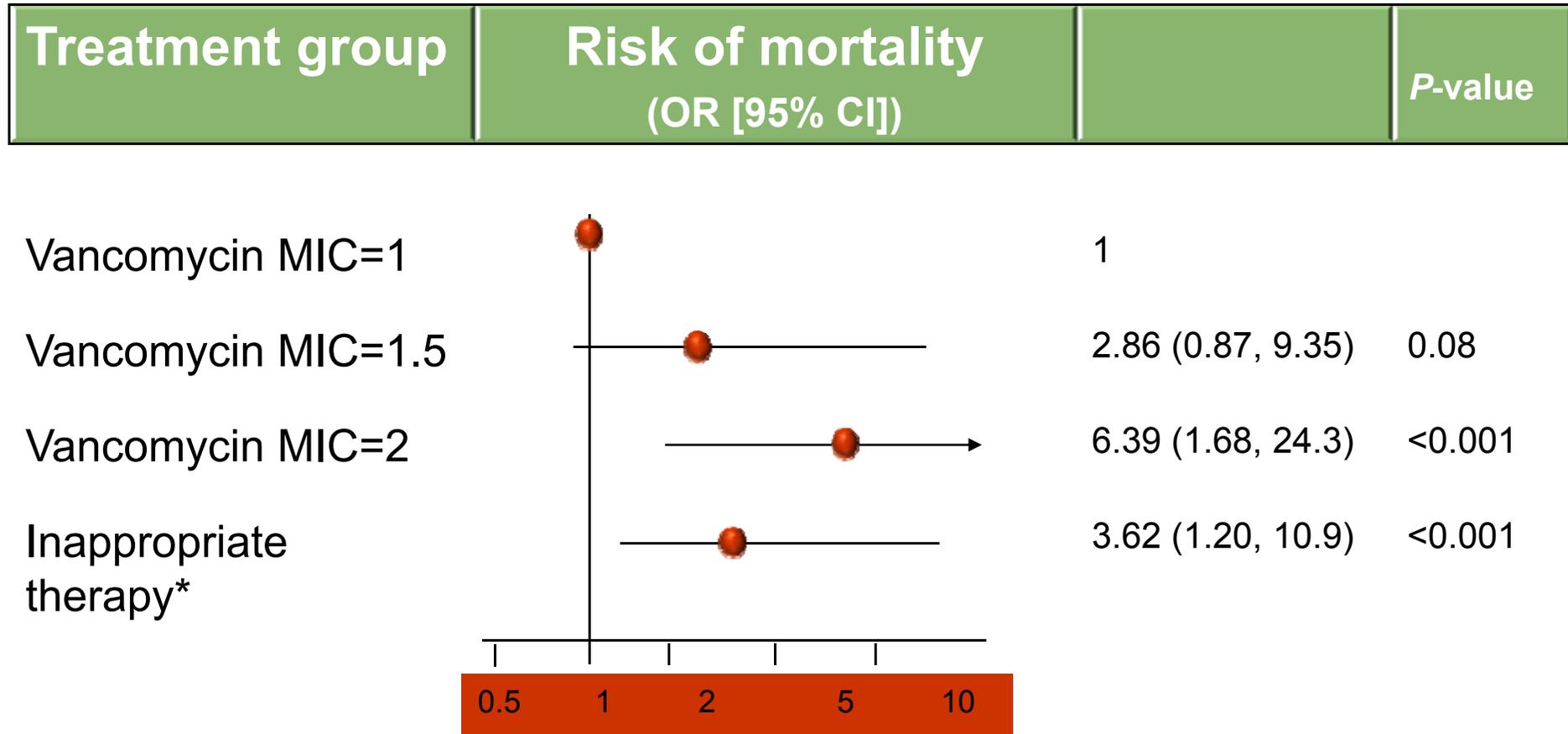


Haemodialysis patients with MRSA bacteraemia

Maclayton DO et al. Clin Ther 2006;28:1208–1216

Vancomicina: Aumento de la CMI en *S. aureus*

* Aumento de la Mortalidad en Bacteriemias.

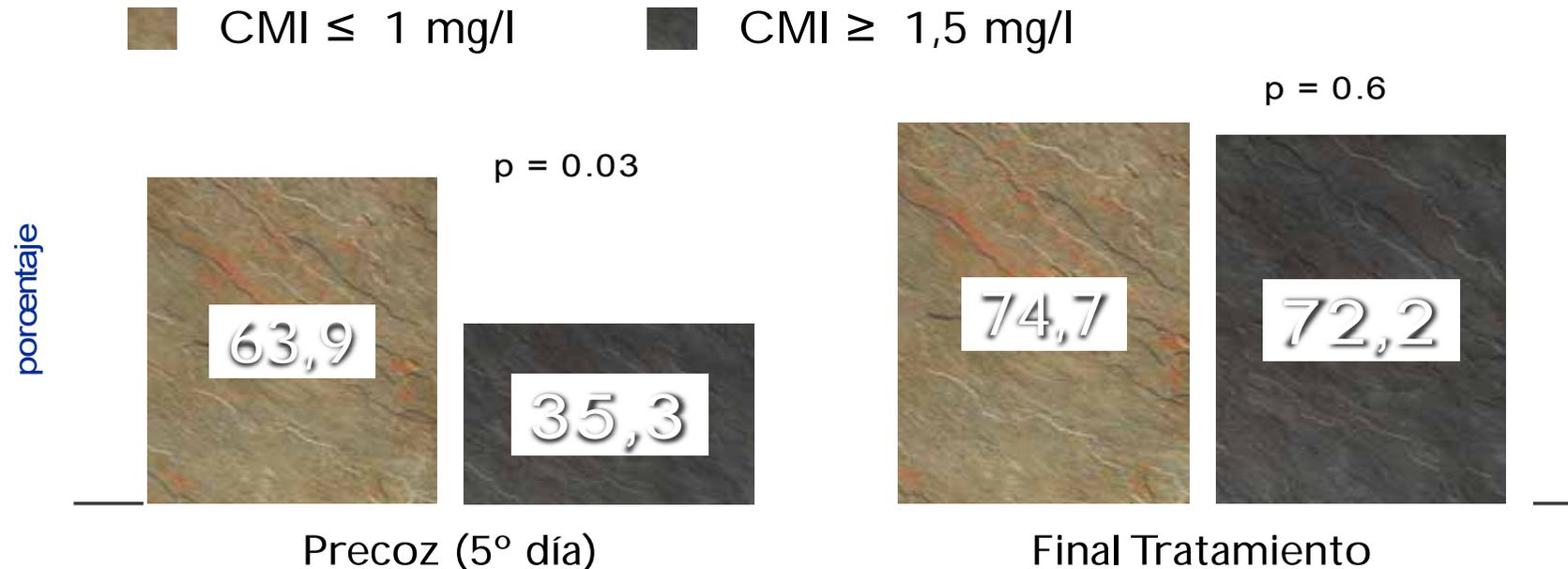


*Inappropriate therapy defined as empirical therapy to which the MRSA strain was resistant

Soriano A et al. Clin Infect Dis 2008;46:193–200

Vancomicina: Aumento de la CMI en *S. aureus*

★ Neumonía Nosocomial.



Respuesta Clínica

- ★ **Tasa de Recidiva en el día 28: 7 % vs 30 %** (p = 0.03)
- ★ **Factores asociados a Fracaso** (Análisis Multivariante):
 - Estancia en UCI O.R: 4.941 (IC 95 %: 1.231–19.827)
 - CMI ≥ 1,5 mg/l O.R: 3.700 (IC 95 %: 1.130–12.109)

Choi et al. Intensive Care Med 2011; 37 (4): 639-647

Vancomicina: Aumento de la CMI en *S. aureus*

★ Predictores del aumento.

Demographic and clinical characteristics	High MIC (n = 77)	Low MIC (n = 28)	P value
Age (years), mean (SD)	58.8 (16.3)	62.3 (17.2)	0.3
Sex (male), n (%)	56 (72.7)	19 (67.9)	0.6
Weight (kg), mean (SD)	81.4 (24.9)	84.6 (24.2)	0.6

Análisis de regresión logística:

- ★ **Exposición reciente a vancomicina** OR 9,4; (IC95% 1,1-80,7)
- ★ **Estancia en UCI (día muestra)** OR 5,3; (IC95% 1,4-20,4)

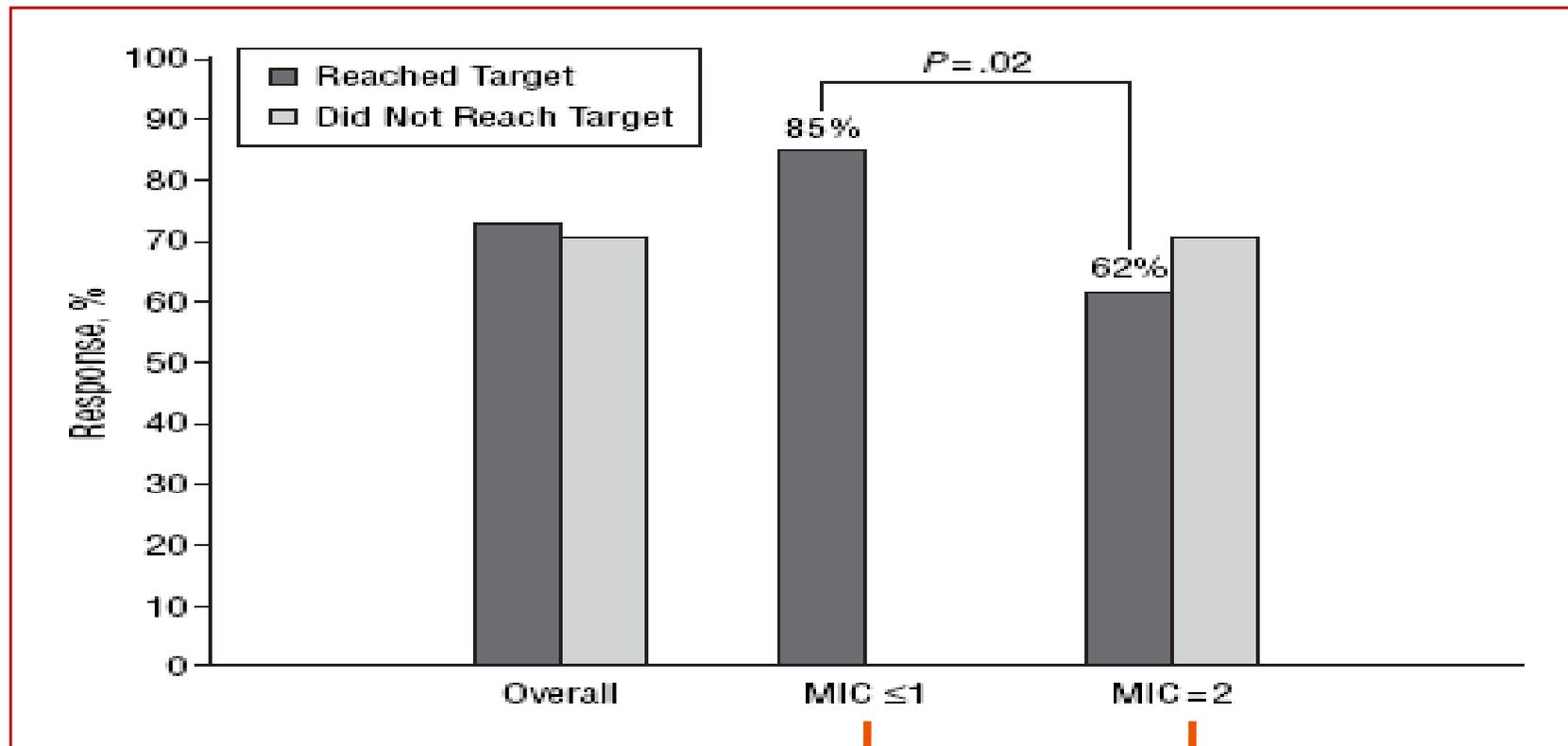
Length of stay prior, median number of days (interquartile range)	2 (0–14)	0 (0–4.75)	0.1
Residence in an ICU at onset, n (%)	27 (35.1)	3 (10.7)	0.02
Baseline CL _{CR} (mL/min), mean (SD)	51.6 (32.4)	43 (33.4)	0.3
APACHE II score, mean (SD)	14.7 (6.8)	13.6 (5.8)	0.5
CDS-ID score, mean (SD)	3.7 (2.3)	3.6 (2.6)	0.9

Pacientes con Bacteriemia

Lodise TP et al. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1138-1141

Vancomicina: Aumento de la CMI en *S. aureus*

- ★ Pacientes con infecciones por SARM (Neumonía y Bacteriemia).
- ★ Objetivo de tratamiento: Niveles Valle 15 – 20 µg/mL



Mortalidad relacionada con Infección

10 %

24 %

Hidayat LK et al. Arch Intern Med. 2006;166:2138-2144

Vancomicina: Aumento de la CMI en *S. aureus*

- ★ Pacientes con infecciones por SARM (neumonía y Bacteriemia).
- ★ Objetivo de tratamiento: Niveles Valle 15 – 20 µg/mL

Nefrotoxicidad	
14 %	0 %
≥ 15 µg / mL	< 15 µg / mL

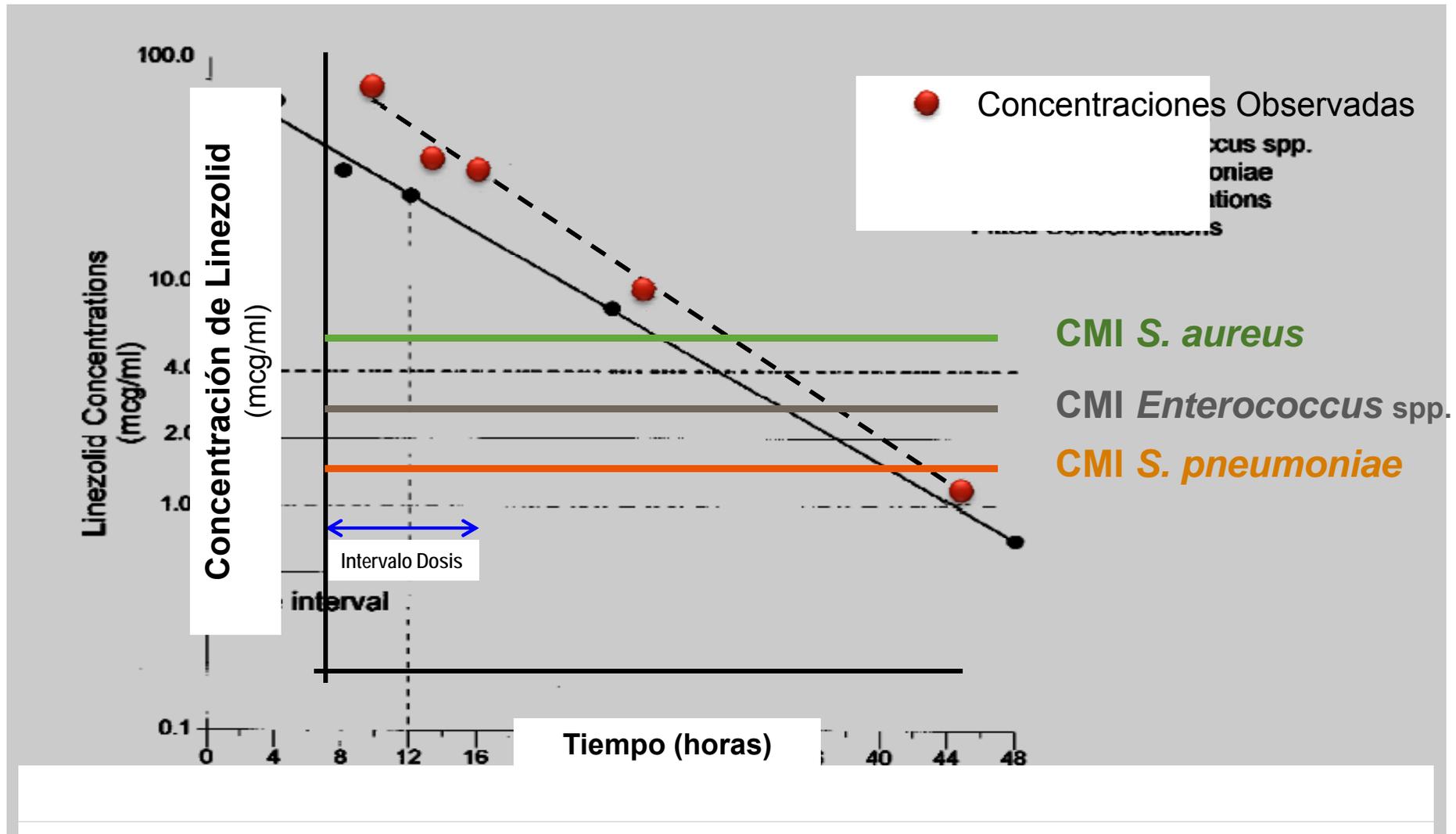
Hidayat LK et al. Arch Intern Med. 2006;166:2138-2144

- ★ 102 episodios de Neumonía Nosocomial por SARM.
- ★ Niveles Valle ≥ 15 µg/mL y AUC ≥ 400 µg/h/mL:
No se asociaron a un mejor pronóstico.

Jeffres et al. Chest 2006; 130: 947-955.

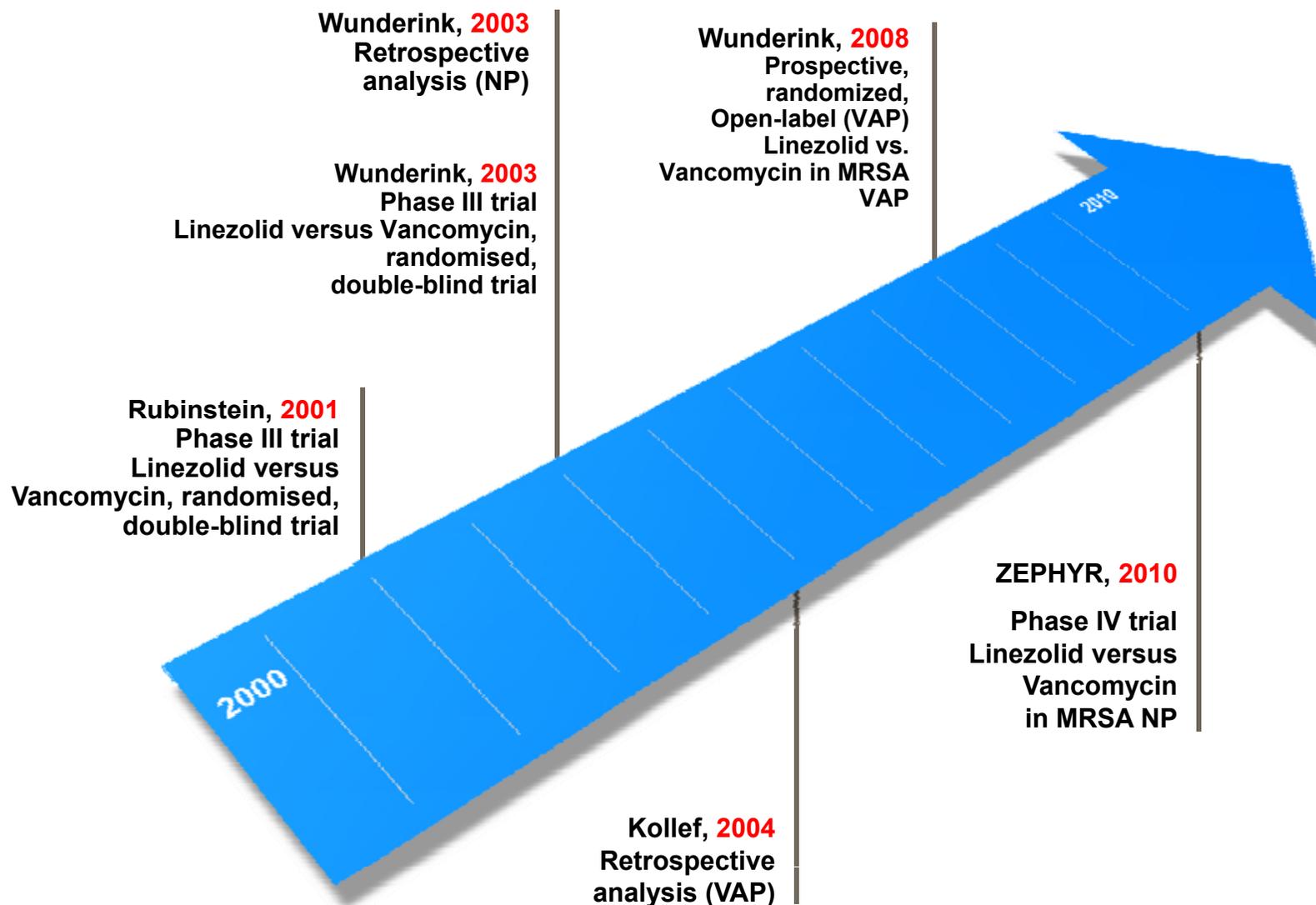
Alternativas de Tratamiento

Linezolid: Penetración en Pulmón



Conte JE et al. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1475-80

Linezolid en la Neumonía Nosocomial



Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Diseño	Población	Resultados	Conclusiones
Linezolid vs Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients with Nosocomial Pneumonia			
<p>Multicentrico, aleatorizado, doble-ciego</p> <p><u>Tto:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Linezolid iv 600mg bid Vancomicina 1g iv bid <p>- Ambos + Aztreonam</p> <p><u>Duración tto:</u> 7 - 21 días</p> <p><u>Evaluación:</u> 12 - 28 d p.tto.</p>	<p>N = 402 pts</p> <p>203 Linz + Aztm; 21 (10,3%)→<i>infec. mixta</i></p> <p>196 Vanco + Aztm; 16 (8,3%)→<i>infec. mixta</i>.</p>	<p><i>Curación clínica:</i></p> <p>Linz 66% vs Vanco 68% (p=0,79)</p> <p><i>Curación microbiológica:</i></p> <p>Linz 68% vs Vanco 72% (p=0,69)</p> <p>- Efectos Adversos similares</p>	<p><i>Linezolid y Vancomicina tuvieron una eficacia clínica y microbiológica equivalente.</i></p>

Rubinstein et al. Clin Infect Dis 2001; 32:402-12.

Continuation: Linezolid vs Vancomycin in the Treatment of Patients with Nosocomial Pneumonia			
<p>Multicentrico, aleatorizado, doble-ciego</p> <p><u>Tto:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Linezolid iv 600mg bid Vancomicina 1g iv bid <p>- Ambos + Aztreonam</p> <p><u>Duración tto:</u> 7 - 21 días</p> <p><u>Evaluación:</u> 15 - 21 d. p.tto.</p>	<p>N = 623 pts</p> <p>321 Linz + Aztm; 35 (10,9%)→<i>infec. mixta</i></p> <p>302 Vanco + Aztm; 39 (12,9%)→<i>infec. mixta</i></p>	<p><i>Curación clínica:</i></p> <p>Linz 68% vs Vanco 65%</p> <p><i>Curación microbiológica:</i></p> <p>Linz 62% vs Vanco 53%</p> <p>- Efectos Adversos similares</p>	<p><i>Linezolid es tan bien tolerado y tan efectivo como Vancomicina, ambos en combinación con aztreonam.</i></p>

Wunderink et al. Clin Therapeutics 2003; 25; 3: 980-992.

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

* Tasas de Erradicación Microbiológica (%)

	Linezolid	Vancomicina
<i>S. aureus</i>	61.0	65.1
MRSA	65.2	77.8
<i>S. pneumoniae</i>	100	100

n.s. *Rubinstein / 2001*

Wunderink / 2003

n.s.

	Linezolid	Vancomicina
<i>S. aureus</i>	53.8	43.5
MRSA	63.2	43.5
<i>S. pneumoniae</i>	77.8	92.3

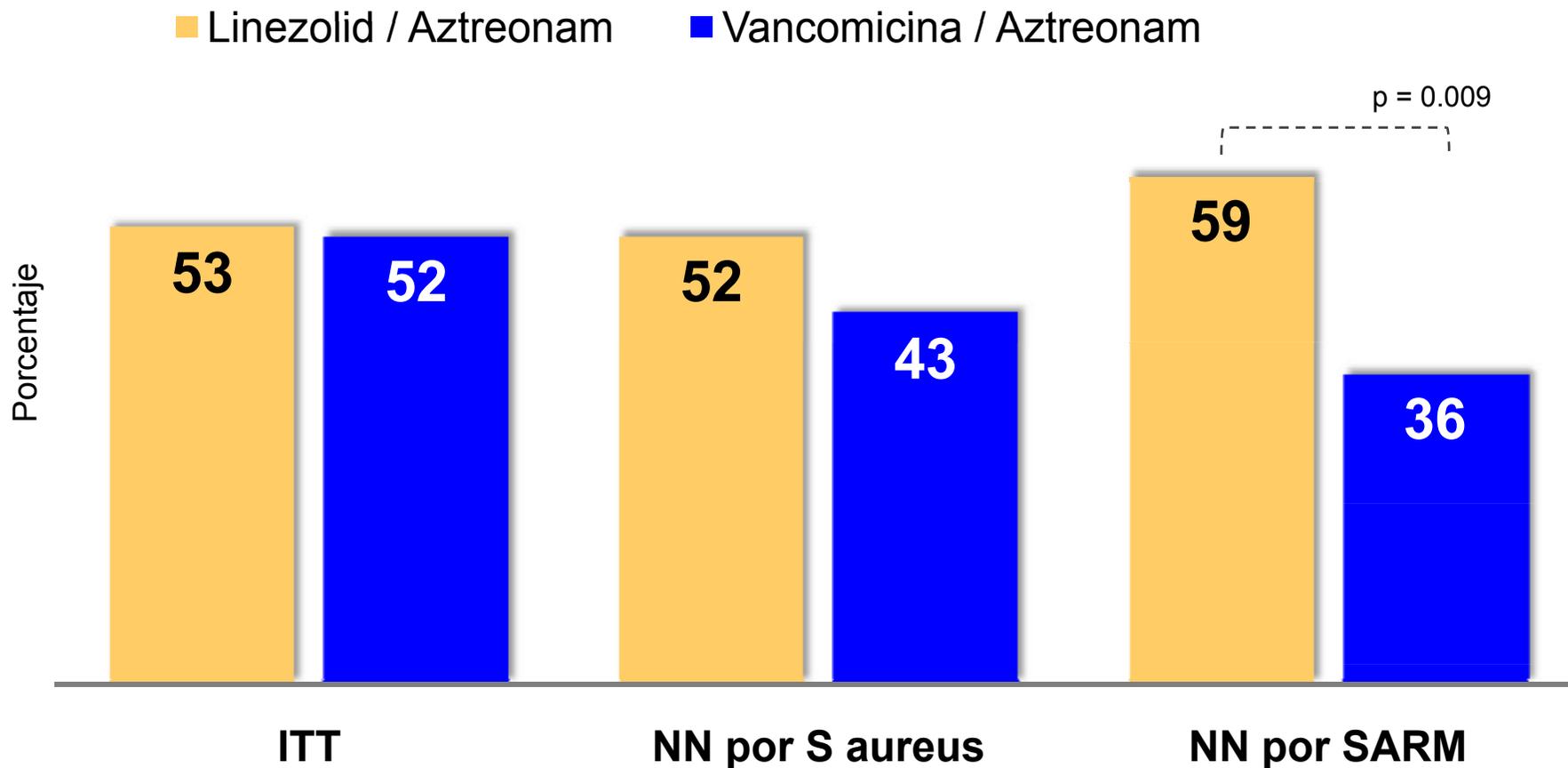
Linezolid en la Neumonía Nosocomial

- ★ **Análisis retrospectivo de los datos de dos estudios prospectivos, doble ciego, aleatorizados e idénticos en su diseño.**
- ★ **Pacientes: 1.019**
- ★ **Dos subgrupos evaluados:**
 - 339 pacientes con NN por *Staphylococcus aureus*.
 - 160 pacientes con NN por SARM.
- ★ **Objetivo: determinar el efecto de las variables basales, incluido el tratamiento, en la curación clínica y supervivencia de pacientes con **NN por MRSA**.**

Wunderink RG et al. CHEST 2003 Nov; 124 (5): 1789-1797

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Curación Clínica

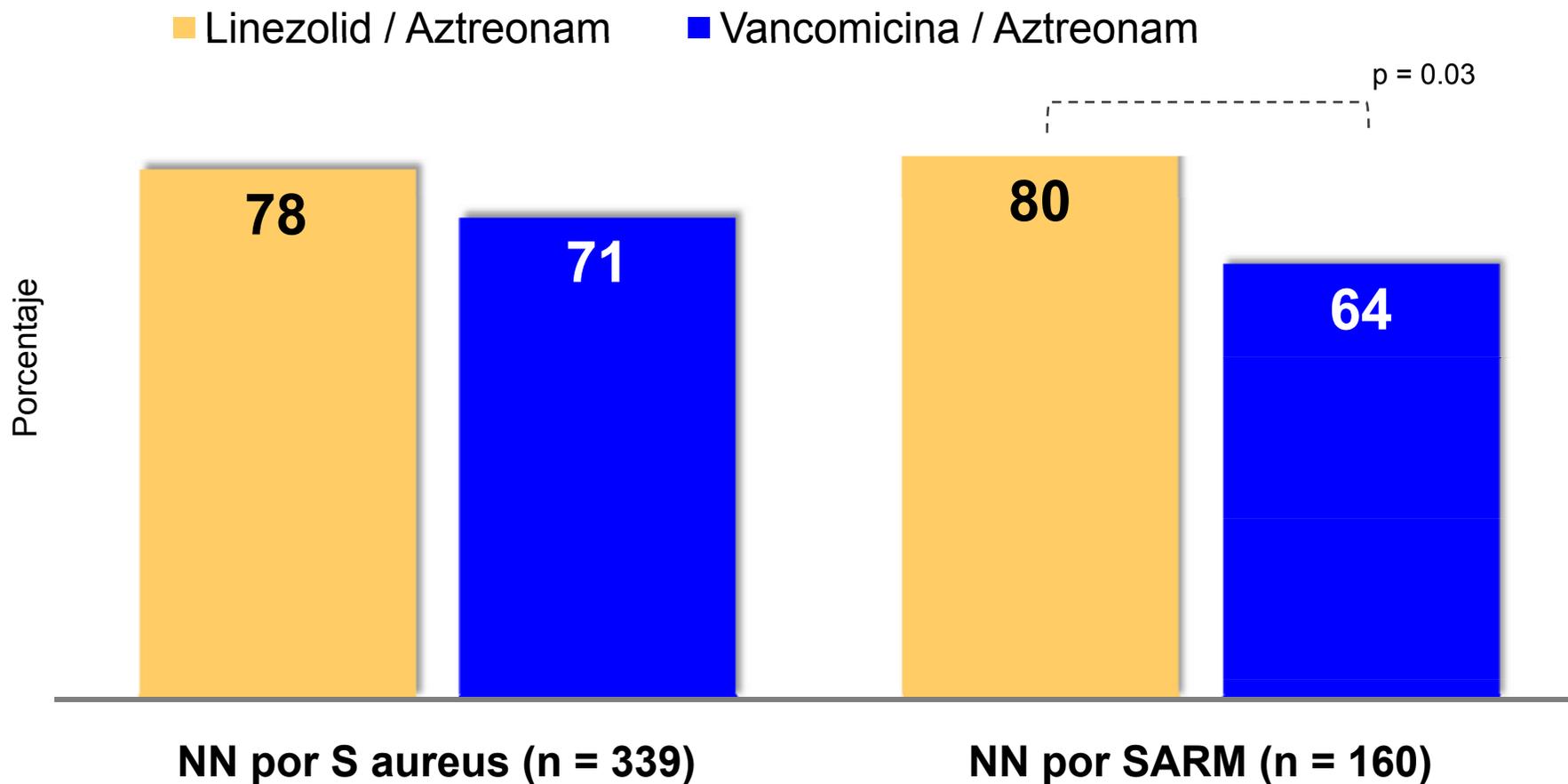


Wunderink RG et al. CHEST 2003 Nov; 124 (5): 1789-1797

★ Población por Intención de Tratar (ITT): Pacientes que recibieron, al menos una dosis de la medicación.

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Supervivencia

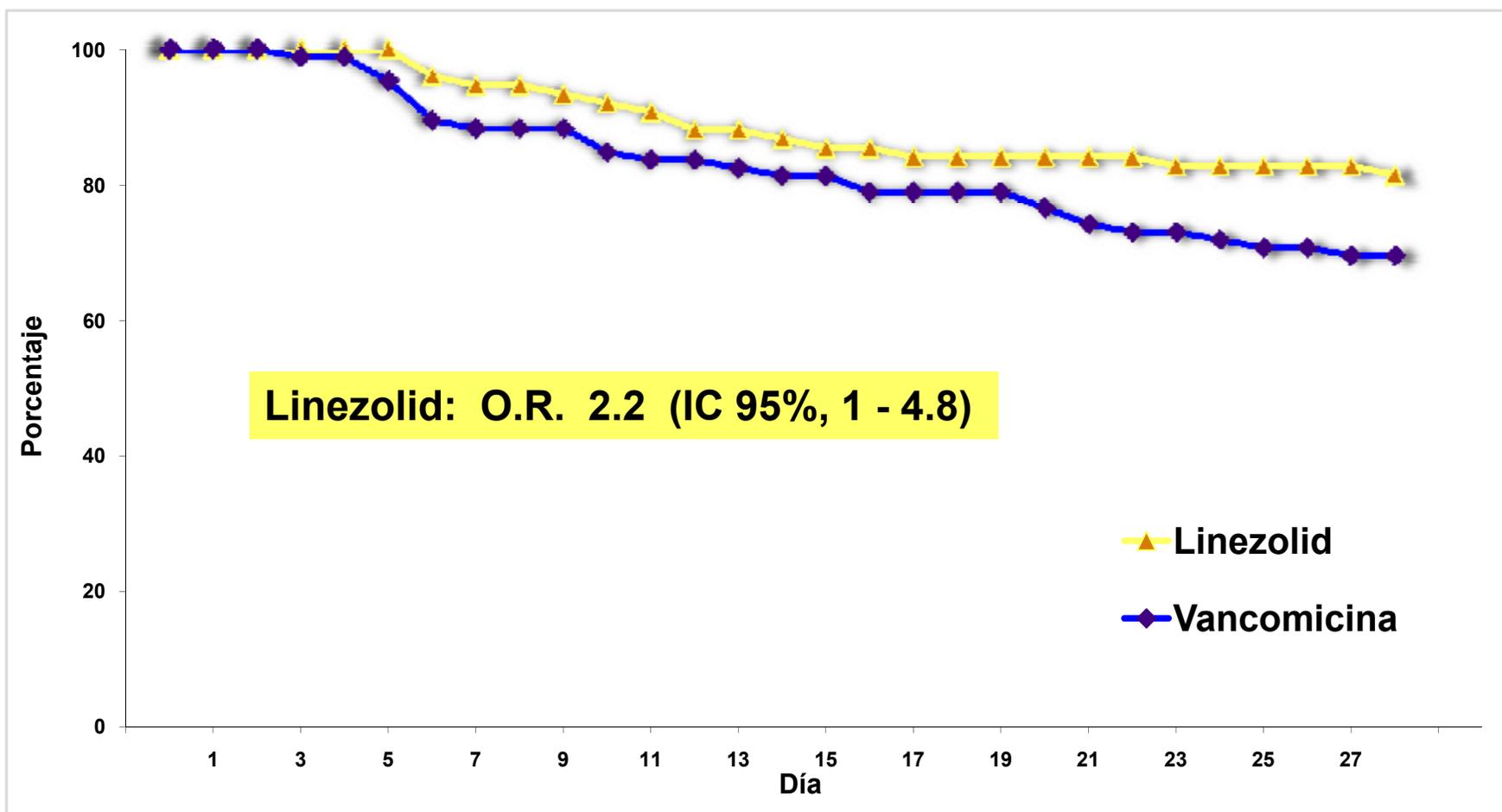


Wunderink RG et al. CHEST 2003 Nov; 124 (5): 1789-1797

★ Población por Intención de Tratar (ITT): Pacientes que recibieron, al menos una dosis de la medicación.

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Curvas de Supervivencia: Neumonía Nosocomial por SARM



Wunderink RG et al. CHEST 2003 Nov; 124 (5): 1789-1797

★ Población por Intención de Tratar (ITT): Pacientes que recibieron, al menos una dosis de la medicación.

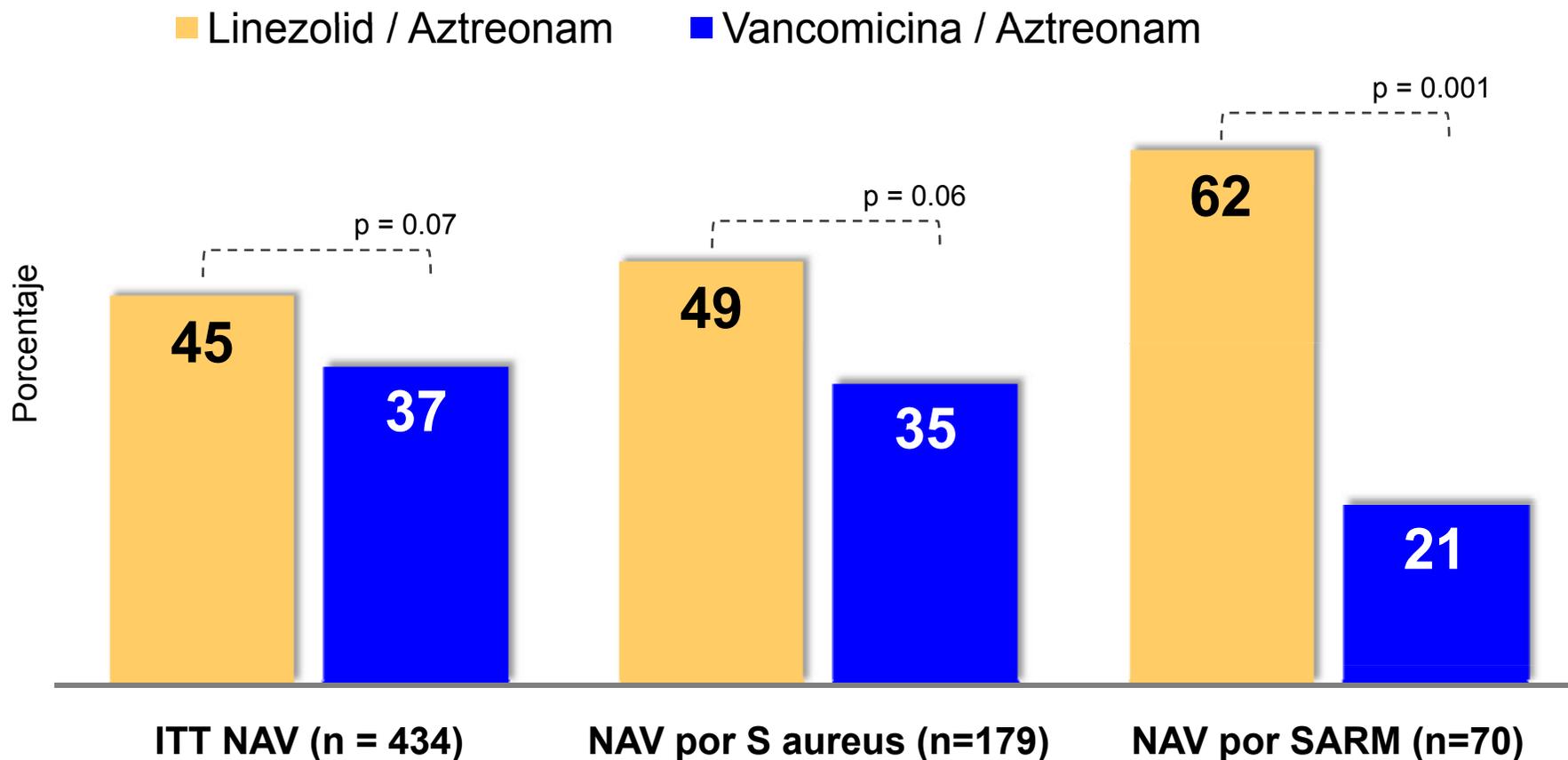
Linezolid en la Neumonía Nosocomial

- ★ **Análisis retrospectivo de datos de dos estudios prospectivos, doble ciego.**
- ★ **Pacientes: 1.019**
- ★ **Objetivo: determinar el efecto de las variables basales, incluido el tratamiento, en las tasas de curación y supervivencia en pacientes con NAV por SARM.**

Kollef et al. Intensive Care Medicine 2004; 30 (3): 388-394

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Curación Clínica

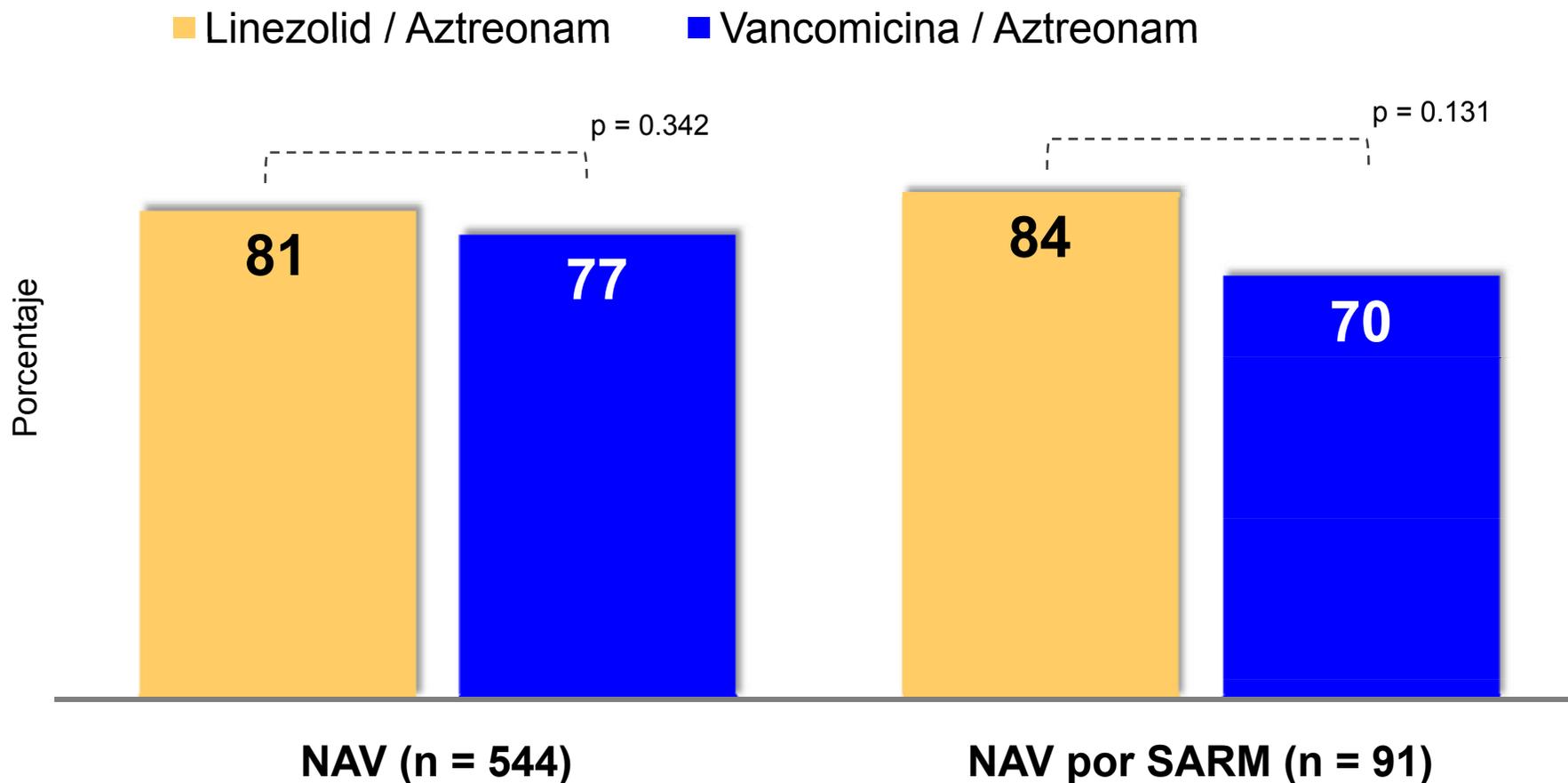


Kollef et al. Intensive Care Medicine 2004; 30 (3): 388-394

★ Población por Intención de Tratar (ITT): Pacientes que recibieron, al menos una dosis de la medicación.

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Supervivencia

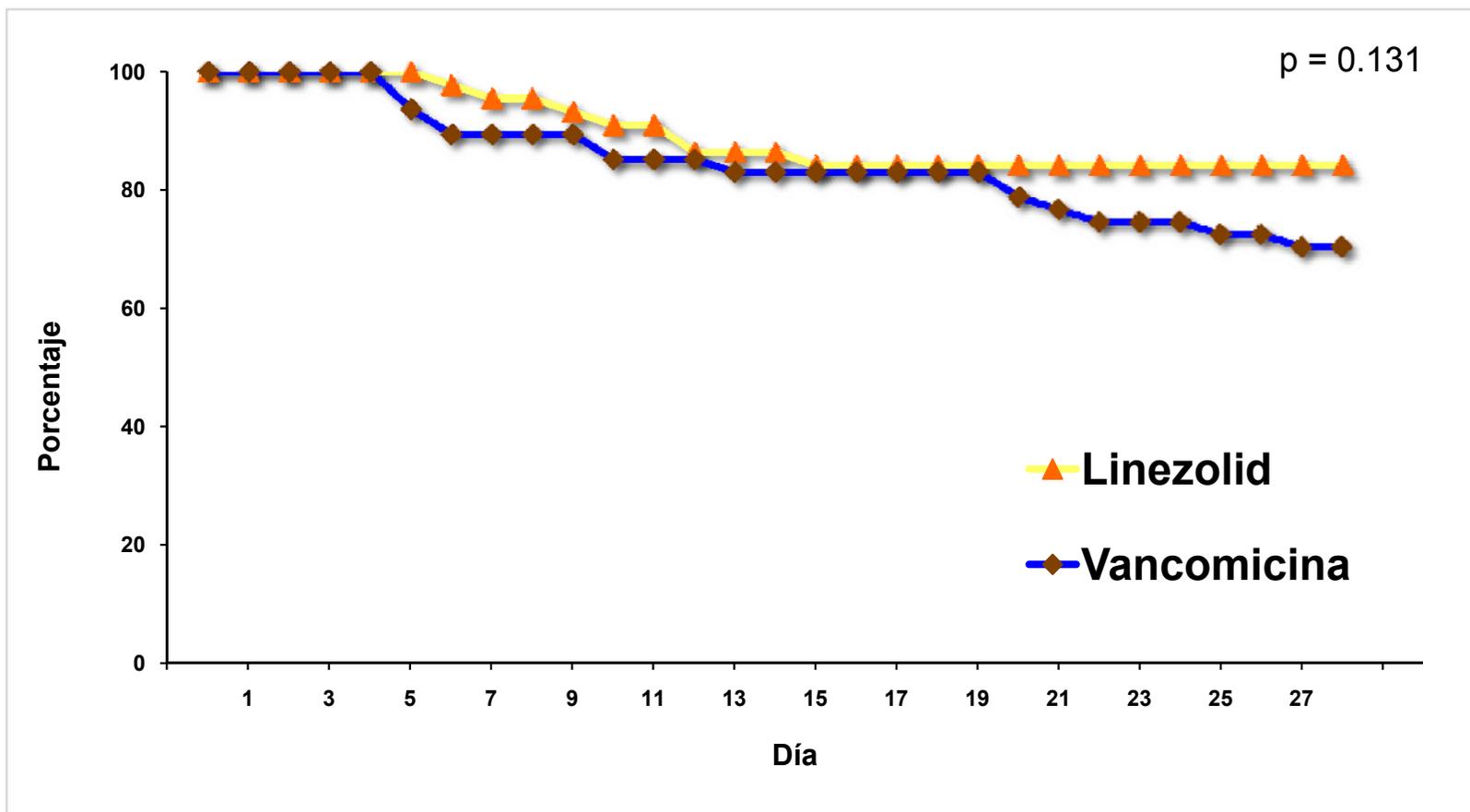


Kollef et al. Intensive Care Medicine 2004; 30 (3): 388-394

★ Población por Intención de Tratar (ITT): Pacientes que recibieron, al menos una dosis de la medicación.

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Curvas de Supervivencia: NAV por SARM



Kollef et al. Intensive Care Medicine 2004; 30 (3): 388-394

★ Población por Intención de Tratar (ITT): Pacientes que recibieron, al menos una dosis de la medicación.

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

★ **Objetivo:**

- Comparar la Eficacia Microbiológica de Linezolid frente a Vancomicina en el tratamiento de la NAV por SARM.

★ **Diseño del estudio:**

- Prospectivo, aleatorizado, abierto, multicéntrico, **en adultos con NAV por SARM.**
- N = 50; (Linezolid, 30; Vancomicina, 20).
- 36 Centros en USA y Puerto Rico.

★ **Método:**

- Linezolid, 600 mg / 12 h. i.v.
- Vancomicina, 1 g / 12 h. i.v.

★ **Objetivo Primario:**

- Respuesta Microbiológica (< 10² cfu / mL) en el LBA realizado en las 72 – 96 horas siguientes al inicio del tratamiento.

Wunderink RG, et al. Chest 2008; 134: 1200–7

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

★ Tasas de Curación Clínica:

- Linezolid, **67 %** vs Vancomicina, **53 %** (p = 0.375)

★ Tasas de Erradicación Microbiológica:

- Linezolid, **57 %** vs Vancomicina, **47 %** (p = 0.75)

Otros Resultados	Linezolid	Vancomicina
Supervivencia	87 %	70 %
Tiempo de VM (días)	10.4	14.3
Días de Hospitalización	18.8	20.1
Días de UCI	12.2	16.2
Días de Supervivencia sin VM	15.5	11.1

Wunderink RG, et al. Chest 2008; 134: 1200–7

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Meta - Análisis



Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis

Kalil et al. Crit Care Med 2010; 38 (9).



**Linezolid versus Glycopeptide Antibiotics for the Treatment of Suspected Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Nosocomial Pneumonia:
A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**

Walkey et al. Chest 2010; online. DOI 10.1378/chest.10-1556.

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Table 1. Study characteristics

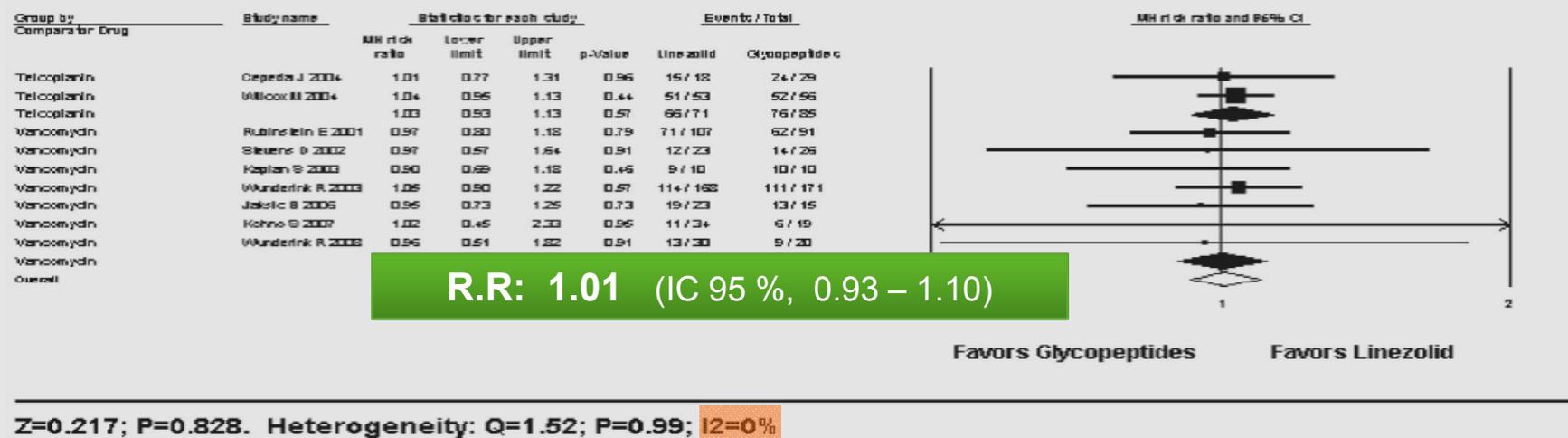
Study, Year	Total Sample Size	Mean Age (Treatment/Control)	Type of Infection	Treatment Arm	Control Arm	Primary Outcome	Jadad Score
Rubinstein E, 2001 (21)	402	63/61	Pneumonias	Linezolid	Vancomycin	CC and ME at TOC	4
Stevens DL, 2002 (22)	460	64/60	MRSA infections, including pneumonias	Linezolid	Vancomycin	CC and ME at TOC	3
Kaplan SL, 2003 (23)	316	2.2/2.9	Gram-positive infections, including pneumonias	Linezolid	Vancomycin	CC and ME at TOC	3
Wunderink R, 2003 (24)	623	63/62	Pneumonias	Linezolid	Vancomycin	CC and ME at TOC	3
Cepeda JA, 2004 (19)	204	59/57	Gram-positive infections, including pneumonias			CC and ME at TOC	4
Wilcox M, 2004 (20)	430	53/55	Gram-positive infections, including pneumonias			CC and ME at TOC	3
Jaksic B, 2006 (25)	421	48/47	Neutropenic fever, including pneumonias	Linezolid	Vancomycin	CC and ME at TOC	4
Kohno S, 2007 (26)	151	68/67	MRSA infections, including pneumonias	Linezolid	Vancomycin	CC and ME at TOC	3
Wunderink R, 2008 (27)	50	56/55	MRSA pneumonias	Linezolid	Vancomycin	CC and ME at TOC	3

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; CC, clinical cure; ME, microbiological eradication; TOC, test of cure visit.

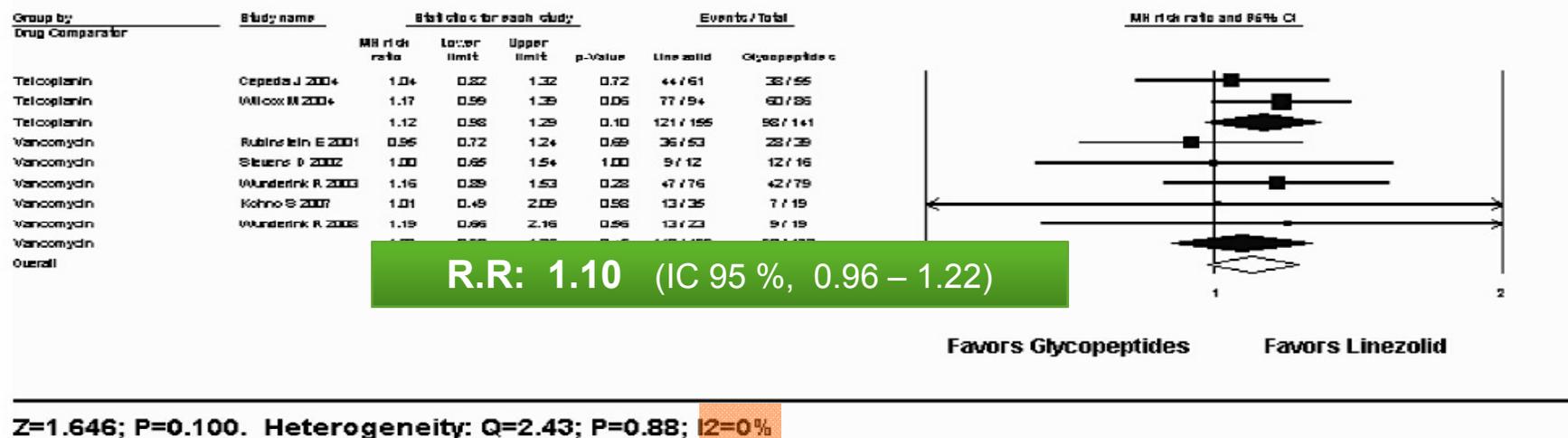
Kalil et al. *Crit Care Med* 2010; 38 (9).

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

A Curación Clínica



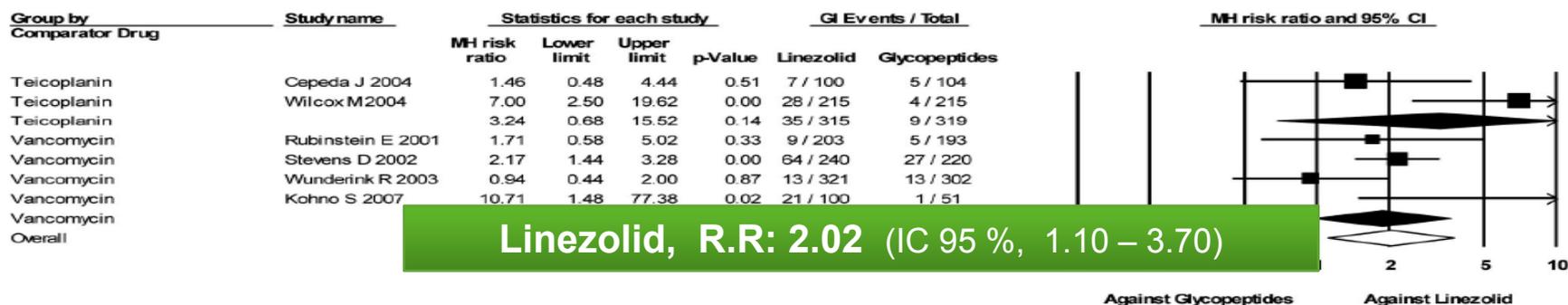
B Erradicación Microbiológica



Kalil et al. Crit Care Med 2010; 38 (9).

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

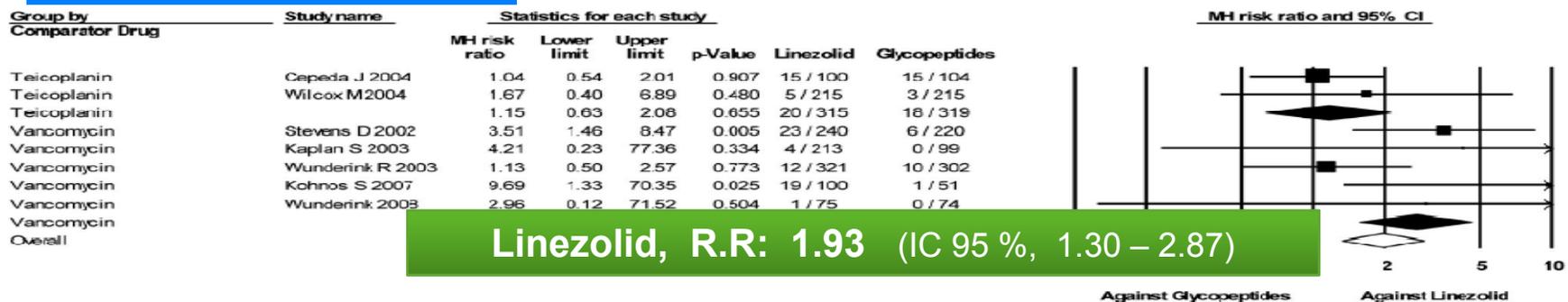
Efectos Adversos Gastro - Intestinales



Z=2.283; P=0.022; Heterogeneity: Q=13.30; P=0.02; I²=62%

Figure 4. Linezolid vs. gastrointestinal events. *GI*, gastrointestinal; *CI*, confidence interval.

Trombocitopenia



Z=3.274; P=0.001; Heterogeneity: Q=9.71; P=0.14; I²=38%

Figure 5. Linezolid vs. thrombocytopenia. *CI*, confidence interval; *MH*, ●●●.

Disfunción Renal

Linezolid, R.R: 0.89 (IC 95 %, 0.56 – 1.43)

Kalil et al. *Crit Care Med* 2010; 38 (9).

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Meta - Análisis

Conclusions:

for the treatment of nosocomial pneumonia despite a statistical power of 95%.

than linezolid. (Crit Care Med 2010; 38:000–000)

Kalil et al. Crit Care Med 2010; 38 (9).

Metaanálisis de Kalil et al: Limitaciones

Metodología

- * Kalil reconoció hace algunos años que **los metanálisis tienen muchas limitaciones.**

16. Kalil A: Meta-analysis under the spotlight: We must differentiate its limitations versus its prejudices. *Crit Care Med* 2008; 36: 3124–3126

- * Kalil afirma que los estudios incluidos son homogéneos (al menos para la curación clínica y la erradicación microbiológica $I^2=0$). **Pero la verdad es que hay diferencias entre los estudios incluidos** (ej: algunos excluyen pacientes inmunocomprometidos, otros estudian pacientes con neutropenia febril, un estudio incluye niños y el resto los excluyen). **Por tanto parece difícil que el test de heterogenicidad pueda ser cero.**

category. Although a meta-analysis has the capability to increase the precision of several trials, it does not mitigate the presence of systematic errors from the same studies (15). This fact was recognized by Kalil in the past when he wrote in a letter, “Meta-analyses are not a panacea for finding the scientific truth and have several limitations” (16). In the current study, Kalil et al (14) statistically quantified the heterogeneity of the studies and demonstrated that none exists ($I^2 = 0\%$). However, there are several differences among the different studies that must have some impact on the meta-analysis and have not been explained: Some studies specifically excluded immunocompromised patients, whereas one study specifically studied febrile neutropenic patients, and one study included children, whereas the rest of the studies specifically excluded them. Thus, the statistical test of heterogeneity in this analysis doesn't stand up to common sense. This is a major limitation with the methodology of meta-analyses.

Luna et al. EDITORIAL. *Crit Care Med* 2010; 38 (9).

Metaanálisis de Kalil et al: Limitaciones

Análisis

- * Falta de un análisis específico que compare la respuesta clínica o la curación en la sub-población con infección causada por MRSA (variable primaria del estudio).
- * Solo la neumonía por MRSA es la que debe ser tratada con linezolid o glucopeptidos.
- * Incluye trabajos donde el 90% de los pacientes estudiados no tienen la enfermedad objeto del análisis.

The biggest issue with this meta-analysis is that Kalil and colleagues (14) did not include a clinical response/cure analysis of the subpopulation of those with MRSA. In a combined analysis such as this, this should be the primary outcome studied. MRSA is the only real pneumonia pathogen for which vancomycin, linezolid, or teicoplanin should be used. Everyone seems to forget this. It makes no logical sense to combine a large number of studies in which 90% of the patients enrolled did not have the disease to be studied. Thus, the primary analysis should have been the clinical response rates for documented MRSA cases.

Metaanálisis de Kalil et al: Limitaciones

Discrepancias con otros meta-análisis

- ★ Las conclusiones a las que llega difieren de las obtenidas en otros meta-análisis.
- ★ **Beibei et al:** Incluye casi los mismos estudios (Linezolid vs. Vancomicina).
 - Los resultados de eficacia coinciden.
 - Pero Linezolid se asoció a una mayor erradicación de *S. aureus*.
 - No hubo diferencias en el número total de AA.
 - La nefrotoxicidad fue más frecuente en pacientes tratados con Vancomicina.

Even the best-quality meta-analyses could arrive at some conclusions that are opposed to those obtained in the other study when using the same sources. The results of a meta-analysis recently published by Beibei et al (17), who used the same source references, coincided with the results of Kalil and colleagues (14) in that there was no difference in treatment success for patients with pneumonia but revealed that linezolid was associated with better eradication rates in all microbiologically assessed patients compared with vancomycin; no difference in total adverse effects possibly or probably related to the study drugs was found, but nephrotoxicity was more common in patients who received vancomycin.

17. Beibei L, Yun C, Mengli C, et al: Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:3–12

Luna et al. EDITORIAL. *Crit Care Med* 2010; 38 (9).

Metaanálisis de Kalil et al: Limitaciones

Concentración de antibióticos en el líquido intersticial pulmonar.

- * Kalil y Luna discrepan sobre la relevancia clínica que pueden tener las concentraciones de antibióticos en el líquido intersticial pulmonar (ELF).
- * Luna cita 5 trabajos que contradicen la hipótesis de Kalil.

The other controversial point used by the authors to argue against the potential better availability of linezolid in the epithelial lining fluid (ELF) is the presence of a number of confounding factors and pitfalls associated with the measurement of ELF drug concentrations; Kalil et al mention an interesting hypothesis about the reason why ELF concentration may not be so reliable as a predictor of clinical outcome but indicated that this happened with vancomycin because of its limited penetration and protein binding. Unfortunately, their statement that drug concentrations measured by current ELF technology should not be assumed to correlate with clinical or microbiological outcomes is not shared by all the evidence currently available (13, 18–21).

13. Luna CM, Bruno D, Garcia-Morato J, et al: Effect of linezolid compared with glycopeptides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* severe pneumonia in piglets. *Chest* 2009; 165:1564–1571

18. Stein GE, Wells EM: The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin* 2010; 26:571–588

19. Lamer C, de Beco V, Soler P, et al: Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:281–286

20. Harigaya Y, Bulitta JB, Forrest A, et al: Pharmacodynamics of vancomycin at simulated epithelial lining fluid concentrations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Implications for dosing in MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3894–3901

21. Craig WA: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 479–501

Luna et al. EDITORIAL. *Crit Care Med* 2010; 38 (9).

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Meta - Análisis

- ★ **Incluye los mismos trabajos que Kalil et al, excepto el de Jaksic (Neutropenia Febril).**
- ★ **Añade otro sobre Neumonías e Infecciones de Piel y Partes Blandas (Lin et al; n = 152).**

Walkey et al. Chest 2010; online. DOI 10.1378/chest.10-1556.

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Variable Analizada	R.R.	IC 95 %
Éxito Clínico		
Clinicamente Evaluables	1.04	0.97 – 1.11
Intención de Tratar	1.02	0.64 – 3.08
Neumonía SARM	1.23	0.97 – 1.57
Neumonía No SARM	1.02	0.93 – 1.12
Erradicación Microbiológica	1.13	0.97 – 1.31
Efectos Adversos	0.96	0.95 – 1.07
Mortalidad	0.91	0.69 – 1.18

★ *A pesar de la ausencia de significación estadística, todos los resultados tienden a favorecer a Linezolid.*

Walkey et al. Chest 2010; online. DOI 10.1378/chest.10-1556.

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Meta - Análisis

Conclusion: Randomized-controlled trials do not support superiority of linezolid over glycopeptide antibiotics for the treatment of nosocomial pneumonia. We recommend that decisions between linezolid or glycopeptide antibiotics for empiric or MRSA-directed therapy of nosocomial pneumonia depend on local availability, antibiotic resistance patterns, preferred routes of delivery, and cost, rather than presumed differences in efficacy.

Walkey et al. Chest 2010; online. DOI 10.1378/chest.10-1556.

Linezolid en la Neumonía Nosocomial

Estudio ZEPHYR

Zephyrus, or just Zephyr (Greek: **Ζέφυρος**, Zéphuros, "the west wind"). The gentlest of the winds, Zephyrus is known as the fructifying wind, the messenger of spring.



“ Linezolid vs Vancomycin in the treatment of Nosocomial Pneumonia Proven Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* “

Kunkel M, et al. 48th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, October 2010

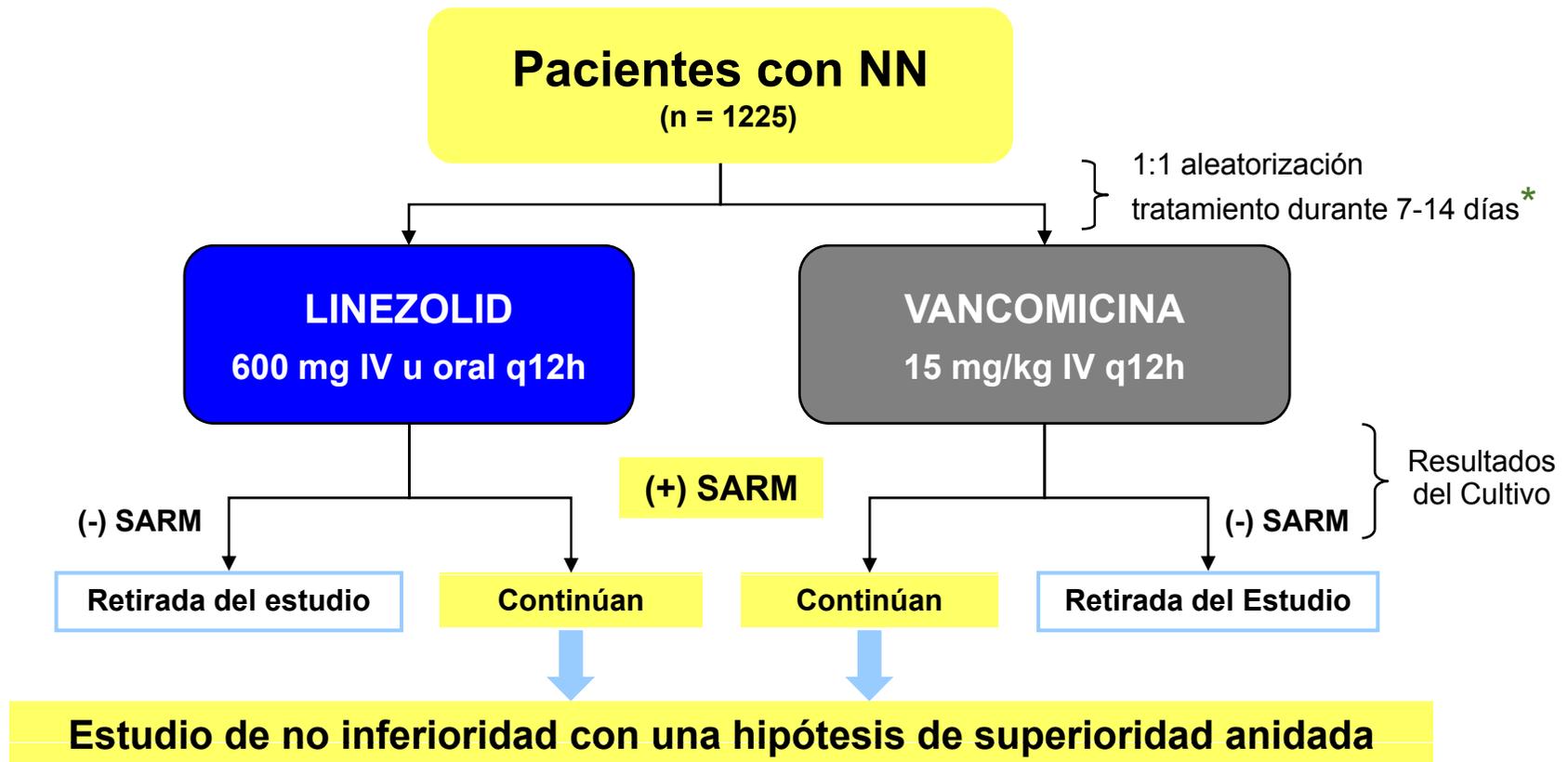
Estudio ZEPHyR

Kunkel M, et al. 48th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, October 2010

* Objetivos

Comparar la seguridad y eficacia de Linezolid vs. Vancomicina en el tratamiento de la **NN causada por SARM**.

* **Diseño del Estudio:** Fase IV, doble ciego, controlado con comparador.



* Excepto los pacientes con bacteriemia documentada quienes podían recibir tratamiento hasta 21 días a criterio del investigador

Estudio ZEPHyR

Poblaciones Analizadas:

Intención de Tratar (ITT)

Pacientes que reciben al menos una dosis de medicación (n = 1184).

Intención de Tratar Modificado (mITT)

Pacientes que reciben al menos una dosis de medicación y tenían un cultivo positivo para MRSA (n = 448).

Por Protocolo (PP)

Pacientes de la población mITT que cumplieron los criterios especificados en el protocolo (n = 348).

Evaluaciones:

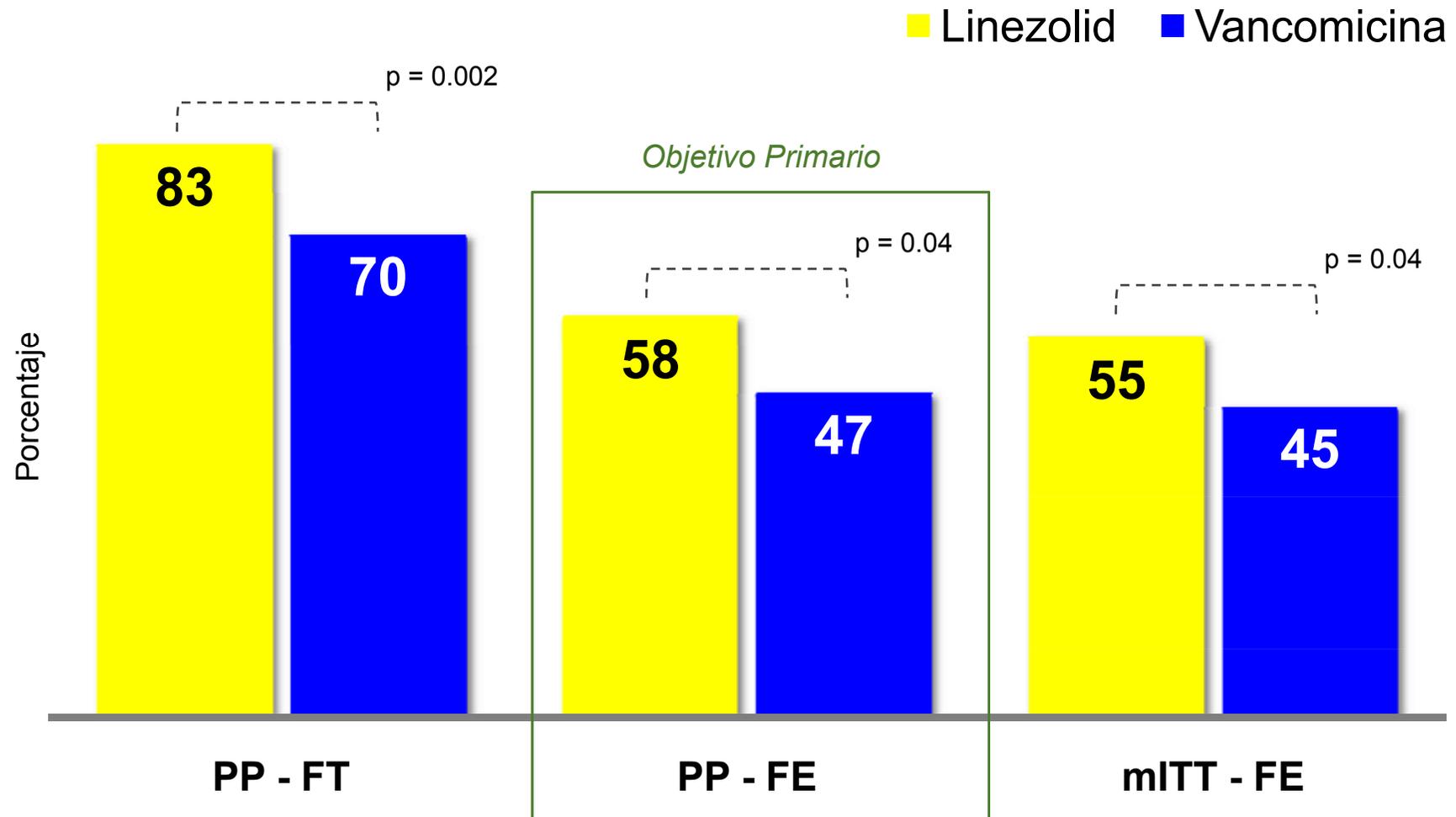
Final de Tratamiento (FT): 0 a 5 días posteriores a última dosis.

Final del Estudio (FE): 7 a 30 días posteriores a FT.

Kunkel M, et al. 48th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, October 2010

Estudio ZEPHyR

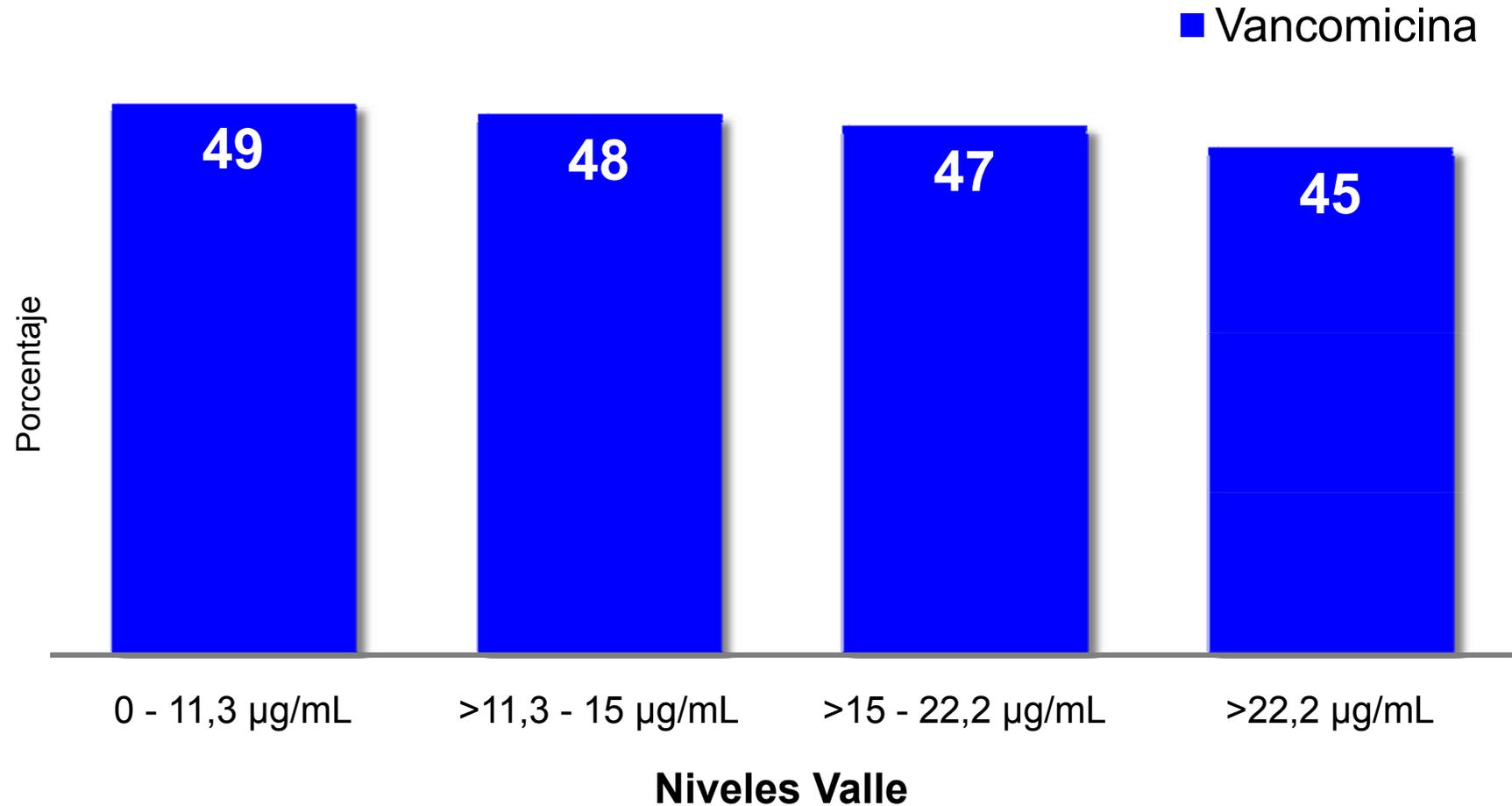
Curación Clínica



Kunkel M, et al. 48th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, October 2010

Estudio ZEPHyR

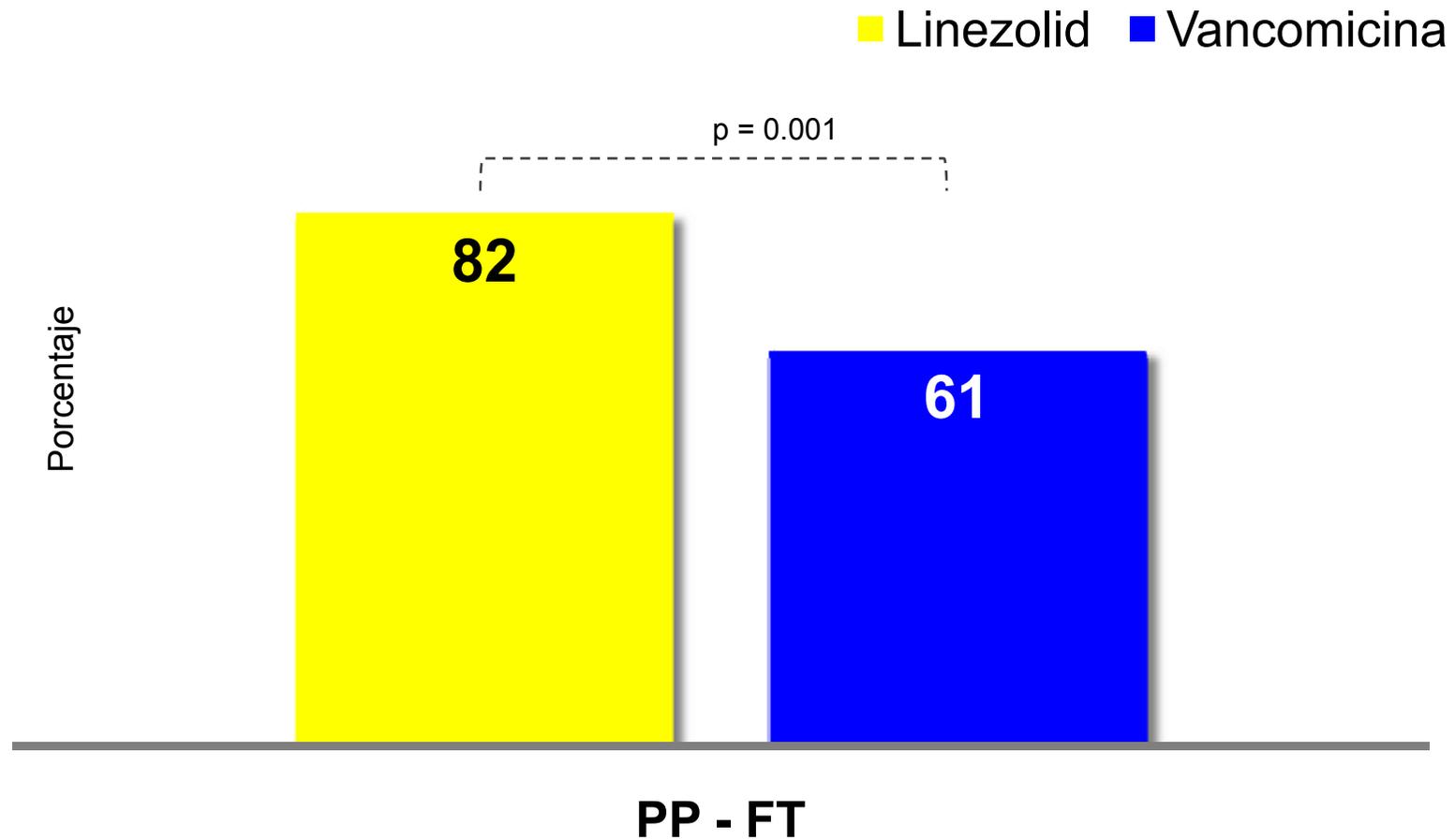
Curación Clínica



Kunkel M, et al. 48th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, October 2010

Estudio ZEPHYR

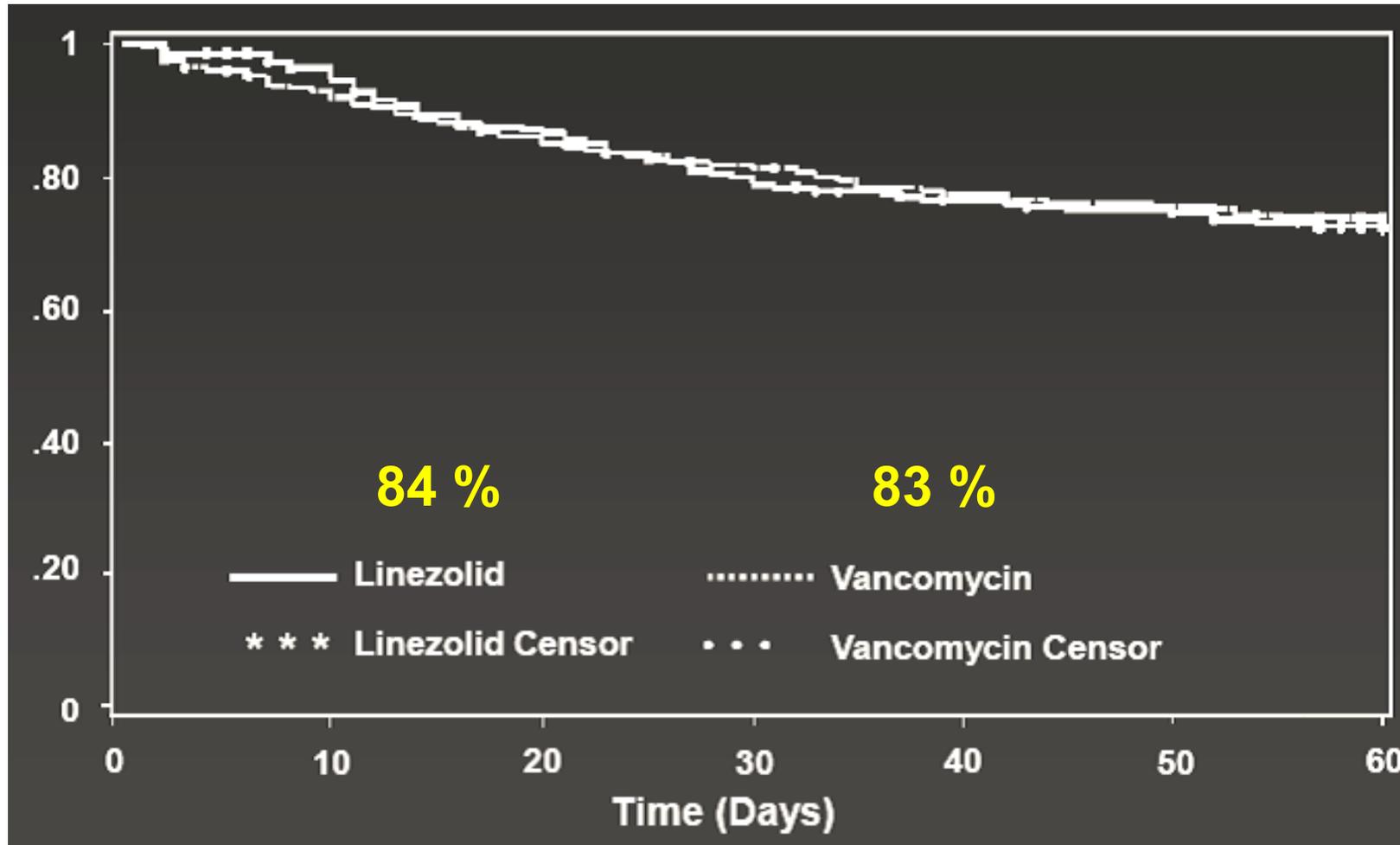
Erradicación Microbiológica



Kunkel M, et al. 48th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, October 2010

Estudio ZEPHYR

Curvas de Supervivencia

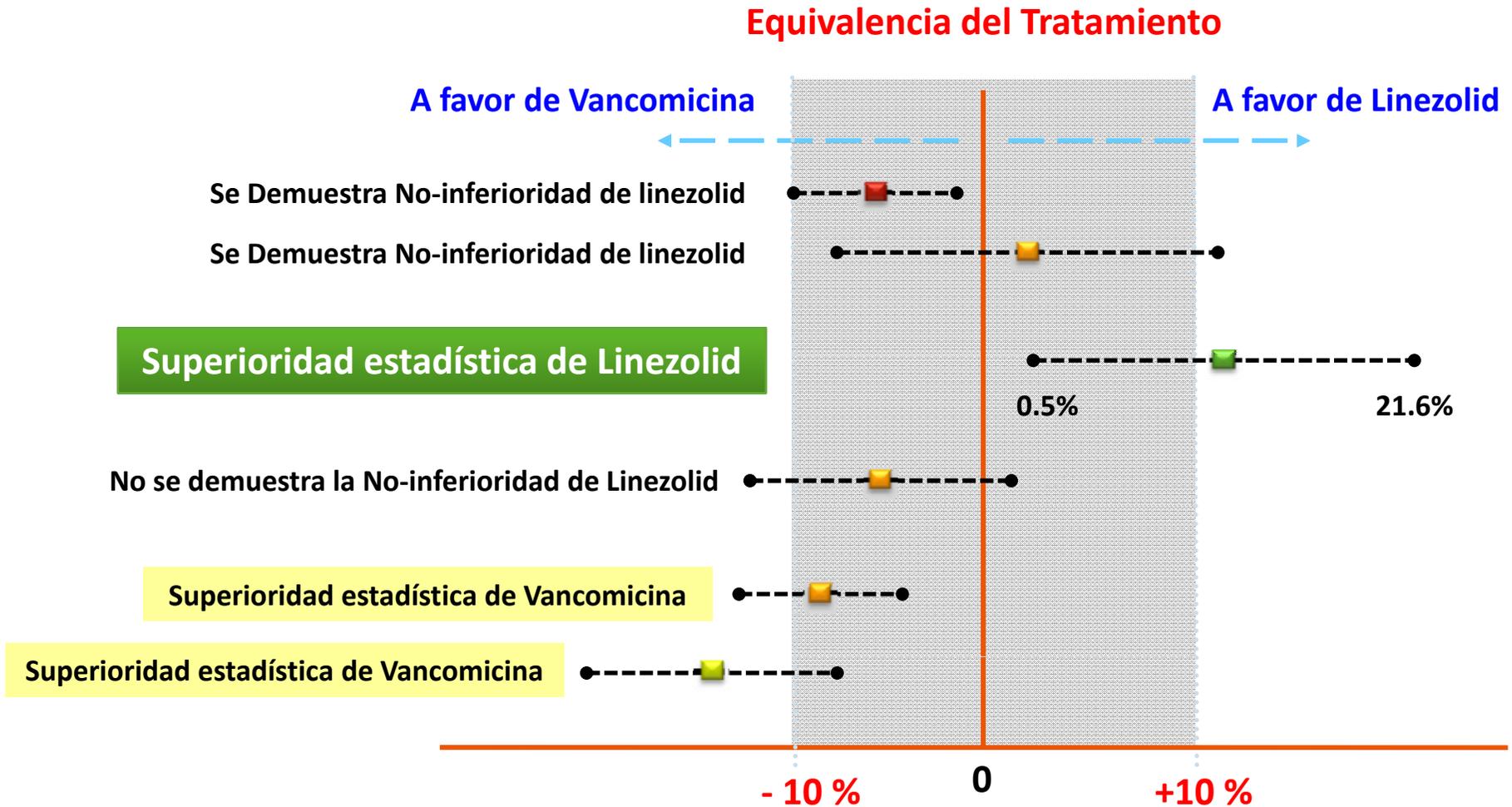


★ Población mITT

Kunkel M, et al. 48th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, October 2010

Superioridad Anidada

Posibilidades en función de los resultados



Delgado-Sánchez et al. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(19):736-45

Estudio ZEPHyR

Efectos Adversos (%)

	Linezolid (n = 597)	Vancomicina (n = 587)
Anemia	5'2	7'2
Fracaso Renal	3'8	7'2
P.C.R.	1'8	2'2
Trombopenia	1'3	2'2
Pancreatitis	0'8	0'2
Polineuropatía	0'3	0

★ Población ITT

Kunkel M, et al. 48th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, October 2010

Estudio ZEPHyR

Conclusiones:

- ★ **La Respuesta Clínica en la Población PP - FE con Linezolid fue significativamente mejor que con Vancomicina (*Objetivo Primario*).**
- ★ **Los Resultados Clínicos y Microbiológicos en las Poblaciones PP - FT y en la mITT - FE fueron similares.**
- ★ **En conjunto, Linezolid demostró un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de la NN por SARM probada.**

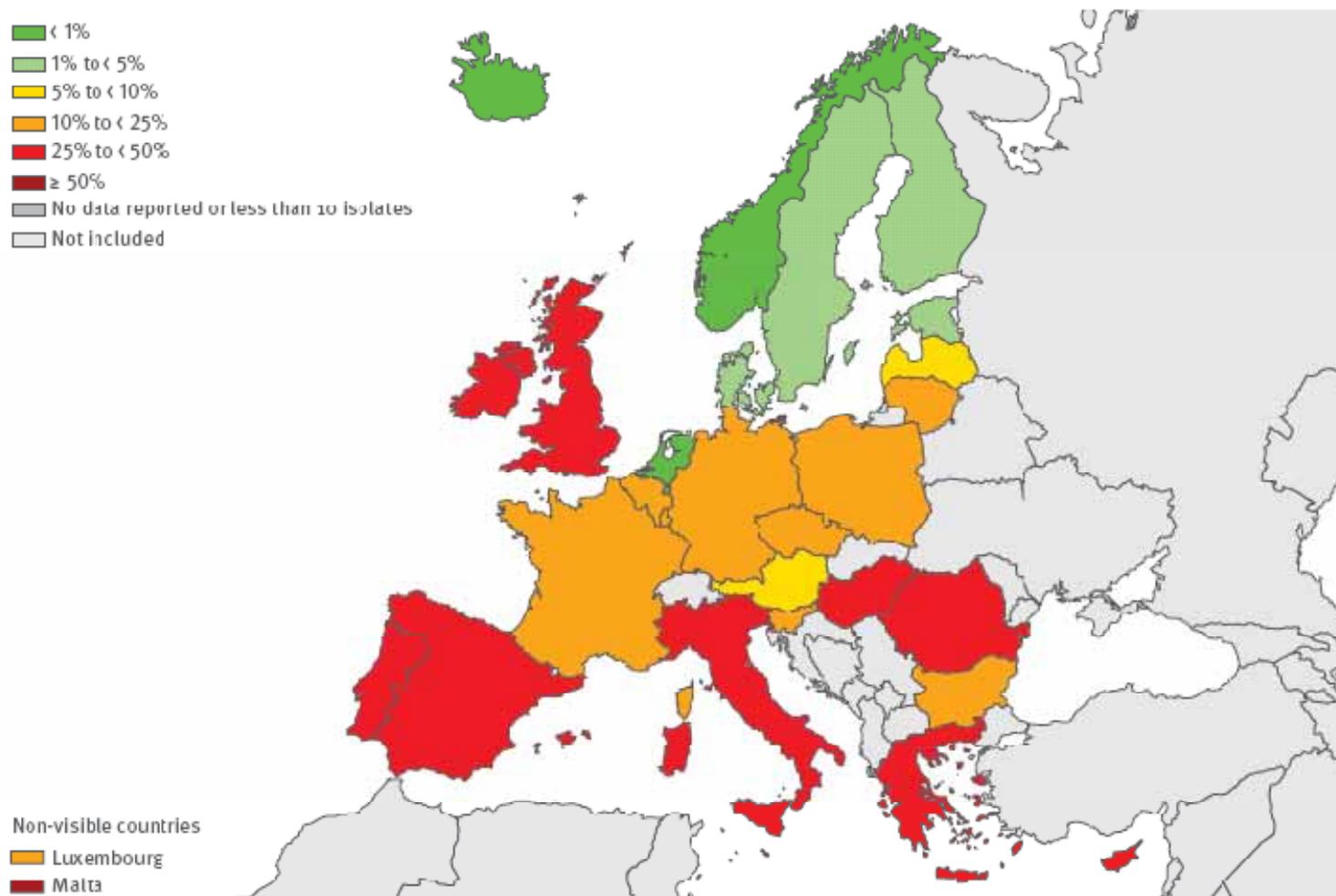
Kunkel M, et al. 48th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, October 2010

Neumonía por SARM: Guías Clínicas

Autor	Condicionantes (CMI Vancomicina)	1º Elección	Alternativa	
GTEI - GEIPC / 2007	$CMI \leq 0.5 \text{ mg/l}$	Vancomicina ó Linezolid	A-I	Vancomicina (perfusión continua) B-II
	$CMI \geq 1 \text{ mg/l}$	Linezolid	A-III	
Mensa / 2008		Linezolid	A-III	Vancomicina ($CMI \leq 1 \text{ mg/l}$)
Gould / 2009 (UK)		Vancomicina ó Linezolid	A-I	
Gould / 2011 (EU)	$CMI > 1 \text{ mg/l}$ Vancomicina previa F. Renal	Linezolid	NR	Vancomicina
IDSA / 2011	¿ ?	Vancomicina ó Linezolid	A-II	

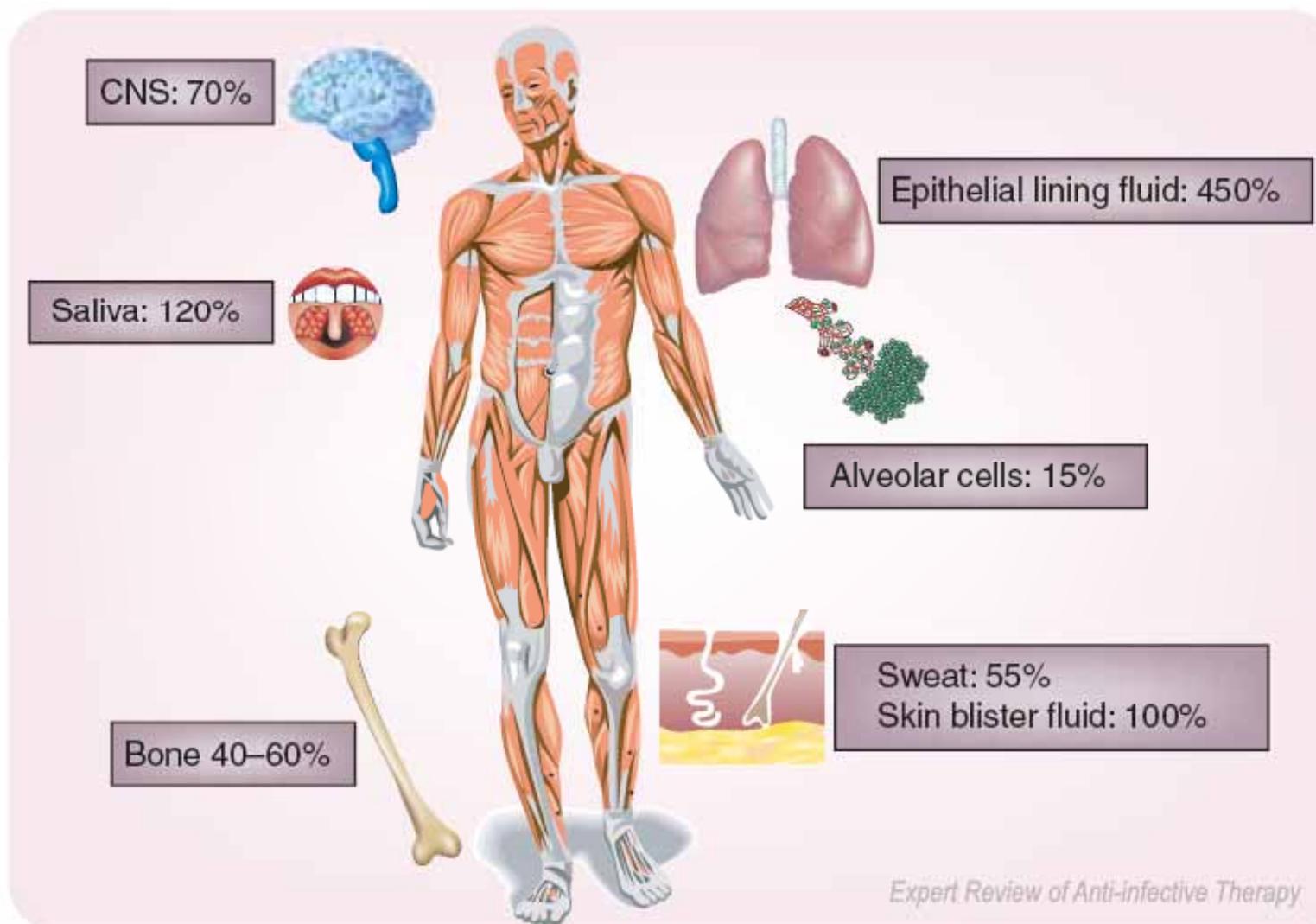
SARM en Europa

Año 2009



ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. www.ecdc.europa.eu

Linezolid: Penetración Tisular



Excelente distribución tanto en Voluntarios Sanos como en Pacientes Críticos y en Obesos.

Peppard et al. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2006; 4 (3): 357-366