

Carta al Director

M^a José Zamora-López
Patricia Álvarez-García
Jesús Martínez-López
M^a Ángeles Pallarés-
González
Marta García-Campello

Staphylococcus epidermidis resistente a linezolid en paciente con prótesis articular

Servicio de Microbiología. Hospital de Pontevedra.

Sr. Editor: el aumento progresivo en los últimos años de los *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN), y especialmente de *Staphylococcus epidermidis* en infecciones de origen nosocomial, asociado a diferentes grados de inmunosupresión o a la presencia de dispositivos intravasculares y materiales protésicos¹, es objeto de especial preocupación.

El tratamiento de estas infecciones es complicado debido a la pérdida de sensibilidad de los patógenos habituales a β -lactámicos, macrólidos, aminoglucósidos, glucopéptidos y quinolonas. Linezolid supone una alternativa terapéutica en las infecciones de prótesis articulares (IPAs) producidas por *S. epidermidis* resistentes a metilina (SERM)² y por su buena biodisponibilidad oral, una ventaja en el tratamiento secuencial ambulatorio requerido en el manejo de este tipo de pacientes³.

En el presente manuscrito, se describe un caso clínico donde se aísla un SERM resistente a linezolid en un paciente portador de prótesis de cadera, y se realiza una revisión de la literatura científica.

Mujer de 80 años de edad, portadora de una prótesis de cadera izquierda desde el año 2002, y que nueve años más tarde, presenta coxalgia derecha y es diagnosticada clínica y radiológicamente de coxartrosis, la cual no mejora con tratamiento conservador. Es intervenida de nuevo quirúrgicamente y se implanta una prótesis total de cadera. La evolución clínica, analítica y radiológica es satisfactoria siendo dada de alta con tratamiento rehabilitador. Seis meses más tarde, la paciente presenta IPA y/o aflojamiento aséptico y se programa una nueva intervención para recambio de prótesis. Se recogieron muestras intraoperatorias de fémur y acetábulo que se enviaron al Departamento de Microbiología, donde fueron procesadas de acuerdo con los procedimientos estándar. Tras

la toma de muestras, se inició tratamiento antibiótico con daptomicina (CMI <0,5 mg/L) hasta negativización de los cultivos. Los controles clínicos, bioquímicos y radiológicos fueron satisfactorios, por lo que el paciente fue dado de alta e inició tratamiento rehabilitador. Tras 6 meses de evolución, no se mostraron signos de infección.

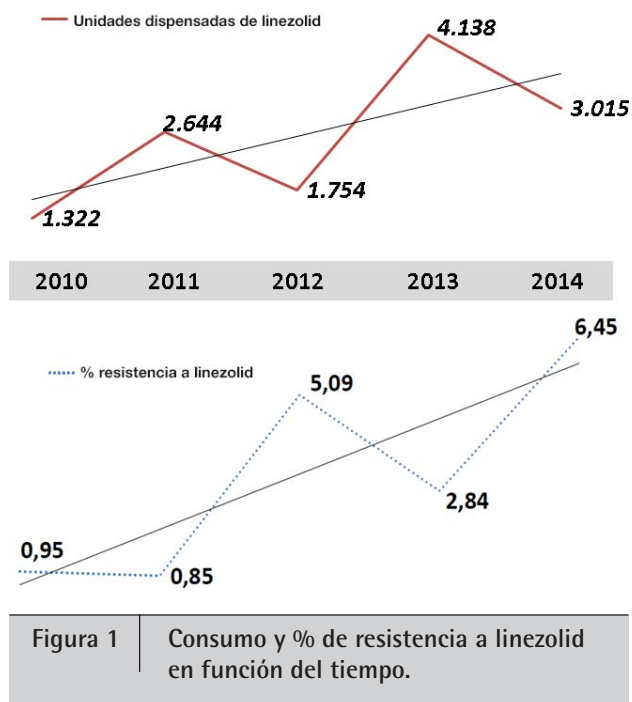
El microorganismo se aisló en dos de las tres muestras intraoperatorias enviadas y reveló por los criterios de Atkins, una probable infección por *S. epidermidis*. El aislado fue resistente a oxacilina (CMI >2 mg/L) y presentó una CMI a vancomicina, teicoplanina y linezolid de 2, 3 y >32 mg/L, respectivamente. El aislado clínico fue remitido al Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III, Madrid) donde se confirmó la presencia de la mutación G2576T en el gen 23S ARNr (rrn) del dominio V como mecanismo responsable de la resistencia a LZD, fuertemente asociada al consumo de LZD⁴. El análisis descartó la presencia del gen *cfr*.

S. epidermidis forma parte de la microbiota normal de la piel humana y membranas mucosas superficiales⁵. Sin embargo, también se ha convertido en el patógeno más importante en las infecciones relacionadas con materiales de cuerpos extraños, como en prótesis articulares y válvulas cardíacas^{1,2}. Junto a otros SCN es responsable del 47% de IPAs y causa demostrada de infección postoperatoria temprana¹.

El aislamiento de SERM en nuestro entorno se muestra invariable con respecto a años anteriores, un 84% en el año 2013, y sin cambios significativos en la resistencia a diferentes antimicrobianos de acuerdo a los criterios de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) o EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

De entre las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America para las infecciones de SERM en materiales protésicos, vancomicina, daptomicina o linezolid en monoterapia o asociados a otros antibióticos como rifampicina o quinolonas, linezolid supone una alternativa terapéutica altamente activa frente a los biofilms de estafilococos con la posibilidad

Correspondencia:
M^a José Zamora-López
Hospital de Pontevedra. Servicio de Microbiología.
C/Benito Corbal 42 5^oB - Pontevedra 36001 (Pontevedra) España
Tfno: 627 52 61 74
E-mail: mjzamoralo@hotmail.com



de administración por vía parenteral y oral. Sin embargo la aparición de resistencias en tratamientos prolongados podría ser una limitación a este enfoque terapéutico. La resistencia de *S. epidermidis* a linezolid en nuestro centro ha experimentado un progresivo aumento durante los últimos años (figura 1), de forma análoga a la evolución observada para esta especie en otros estudios internacionales⁵⁻⁷ que por otro lado es paralela al creciente uso de linezolid en EEUU y Europa⁷. Como se observa en la figura 1, en nuestro centro las unidades de linezolid dispensadas en el periodo analizado triplican a las dispensadas en el año 2010.

El aislamiento de cepas de SERM resistentes a linezolid ocurrió en pacientes hospitalizados de larga estancia con múltiples complicaciones médicas y/o quirúrgicas. El 97,87% de los casos fueron de origen nosocomial, siendo el 40,43% y 14,89% de los casos aislados en Anestesia y Reanimación y Unidad de Cuidados Intensivos, respectivamente.

El tratamiento prolongado de los pacientes con linezolid favorece la aparición de mutaciones en la subunidad 23S ribosomal de diferentes especies de estafilococos⁶. Aunque este caso no aplica directamente a nuestro paciente, el aumento del consumo de linezolid en nuestro centro sería responsable de la aparición de cepas de SERM resistentes a linezolid y su diseminación y transmisión a través de los cuidados sanitarios causa probable de infección nosocomial.

Linezolid en monoterapia o en combinación con otros antibióticos como rifampicina es una alternativa de segunda línea en el tratamiento de IPAs, especialmente en pacientes crónicos con SERM². El tratamiento intravenoso puede prolongarse hasta 4 semanas, pero en muchos casos, se requiere tratamiento ambulatorio, que puede ampliarse hasta 6 meses,

siendo necesario el seguimiento y control de los efectos secundarios.

Concluyendo, la vigilancia y conocimiento de la prevalencia de *Staphylococcus spp* resistentes a linezolid en nuestro entorno es esencial para un tratamiento empírico y específico; y el uso indiscriminado de linezolid podría llevar a una situación similar de resistencia a meticilina por *Staphylococcus aureus*⁵.

En el caso descrito, la aparición de resistencia a linezolid se produce en un paciente sin tratamiento previo con este antibiótico, siendo la explicación probable una transmisión horizontal de microorganismos resistentes o de mecanismos de resistencia, así como la influencia de la exposición a los antimicrobianos, debido a un aumento gradual en el consumo de linezolid y la resistencia de *S. epidermidis* en nuestro centro.

BIBLIOGRAFÍA

- Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect* 2007;55(1):1-7.
- Gómez J, Canovas E, Baños V, Martínez L, García E, Hernández-Torres A, et al. Linezolid plus Rifampin as a Salvage Therapy in Prosthetic Joint Infections Treated without Removing the Implant. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(9):4308-10.
- Mogenet I, Raetz-Dillon S, Canonge JM, Archambaud M, Bonnet E. Successful treatment of *Staphylococcus epidermidis* hip prosthesis infection with oral linezolid. *Ann Pharmacother* 2004;38(6):986-8.
- Treviño M, Martínez-Lamas L, Romero-Jung PA, Giráldez JM, Alvarez-Escudero J, Regueiro BJ. Endemic linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in a critical care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28(5):527-33.
- Potoski BA, Adams J, Clarke L, Shutt K, Linden PK, Baxter C, et al. Epidemiological profile of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci. *Clin Infect Dis* 2006;43:165-71.
- Bonilla H, Guband MD, Seidel J, Schmidt H, Lescoe M, McCurdy SP, et al. Multicity outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with clonal spread of a cfr-containing strain. *Clin Infect Dis* 2010;51:796-800.
- Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Jones RN. Linezolid surveillance program results for 2008 (LEADER Program for 2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:392-403.