

que lo confirmen)⁷. Además, otra ventaja demostrada en este caso en particular —y hasta ahora no estudiada— es la posibilidad de administración domiciliar del antibiótico, lo que disminuiría sensiblemente las posibilidades de transmisión de la bacteria.

En conclusión, el uso domiciliario de ceftazidima/avibactam en los casos seleccionados disminuiría drásticamente los costes derivados del ingreso, así como las complicaciones relacionadas con la estancia hospitalaria, no supondría mermas en el tratamiento indicado para el paciente y facilitaría el control en la transmisión intrahospitalaria, por lo que consideramos que debería plantearse su uso domiciliario en las circunstancias adecuadas.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Highlights of prescribing information for Avycaz (ceftazidime and avibactam). [consultado Feb 2015] Disponible en: http://www.allergan.com/assets/pdf/avycaz_pi
2. European Medicines Agency (Internet). Committee for Medicinal Products for Human Use. [consultado 28 Abr 2016] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002518.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
3. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquire infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med*. 2010;362:1804–13.
4. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: Two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents

for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J of Antimicrob Agents*. 2015;46:266–71.

5. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): A randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* June. 2016;16:661–73.
6. Toussaint KA, Gallagher JC. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: From then to now. *Ann of Pharmacother*. 2015;40:86–9.
7. Mirón-Rubio M, González-Ramallo V, Estrada-Cuxart O, Sanroma-Mendizábal P, Segado-Soriano A, Mujal-Martínez A, et al. Intravenous antimicrobial therapy in the hospital-at-home setting: Data from the Spanish Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Registry. *Future Microbiol*. 2016;11:375–90.

Elisa Torres-del-Pliego^{a,*}, Elena Delgado-Mejía^a, Leire Gil-Alonso^a y Leonor del Mar-Periáñez-Párraga^b

^a Unidad de Hospitalización a Domicilio, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elisatorresdelpliego@gmail.com (E. Torres-del-Pliego).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.08.002>
0213-005X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Actividad comparativa de tedizolid frente a *Staphylococcus coagulasa* negativos resistentes a linezolid y *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina



Comparative activity of tedizolid against clinical isolates of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Tedizolid fosfato es un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas que ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos, causadas por cocos gram-positivos¹. Este fármaco, de segunda generación, tiene mayor actividad *in vitro* que su análogo linezolid^{2–4}. Aunque los puntos de corte para la sensibilidad a tedizolid frente a *Staphylococcus* han sido establecidos recientemente⁵, su actividad frente a aislados resistentes a linezolid (RL) no ha sido bien estudiada. Nuestro objetivo es la evaluación *in vitro* de la sensibilidad a tedizolid de *Staphylococcus coagulasa*-negativos resistentes a meticilina y a linezolid (SCN-RL) y *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM). Como objetivo secundario hemos comparado la sensibilidad de nuestros aislados a otros antibióticos utilizados como alternativa en las infecciones por SARM.

Se estudió la sensibilidad *in vitro* a tedizolid en 22 SCN-RL y 33 SARM aislados en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada a partir de 2007. Nueve de los SCN-RL fueron recuperados de un trabajo previo realizado por Sorlozano et al.⁶. La identificación fue realizada mediante MALDI-TOF (Bruker Daltonics®, Alemania) y a todos se les estudió la concentración mínima inhibitoria (CMI) frente a tedizolid, linezolid, vancomicina, ceftarolina y daptomicina mediante el método de difusión con tira de gradiente (Liofilchem®, Italia). Adicionalmente, se estudió la CMI frente a eritromicina, clindamicina, cloranfenicol y

estreptogramina A en todos los aislados RL, y se evaluaron los diferentes perfiles de resistencia relacionados con diferentes mecanismos de resistencia a linezolid⁷: mutaciones puntuales en el dominio V del ARN ribosómico 23S (gen *rrn*), presencia del gen *cfr* o mutaciones en los genes que codifican las proteínas L3 y L4 de la subunidad ribosómica 50S. Todos los aislados fueron sembrados en agar de Mueller-Hinton con un inóculo 0,5 de McFarland, incubando 24 h a 37 °C. La resistencia a meticilina se comprobó utilizando cefoxitina de 5 µg. La interpretación de la CMI a los diferentes antibióticos se realizó según las recomendaciones EUCAST (v 6.0). Todos los aislados redundantes con un periodo menor a 5 días para un mismo paciente fueron excluidos. Asimismo, se realizó un estudio de clonalidad mediante electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE)⁶, en los aislados que presentaron indicios de brote epidemiológico: aislados que estuvieron agrupados en tiempo y espacio⁸.

Se analizaron 55 aislados de 30 varones (54,5%) y 25 mujeres (45,5%), de diferentes localizaciones; 29 muestras de hemocultivos (13 *S. aureus*, 7 *S. epidermidis* y 9 *S. hominis*), 15 muestras respiratorias (15 *S. aureus*) y 11 muestras procedentes de exudados (5 *S. aureus* y 6 *S. epidermidis*).

La relación epidemiológica de los pacientes infectados por SCN-LR fue la siguiente: 9 de los pacientes infectados por *S. hominis* entre 2007 y 2008 estuvieron ingresados en la unidad de cuidados intensivos (n=8) y urgencias (n=1). El resto de pacientes infectados por SCN-LR (*S. epidermidis*, n=13), estuvieron ingresados en diferentes servicios entre 2009 y 2015: cirugía general (n=2, 2009–2013), medicina interna (n=3, 2010–2015), digestivo (n=1, 2009), vascular (n=2, 2009–2014), nefrología (n=3, 2011–2015), anestesia (n=1, 2010) y urgencias (n=1, 2013). El estudio de clonalidad para los aislados de *S. hominis* que presentaron indicios de brote epidemiológico confirmó la presencia de 2 clones diferentes: clon A (n=8) y clon B (n=1)⁶, el resto de aislados no presentaron indicios de brote epidemiológico.

Tabla 1

Resumen de la actividad *in vitro* de diferentes antibióticos en 22 aislados de SCN-RL y 33 SARM

	CMI (mg/l)			Porcentaje de resistencia ^a
Antibióticos	Rango	50%	90%	
SCN-RL (22)				
Linezolid	8 a > 256	48	> 256	100
Tedizolid	1-8	4	8	100
Vancomicina	0,5-2	1	1,5	0
Ceftarolina	0,125-0,75	0,5	0,75	0
Daptomicina	0,19-0,38	0,19	0,38	0
SARM (33)				
Linezolid	1-3	2	2	0
Tedizolid	0,25-0,5	0,38	0,5	0
Vancomicina	0,38-1	0,5	1	0
Ceftarolina	0,25-1	1	1	0
Daptomicina	0,125-1,5	0,38	0,5	0

CMI: concentración mínima inhibitoria; SARM: *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina; SCN-RL: *Staphylococcus coagulasa*-negativos resistentes a meticilina y a linezolid.

^a Según los puntos de corte establecidos por EUCAST (v 6.0).

Todos los aislados fueron resistentes a meticilina. El perfil de sensibilidad para los aislados se presenta en la [tabla 1](#). Tedizolid demostró tener mayor actividad *in vitro* en comparación con linezolid. La CMI₉₀ para tedizolid frente a SCN-RL y SARM fue menor (8 y 0,5 mg/l) en comparación a la observada para linezolid (> 256 mg/l y 2 mg/l). Asimismo, se estimaron intervalos para la CMI de tedizolid frente a SCN-RL y SARM de 1 a 8 mg/l y de 0,25 a 0,5 mg/l, respectivamente, en comparación con linezolid (CMI de 8 a > 256 mg/l para SCN-RL y de 1 a 3 mg/l para SARM). Encontramos resistencia a tedizolid en todos los SCN-RL (CMI > 0,5 mg/l, punto de corte de EUCAST para considerarlos resistentes). Asimismo 4 de los SARM tuvieron una CMI a tedizolid de 0,5 mg/l. No se encontró resistencia a vancomicina, ceftarolina o daptomicina en ninguno de los aislados que hemos estudiado.

Los fenotipos de resistencia de los SCN-RL fueron compatibles con la presencia de una única cepa portadora del gen *cfr* (resistencia cruzada a linezolid, los fenicoles, las lincosamidas y a la estreptogramina A, así como sensibilidad a los macrólidos), con una CMI a linezolid mayor de 256 mg/l y a tedizolid de 3 mg/l. Asimismo, encontramos otra cepa compatible con la presencia de mutaciones en el dominio V del ARN ribosómico 23S (resistencia a linezolid y sensibilidad a los fenicoles, lincosamidas, estreptogramina A y a macrólidos), con una CMI para linezolid y tedizolid de 32 y 6 mg/l, respectivamente. El resto de aislados presentaron fenotipos compatibles con la coexistencia de varios mecanismos de resistencia.

Tedizolid se presenta como un fármaco con una elevada potencia, y en consonancia con otras series, presentamos datos que muestran una CMI₉₀ 4 a 16 veces inferior en comparación con linezolid⁹. Aunque nuestros resultados sugieren una mayor actividad *in vitro* de este antibiótico, como en otros estudios realizados en *Staphylococcus* RL^{10,11}, la CMI de tedizolid se presenta con frecuencia superior al punto de corte establecido por EUCAST. En nuestro estudio, la CMI₅₀ y CMI₉₀ frente a SCN-RL fue de 4 y 8 mg/l, respectivamente, y todos fueron resistentes.

Aunque existen estudios que demuestran una mayor sensibilidad a tedizolid en aislados RL que son portadores del gen *cfr*¹², no hemos podido demostrar este hecho. Sin embargo, presentamos resultados que demuestran una elevada resistencia a tedizolid en aislados que con frecuencia presentan perfiles fenotípicos de

resistencia compatibles con la presencia de varios mecanismos de resistencia a linezolid. A la luz de estos hechos, ha sido recientemente descrita la existencia de un nuevo plásmido (*oprA*) que confiere resistencia a linezolid y a los fenicoles¹³. Por lo tanto, se hace necesaria la presencia de nuevos estudios que aporten datos definitivos sobre la eficacia de tedizolid en aislados RL, que con frecuencia poseen varios mecanismos de resistencia a este fármaco.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.eimc.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.08.004).

Bibliografía

- European Medicines Agency. Authorisation details. [consultado 5 Ene 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002846/human_med_001856.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Kanafani ZA, Corey GR. Tedizolid (TR-701): A new oxazolidinone with enhanced potency. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21:515-22.
- Thomson KS, Goering RV. Activity of tedizolid (TR-700) against well-characterized methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains of diverse epidemiological origins. 2013;57:2892-5.
- Zhanell GG, Love R, Adam H, Golden A, Zelenitsky S, Schweizer F, et al. Tedizolid: A novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs*. 2015;75:253-70.
- European committee on antimicrobial susceptibility testing. [consultado 10 Ene 2016]. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints
- Sorlozano A, Gutierrez J, Martinez T, Yuste ME, Perez-Lopez JA, Vindel A, et al. Detection of new mutations conferring resistance to linezolid in glycopeptide-intermediate susceptibility *Staphylococcus hominis* subspecies *hominis* circulating in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:73-80.
- Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Phenotypic detection of resistance mechanisms in gram-positive bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:325-32.
- Pujol M, Limón E. General epidemiology of nosocomial infections. Surveillance systems and programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:108-13 [Article in Spanish].
- Locke JB, Zurenko GE, Shaw KJ, Bartizal K. Tedizolid for the management of human infections: In vitro characteristics. *Clin Infect Dis*. 2014;58: S35-42.
- Rodríguez-Avil I, Culebras E, Betriu C, Morales G, Pena I, Picazo JJ. In vitro activity of tedizolid (TR-700) against linezolid-resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:167-9.
- Shaw KJ, Poppe S, Schaadt R, Brown-Driver V, Finn J, Pillar CM, et al. In vitro activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52: 4442-7.
- Rybak JM, Roberts K. Tedizolid phosphate: A next-generation oxazolidinone. *Infect Dis Ther*. 2015;4:1-14.
- Shore AC, Lazaris A, Kinnevey PM, Brennan OM, Brennan GI, Connell BO, et al. First report of *cfr*-encoding plasmids in the pandemic sequence type (ST) 22 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* staphylococcal cassette chromosome *mec* type-iv clone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60: 3007-15.

Santiago Pérez-Parra*, Alejandro Peña-Monje, Juan Luis Recio y Federico García-García

Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Centro San Cecilio-PTS, Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santperez85@gmail.com (S. Pérez-Parra).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.08.004>

0213-005X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.