



[Abril 2019]

Grupo de Trabajo IRAS

Revisor: Anabel Piqueras Arenas

Referencia del artículo

Randolph AG, Xu R, Novak T, Newhams MM, Bubeck Wardenburg J, Weiss SL, Sanders RC, Thomas NJ, Hall MW, Tarquinio KM, Cvijanovich N, Gedeit RG, Truemper EJ, Markovitz B, Hartman ME, Ackerman KG, Giuliano JS Jr, Shein SL, Moffitt KL; Pediatric Intensive Care Influenza Investigators from the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigator's Network.

Vancomycin monotherapy may be insufficient to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* coinfection in children with Influenza-related critical illness. Clin Infect Dis. 2019 Jan 18; 68 (3): 365-372. doi: 10.1093/cid/ciy495.

Pregunta y tipo de estudio

¿Es suficiente la monoterapia en el tratamiento de niños infección grave por *S. aureus* meticilin-resistente?

Multicéntrico, prospectivo, observacional, de cohortes, de 2008-2016

Resumen

El artículo se compone de dos apartados

- Características clínicas según tipo de infección:** se comparan las características clínicas y evolutivas de niños ingresados en UCIP por dificultad respiratoria e infección por virus Influenza. Se subdividen en pacientes con coinfección respiratoria por *S. aureus* meticilin resistente (MRSA) adquirido en la comunidad (n=30), coinfección bacteriana diferente a MRSA (n=61) y sin coinfección bacteriana (n=79). El diagnóstico de coinfección bacteriana se realizó por aislamiento del microorganismo en aspirado traqueal, broncoscopia, hemocultivo cultivo o líquido pleural. Ninguno tenía patología de base y todos recibieron tratamiento antibiótico en las primeras 24 horas del ingreso. Los pacientes con gripe y neumonía por MRSA estaban más graves que los no coinfectados por MRSA. También requirieron ECMO más frecuentemente (70% vs 9%), solían presentar leucopenia grave y la mortalidad fue muy superior (40% vs 4%). Los pacientes que fallecieron tenían un score más alto al ingreso de riesgo de mortalidad (PRISM III).
- Curso evolutivo según tratamiento:** de los 30 pacientes con gripe y neumonía por MRSA, 29 recibieron vancomicina y 1 paciente recibió clindamicina (en monoterapia y falleció). La

vancomicina se administró en monoterapia en 13 pacientes (9 fallecidos, 69%). En 16 casos la vancomicina se asoció de forma precoz a otro antibiótico con actividad frente a MRSA: vancomicina + clindamicina (11 casos, 1 fallecido), vancomicina + clindamicina + ceftarolina (3 casos, 0 fallecidos), vancomicina + clindamicina + linezolid (1 caso que falleció), vancomicina + ceftarolina (1 caso, 0 fallecidos). La CMI a vancomicina de las cepas aisladas evaluados era ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en un 56% de los 30 casos, 1–2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en un 13,3% y no se estudió en el 30% (no se especifica si fue diferente en el grupo de monoterapia o terapia combinada, aunque el número de no evaluados es alto). Las concentraciones valle iniciales de vancomicina (antes de la 4ª dosis) fueron < 10 mcg/mL en 21 casos de 28 casos en los que se midieron (78%) y no se relacionaron con la dosis inicial del fármaco. Las concentraciones de vancomicina eran similares en el grupo de fallecidos y de pacientes vivos. El score PRISM III no difería entre los pacientes con vancomicina en monoterapia o si se combinó con otros agentes. El grupo de pacientes con monoterapia con vancomicina tenía 5,5 veces mayor riesgo de muerte que aquellos que recibieron de forma precoz un segundo antimicrobiano con actividad frente a MRSA.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

En las UCIPs de Estados Unidos la vancomicina continúa siendo el tratamiento de elección en la neumonía con sospecha de MRSA (a pesar de reconocer que penetra menos en tejido pulmonar) mientras que el linezolid en monoterapia no se utiliza apenas en estos pacientes.

Las dosis de vancomicina que utilizan las diferentes unidades son muy variables (40-60 $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$) y no se relacionan con las concentraciones valle. Las concentraciones valle iniciales de vancomicina fueron infraterapéuticas en la mayoría de casos.

En pacientes con gripe y neumonía grave que requiere ingreso en UCIP los autores proponen asociar de entrada vancomicina con un segundo antibiótico con actividad frente a MRSA. La clindamicina sería una opción, según las resistencias locales. El segundo fármaco más utilizado fue la ceftarolina (4 casos) pero hay que tener presente que su aprobación en pediatría es reciente y en este estudio se recogen casos desde 2008. En la práctica, algunos centros, como el Boston Children's Hospital sí que lo utilizan en infecciones graves por MRSA. Además, la sinergia de betalactámicos y vancomicina frente a MRSA y las resistencias del microorganismo a clindamicina en nuestro medio hacen atractiva la ceftarolina como segundo fármaco a administrar en infecciones graves por MRSA. A pesar de ello, si nos basamos en este artículo, las cifras resultan insuficientes para hacer una recomendación formal.

Hay poco acuerdo entre los modelos animales y humanos en cuanto a sinergias y antagonismos de antibióticos frente a MRSA. Cuidado con los antagonismos!

Pros: estudio prospectivo multicéntrico

Contras: pocos pacientes, lo que hace que las pruebas estadísticas tengan menos valor en las diferencias entre los subgrupos.

Pregunta: ¿se debería administrar una dosis de carga de vancomicina para alcanzar concentraciones terapéuticas más rápidamente? Hay estudios a favor y en contra. En caso de no alcanzar concentraciones terapéuticas, ¿sería adecuado utilizar la perfusión continua de vancomicina?