



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Resistencia al linezolid: ¿una curiosidad de laboratorio o un problema clínico relevante?

Resistance to linezolid: A laboratory curiosity or an important clinical problem?

Miguel Sánchez-García* y María Ángeles de la Torre-Ramos

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Estafilococo coagulasa negativo (ECN), *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *Enterococcus* spp. son frecuentes causas de infección en hospitales de todo el mundo. Su presentación abarca un amplio espectro clínico, pudiendo causar infección en pacientes ingresados en casi cualquier tipo de planta de hospitalización y en áreas de cuidados intensivos¹⁻³. Además de la importancia epidemiológica de este grupo de microorganismos, su creciente resistencia antibiótica tiene como consecuencia que se reduzcan las opciones terapéuticas. A modo de ejemplo, la incidencia de la resistencia a la vancomicina en *Enterococcus faecium*, aunque infrecuente en España⁴, hace ya algunos años que alcanzó el 80% de las bacteriemias asociadas a catéter intravascular y las infecciones urinarias en Estados Unidos⁵. En España, por otra parte, la resistencia a la meticilina en ECN y *S. aureus* en cepas identificadas en unidades de cuidados intensivos (UCI) es de alrededor del 80 y del 30%, respectivamente². En el caso de SARM, un aspecto relevante añadido, de aparición relativamente reciente, es el aumento de la concentración mínima inhibitoria a vancomicina, que lleva asociado un aumento significativo de la mortalidad en cualquier tipo de infección causada por este microorganismo⁶.

Para completar este escenario de dificultades en el tratamiento empírico o dirigido de microorganismos cada vez más difíciles de tratar, en los últimos años se ha producido una gran reducción en el ritmo de aprobación de nuevos antimicrobianos⁷. Aunque mayor en anti gramnegativos, la progresiva limitación de recursos también afecta a las opciones disponibles para el tratamiento de cocos grampositivos multirresistentes. De hecho, hemos asistido en los últimos años a retrasos, descartes definitivos o limitación de las indicaciones de antibióticos como telavancina, oritavancina, dalbavancina y ceftobiprole. Además, en determinadas indicaciones, como la neumonía nosocomial por SARM o la infección de piel y partes blandas por *E. faecalis* resistente a la vancomicina, las opciones antibióticas son de por sí muy limitadas^{8,9}. Por último, son de sobra conocidas las consecuencias de la cobertura antimicrobiana inadecuada, sin actividad frente a microorganismos

multirresistentes, y el retraso del tratamiento que puede resultar en un aumento significativo de la mortalidad^{10,11}.

No es sorprendente, por tanto, que el linezolid sea justificadamente el antibiótico anti grampositivos multirresistentes más utilizado en las 167 UCI participantes en el programa de vigilancia ENVIN-HELICS en 2011². El elevado consumo de linezolid, no solamente en UCI en España, se debe principalmente a su actividad frente a microorganismo resistentes a la vancomicina, muy prevalente en *E. faecium* en Estados Unidos⁵ y en algunos países europeos³, y frente a la meticilina, presente en *S. aureus* y ECN en porcentajes elevados en muchos países³. El otro aspecto que contribuye al frecuente empleo del linezolid es seguramente su buen perfil de seguridad en ciclos inferiores a 2 semanas comparado con el de la vancomicina⁸. Estas circunstancias lo han convertido en la principal opción terapéutica frente a estas bacterias y, en consecuencia, predeciblemente, han aumentado el riesgo de aparición de cepas resistentes.

La resistencia al linezolid se ha detectado fundamentalmente en muestras clínicas de 2 grupos de pacientes bien diferentes¹: a) pacientes ambulatorios con infección recurrente por SARM, que reciben tratamiento por vía oral muy prolongados, de meses y hasta años de duración^{12,13}, y b) pacientes hospitalizados de larga estancia¹⁴, que han sufrido múltiples complicaciones médicas y/o quirúrgicas¹⁵, tienen enfermedades crónicas y/o inmunodepresión¹⁶, y han necesitado ingreso en cuidados intensivos y/o un número variable de ciclos de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, casi siempre con linezolid¹⁷.

En el presente número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Lozano y sus colaboradores¹⁸ describen con gran detalle la aparición de resistencia al linezolid en cepas resistentes a la meticilina de *Staphylococcus epidermidis* (SE-LM) y *S. haemolyticus* (SH-LM) coincidiendo con un alto consumo del antibiótico en varias plantas de hospitalización y de hasta casi 13 DDD/100 estancias-día en la UCI de su centro. Los autores confirman los hallazgos de publicaciones similares que describen la aparición de resistencia al linezolid en *E. faecium*¹⁹, *E. faecalis*^{14,20}, *S. aureus*¹⁷ y otros ECN²¹ en pacientes hospitalizados complejos y asociado a un elevado consumo¹⁴. De hecho, la estancia hospitalaria media en el momento del primer cultivo positivo era superior a 30 días en la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguel.sanchez@salud.madrid.org (M. Sánchez-García).

serie de Lozano y el 70% de los casos se encontraban en la UCI y habían recibido linezolid durante alrededor de 2 semanas y hasta 46 días.

El estudio microbiológico molecular de los 25 aislados de 20 pacientes identificados por los autores a lo largo de 27 meses también muestra un común mecanismo de resistencia, que coincide con el más frecuentemente identificado tanto en *S. aureus*, como ECN y *Enterococcus* spp. Se trata de la mutación G2576T en el gen ARNr 23S, que modifica la diana ribosómica del linezolid. Fue el estudio del mecanismo de acción del linezolid el que reveló en 1999 que esta mutación en *Halobacterium halobium* es la que confiere resistencia al linezolid²². En ese mismo año 1999 se comunicaron los primeros casos esporádicos de *E. faecium*²³ resistente al linezolid en Estados Unidos en muestras diagnósticas procedentes del programa de uso compasivo, antes incluso de la comercialización del antibiótico en el año 2000. Poco después, en 2001 se publicaron los primeros casos clínicos de *E. faecium*^{16,24} y *S. aureus*²⁵ resistentes, asociados muchas veces, aunque no siempre, a la administración prolongada del antibiótico de hasta 4 semanas.

Existen muchos ejemplos de situaciones en las que una gran presión antibiótica por uso frecuente o prolongado favorece la inducción o selección de microorganismos resistentes. En el caso del linezolid, existen datos tanto *in vitro*^{26,27} como *in vivo*¹² de que la aparición de la mutación G2576T parece ser inducida directamente por la presencia y el consumo de linezolid^{14,28}, y de que, como para confirmar este efecto, las cepas resistentes recuperan la sensibilidad al linezolid en ausencia del antibiótico²⁹. Por este motivo, la reducción del uso de linezolid parece una medida obligatoria cuando se detecta la aparición de cepas resistentes^{17,18}. Sin embargo, cuando el mecanismo de resistencia se debe a la existencia del gen *cfr* situado en un plásmido y que codifica una metiltransferasa que induce cambios postranscripcionales en la diana del antibiótico, esta relación causa-efecto es menos evidente. Es cierto, que la presencia del gen *cfr*, que también confiere resistencia a fenicoles, pleuromutilinas, lincosaminas y estreptogramina A, proporciona una «ventaja de supervivencia», pero su aparición no parece inducirse directamente por linezolid. Se ha especulado con factores como la resistencia cruzada con antimicrobianos que también actúan sobre el ribosoma bacteriano, la transmisión horizontal del gen *cfr*³⁰ y con la posibilidad de que cepas resistentes al linezolid portadoras de un plásmido con el gen *cfr* se introduzcan en el medio hospitalario procedentes de la agricultura o de la ganadería^{31,32} y causen infección o transfieran el gen a otras especies de microorganismos hospitalarios. En este caso, la aparición de cepas resistentes no solamente dependería de la dimensión del uso de linezolid, sino también de la «casualidad» de la presencia de microorganismos portadores del gen *cfr*. De hecho, la incidencia de la resistencia al linezolid, aunque la cantidad de publicaciones que comunican su aparición ha aumentado en los últimos años, no parece seguir un ritmo de diseminación similar al de otras resistencias bacterianas y se mantiene establemente baja en estudios multicéntricos internacionales recientes³³. Otra posible explicación de la mantenida baja incidencia podría ser la redundancia del gen 23S rRNA.

Lozano et al.¹⁸ demuestran que existe transmisión de la cepa de SE-LM entre pacientes no solo de su hospital, sino con pacientes de otro centro de la ciudad. Esta capacidad «viajera» de determinadas cepas y de genes de resistencia se ha observado no solamente entre centros y ciudades alejados, sino hacia otros países y continentes y en diferentes microorganismos, como *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae*. Las potenciales consecuencias de la introducción y diseminación de una cepa resistente en un centro hospitalario han llevado a no admitir o a colocar en cuarentena a pacientes con antecedentes de viajes recientes con hospitalización en determinadas regiones del mundo.

El trabajo de Lozano et al. es meritorio por su detalle y por llamar la atención sobre un serio problema, que, como ya se ha comentado,

tiene implicaciones más allá de ser solamente un hallazgo del laboratorio de microbiología y que muy probablemente ya existe también en otros centros hospitalarios. Además, los autores describen la existencia simultánea de otras mutaciones que contribuyen a la resistencia de la cepa de SE-LM al linezolid. Se trata de cambios aminoácidos en las proteínas ribosomales L3 y L4, algunos de los cuales ya habían sido comunicados, pero otros son primicia de Lozano et al.

Por lo tanto, parece evidente que son necesarias iniciativas que contribuyan a conservar las escasas alternativas disponibles para el tratamiento de las infecciones por cocos grampositivos multirresistentes. Sirva como ejemplo el caso del linezolid en su innegable protagonismo como opción más eficaz frente a la infección respiratoria grave por SARM⁸. El objetivo y el reto de las medidas para el uso adecuado de antibióticos frente a MDR en general y frente a infección causada por grampositivos en particular no es únicamente la reducción del uso de antimicrobianos, sino evitar la cobertura insuficiente en pacientes con factores de riesgo. En este sentido, es de suma importancia el estudio y la aplicación en la práctica clínica de los factores de riesgo específicos de cada escenario de infección a las decisiones del tratamiento antimicrobiano empírico. También es necesario aplicar los conocimientos sobre ciclos de tratamiento de corta duración en infección documentada o su interrupción o desescalamiento precoces cuando no se confirman las sospechas de resistencia o infección. Finalmente, una herramienta prometedora es la utilización de pruebas microbiológicas rápidas que permitan el desescalamiento o la retirada precoz del tratamiento antibiótico empírico y así reducir la presión antibiótica innecesaria.

Bibliografía

1. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España, 2011 (EPINE). Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene [2012 (22):37–42] Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/Descargas/EPINE%202011%20ESPAÑA%20Resumen.pdf> [consultado 31 Ene 2013].
2. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI), 2001–2009. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/> [consultado 31 Ene 2013].
3. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302:2323–9.
4. Cercenado E. Enterococcus: phenotype and genotype resistance and epidemiology in Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29 Supl 5:59–65.
5. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:996–1011.
6. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2012;54:755–71.
7. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. Clin Infect Dis. 2011;52 Suppl 5:S397–428.
8. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. Clin Infect Dis. 2012;54:621–9.
9. Arias CA, Mendes RE, Stilwell MG, Jones RN, Murray BE. Unmet needs and prospects for oritavancin in the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. Clin Infect Dis. 2012;54 Suppl 3:S233–8.
10. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med. 1996;22:387–94.
11. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34:1589–96.
12. Roberts SM, Freeman AF, Harrington SM, Holland SM, Murray PR, Zelazny AM. Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in two pediatric patients receiving low-dose linezolid therapy. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:562–4.
13. Endimiani A, Blackford M, Dasenbrook EC, Reed MD, Bajaksouszian S, Hujer AM, et al. Emergence of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* after prolonged treatment of cystic fibrosis patients in Cleveland, Ohio. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:1684–92.

14. Kainer MA, Devasia RA, Jones TF, Simmons BP, Melton K, Chow S, et al. Response to emerging infection leading to outbreak of linezolid-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1024–30.
15. Johnson AP, Tysall L, Stockdale MV, Woodford N, Kaufmann ME, Warner M, et al. Emerging linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from two Austrian patients in the same intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:751–4.
16. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet.* 2001;357:1179.
17. Sánchez García M, de la Torre MA, Morales G, Pelaez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA.* 2010;303:2260–4.
18. Lozano C, Aspiroz C, Gomez-Sanz E, Tirado G, Fortuno B, Zarazaga M, et al. Caracterización de cepas de *Staphylococcus epidermidis* y *S. haemolyticus* resistentes a metilicina y linezolid en un hospital español. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:136–41.
19. Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med.* 2002;346:867–9.
20. Gomez-Gil R, Romero-Gomez MP, Garcia-Arias A, Ubeda MG, Busselo MS, Cisterna R, et al. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65:175–9.
21. Ruiz E, Iuliana MC, Diaz P, Socias A, Garau M, Ayestaran JI, et al. Nosocomial spread of linezolid-resistant *Staphylococcus hominis* in two hospitals in Majorca. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:339–44.
22. Kloss P, Xiong L, Shinabarger DL, Mankin AS. Resistance mutations in 23 S rRNA identify the site of action of the protein synthesis inhibitor linezolid in the ribosomal peptidyl transferase center. *J Mol Biol.* 1999;294:93–101.
23. Zurenko G, Todd WM, Hafkin B, Myers B, Kauffman C, Bock J. Development of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in two compassionate use program patients treated with linezolid. Program and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canadá, 1999. Abstract 848. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 848, 118. 1999.
24. Jones RN, della-Latta P, Lee LV, Biedenbach DJ. Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;42:137–9.
25. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2001;358:207–8.
26. Meka VG, Gold HS, Cooke A, Venkataraman L, Eliopoulos GM, Moellering Jr RC, et al. Reversion to susceptibility in a linezolid-resistant clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:818–20.
27. Besier S, Ludwig A, Zander J, Brade V, Wichelhaus TA. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: gene dosage effect, stability, fitness costs, and cross-resistances. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1570–2.
28. Scheetz MH, Knechtel SA, Malczynski M, Postelnick MJ, Qi C. Increasing incidence of linezolid-intermediate or -resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains parallels increasing linezolid consumption. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2256–9.
29. Saager B, Rohde H, Timmerbeil BS, Franke G, Pothmann W, Dahlke J, et al. Molecular characterisation of linezolid resistance in two vancomycin-resistant (VanB) *Enterococcus faecium* isolates using Pyrosequencing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:873–8.
30. Diaz L, Kiratisin P, Mendes RE, Panesso D, Singh KV, Arias CA. Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to cfr in a human clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:3917–22.
31. Del Campo R, Ruiz-Garbajosa P, Sanchez-Moreno MP, Baquero F, Torres C, Canton R, et al. Antimicrobial resistance in recent fecal enterococci from healthy volunteers and food handlers in Spain: genes and phenotypes. *Microb Drug Resist.* 2003;9:47–60.
32. Vanderhaeghen W, Vandendriessche S, Crombe F, Nemeghaire S, Dispas M, Denis O, et al. Characterization of methicillin-resistant non-*Staphylococcus aureus* staphylococci carriage isolates from different bovine populations. *J Antimicrob Chemother.* 2012.
33. Flamm RK, Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Sader HS, Jones RN. ZAAPS Program results for 2010: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from 75 medical centres in 24 countries. *J Chemother.* 2012;24:328–37.