



Marzo 2025

Grupo de Trabajo de Infecciones Bacterianas

Revisor

Elvira Cobo Vázquez

Referencia del artículo

Babiker A, Warner S, Li X, et al. Adjunctive linezolid versus clindamycin for toxin inhibition in β -lactam-treated patients with invasive group A streptococcal infections in 195 US hospitals from 2016 to 2021: a retrospective cohort study with target trial emulation. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(3):265-275.

Resumen estructurado

Objetivo: Evaluar la eficacia de la terapia adyuvante con linezolid en comparación con clindamicina en pacientes adultos hospitalizados por infección invasiva por estreptococo del grupo A (GAS) tratados con un β -lactámico.

Diseño: Emulación de ensayo clínico ("*Target trial emulation*"), multicéntrico, no cegado, de no inferioridad, con un margen conservador de no inferioridad de 5% para la mortalidad hospitalaria. Se utilizó una cohorte retrospectiva basada en datos de 195 hospitales de EE. UU., recopilados entre 2016-2021, a través de la base de datos PINC AI Healthcare Database.

Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos (≥ 18 años) hospitalizados entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2021, con infección invasiva por GAS, monomicrobiana, confirmada o probable, registrada en la base de datos PINC AI, que hubieran recibido tratamiento adyuvante (clindamicina o linezolid) a un B-lactámico dentro de los 3 días posteriores al aislamiento microbiológico. Este tratamiento adyuvante podía haberse comenzado al mismo tiempo o posteriormente al inicio del B-lactámico, debiendo haberse mantenido el B-lactámico, al menos, durante 3 días. Para emular el proceso de selección y reclutamiento de un

ensayo clínico, y para minimizar el posible sesgo de tiempo inmortal (“immortal time bias”), los pacientes solo fueron incluidos si la terapia con β -lactámicos se iniciaba antes o el mismo día que la terapia adyuvante antitoxina.

Criterios de exclusión:

- Cultivo polimicrobiano con GAS
- Aislamiento documentado de GAS resistente a linezolid
- Coinfección con *Staphylococcus aureus* en sangre o tracto respiratorio dentro de los 7 días posteriores al cultivo índice de GAS.
- Administración de ambos antibióticos antitoxina.

Definiciones:

- Infección invasiva confirmada por GAS: aislamiento de GAS a partir de un sitio normalmente estéril: sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, hueso, líquido articular o sinovial, u órganos internos (ej. ganglio linfático). También si GAS fue aislado en un cultivo de herida en cuadros de infección necrosante de tejidos blandos (NSTI) o síndrome del shock tóxico estreptocócico (STSS).
- Infección invasiva probable por GAS: aislamiento de GAS en un sitio no estéril en pacientes con un código ICD-10 que coincida con el síndrome clínico de infección (por ejemplo, código ICD-10 para infección respiratoria baja y un cultivo de esputo positivo para GAS).

Grupos: los pacientes se asignaron en función de la terapia antitoxina recibida. Las diferencias en las características basales y la confusión por indicación se corrigieron realizando un “Propensity score” de los casos.

Seguimiento: desde el inicio de la terapia antitoxina hasta el momento del fallecimiento, alta a cuidados paliativos o alta a domicilio.

Objetivo primario:

- Mortalidad hospitalaria por cualquier causa (o alta a cuidados paliativos).

Objetivos secundarios:

- Duración de la estancia hospitalaria entre los supervivientes.
- Infección por *Clostridioides difficile* (CDI), definida como la administración de una terapia dirigida contra *C. difficile* (vancomicina oral o rectal, fidaxomicina oral o metronidazol intravenoso) más uno de los siguientes criterios:
 - Un resultado positivo en prueba de *C. difficile* (PCR o antígeno) dentro de los 30 días posteriores a la terapia antitoxina.

- Ausencia de un código de diagnóstico de *C. difficile* que no estuviera presente al ingreso, lo que sugiere que la infección se adquirió en el hospital.

Estadística: análisis por intención de tratar y por protocolo comparando el riesgo ajustado de mortalidad hospitalaria (odds ratio ajustada) en cada estrategia de tratamiento. Para controlar el sesgo por indicación, se calculó un “Propensity score” utilizando variables del paciente y del centro seleccionadas previamente. Se asoció un ajuste por ponderación de solapamiento (“overlap weighting”) en el “Propensity score” entre los dos grupos. Se evaluó la diferencia estándar de medias antes y después de la ponderación, asegurando que fuera menor a 0,1 en todas las variables. El análisis de resultados se llevó a cabo por regresión logística con ponderación de solapamiento para mortalidad hospitalaria e infección por CDI. El estudio también evaluó los efectos del tratamiento con linezolid y clindamicina en diferentes subgrupos de pacientes. 1. Pacientes con GAS confirmado, GAS grave (NSTI, STSS), bacteriemia, shock dependiente de drogas vasoactivas y aquellos ingresados en la UCI. 2. También se consideraron tres análisis adicionales para pacientes con resistencia a la clindamicina. En todos estos subgrupos, el tratamiento con linezolid no cambió. Los análisis y las gráficas se realizaron usando software estadístico R y RStudio. Para el resto de los análisis utilizaron SAS (v. 9.4).

Resultados:

- De los 1,095 pacientes con GAS finalmente incluidos tratados con β -lactámicos, 829 (76%) recibieron clindamicina y 266 (24%) recibieron linezolid.
- Los pacientes que recibieron linezolid eran, en promedio, mayores (edad media: 56.8 años [DE 16.4] vs. 53.0 años [DE 16.9]; $p=0.0011$), tenían más comorbilidades (puntuación media del índice de comorbilidad de Elixhauser: 5.3 [DE 2.5] vs. 4.3 [DE 2.7]; $p<0.0001$) y una mayor proporción de pacientes con las puntuaciones más altas (5-6) en el eSOFA (8% [20/266] vs. 3% [28/829]; $p=0.0017$). Además, presentaban más casos con aislamientos confirmados de *Streptococcus pyogenes* resistentes a clindamicina (21% [55/266] vs. 12% [99/829]; $p<0.0001$) y se les realizaron menos procedimientos de desbridamiento o control del foco infeccioso (29% [76/266] vs. 38% [316/829]; $p=0.0047$).
- Por su parte, los pacientes que recibieron clindamicina tenían más infecciones confirmadas por *Streptococcus pyogenes* (80% [663/829] vs. 62% [166/266]; $p<0.0001$), infecciones graves (10% [83/829] vs. 9% [24/266]; $p<0.0001$) o bacteriemia (58% [484/829] vs. 47% [124/266]; $p<0.0001$).

Resultados principales:

Mortalidad: el uso de linezolid no se asoció con mayor mortalidad hospitalaria en comparación con clindamicina (linezolid: 9.8% [26/266] vs. clindamicina: 7.0% [58/829]; aRR: 0.92 [IC 95%: 0.42 a 1.43]; $p=0.76$).

Análisis de los supervivientes: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en:

- Mediana de la estancia hospitalaria: clindamicina, 8 días (IQR 5.0–13.0) vs linezolid, 9 días (6.0–13.8); razón ajustada 0.96 [IC 95%: 0.16-0.08]; p=0.47.
- Riesgo de infección por *Clostridioides difficile*: clindamicina, 4% (32/829) vs linezolid, 5% (12/266); aRR 1.76 [IC 95%: 0.37-3.15]; p=0.29.

Análisis por subgrupos:

- Infección confirmada por GAS: linezolid 9.6% (16/167) vs clindamicina 8.1% (55/677); RR 0.81 [IC 95%: 0.32-1.30]; p=0.44.
- Pacientes en UCI: linezolid 18.9% (17/90) vs clindamicina 15% (43/279); aRR 0.87 [IC 95%: 0.33-1.42]; p=0.65.
- Pacientes con shock dependiente de drogas vasoactivas: linezolid 16% (12/73) vs clindamicina 19.2% (37/193); aRR 0.61 [IC 95%: 0.15-1.06]; p=0.09.
- Infección grave por GAS: linezolid 4% (1/24) vs clindamicina 3% (3/97); RR 0.32 [IC 95%: -0.36 a 0.90]; p=0.02.
- Bacteriemia por GAS: linezolid 12% (15/124) vs clindamicina 11% (51/484); aRR 0.79 [IC 95%: 0.29-1.30]; p=0.42.
- Subgrupo con aislamientos confirmados como sensibles a clindamicina: linezolid 10% (26/266) vs clindamicina 10% (27/269); aRR 0.56 [IC 95%: 0.19-0.93]; p=0.02.
- Subgrupo con aislamientos resistentes a clindamicina: linezolid 10% (26/266) vs clindamicina 7% (7/99); aRR 0.67 [IC 95%: 0.06-1.28]; p=0.28.

Conclusiones y comentarios de los autores:

- En pacientes adultos con infecciones invasivas por GAS tratados con β -lactámicos, el uso de linezolid como tratamiento adyuvante antitoxina no fue inferior al uso de clindamicina.
- Tampoco fue inferior en los subgrupos definidos, incluidos pacientes en UCI, pacientes con shock dependiente de drogas vasoactivas y pacientes con infecciones graves por GAS (NTSI, STSS).
- Este estudio también encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento antitoxina en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria de los supervivientes ni en el riesgo de infección por *difficile*.
- En el análisis de subgrupos de aislamientos sensibles y resistentes a clindamicina no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque en el grupo de resistencia a clindamicina la estimación de aRR favoreció a linezolid. (p0 0,26)
- Los autores observaron un aumento en la proporción de casos tratados con linezolid en comparación con los tratados con clindamicina a lo largo del tiempo. Además, comentan que esto podría indicar la preocupación de los clínicos por la

resistencia de GAS a clindamicina, junto con una menor inquietud sobre el síndrome serotoninérgico relacionado con linezolid y su papel cada vez más relevante en el tratamiento de infecciones por *S. aureus*.

Limitaciones:

1. El uso concomitante de β -lactámicos de amplio espectro en ambos grupos y la corta duración de la terapia complementaria pueden ser la causa de no encontrar diferencias del riesgo de infección por *C. difficile* entre ambos grupos de tratamiento antitoxina.
2. Debido a las variables registradas y a la corta duración del tratamiento antitoxina tampoco se pudieron evaluar otros efectos adversos relacionados con el uso de linezolid, como la supresión de la médula ósea o la acidosis láctica.
3. El análisis de subgrupos de resistencia a clindamicina no proporciona evidencia concluyente por escasa potencia estadística, al tener pocos pacientes y eventos en cada subgrupo. Los autores comentan que estos hallazgos pueden utilizarse como generadores de hipótesis.
4. El estudio sólo incluyó a pacientes que recibiesen, al menos, 3 días de tratamiento con un β -lactámico. Se necesitan más estudios para confirmar la efectividad de linezolid cuando se administra de manera empírica o temprana en el curso de la infección.

Conflictos de interés: A. Babiker ha sido miembro de un consejo asesor clínico para Beckman Coulter. A. Lawandi ha sido miembro de un consejo ad hoc de Pfizer sobre resistencia a Gram-negativos. Todos los demás autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiación: Estudio financiado por el programa de Investigación Intramural del Instituto Nacional de Salud de EE. UU. (NIH) y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas.

Comentario del revisor:

1. Justificación: Las infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* han experimentado un aumento, tanto en su incidencia como en su gravedad, a nivel mundial. Debido al papel clave de las toxinas en estas infecciones, existe interés en el uso de antibióticos con acción antitoxina para mejorar los resultados clínicos. De hecho, diversas guías internacionales sugieren considerar la adición de antibióticos con propiedades inhibitoras de toxinas, como clindamicina o linezolid, en los casos graves para reducir la mortalidad. Sin embargo, la experiencia clínica con linezolid es aún limitada. A esto se suma la preocupación por el incremento de la resistencia a clindamicina en países como EE. UU. y China.

2. Validez o rigor científico: este estudio tiene un buen rigor científico, dado el diseño de emulación de ensayo clínico, el control de sesgos y factores de confusión mediante la realización de un "Propensity score" y el ajuste por "solapamiento". Este tipo de diseño de estudio permite replicar el diseño de un ensayo clínico aleatorizado, con datos obtenidos en bases de datos hospitalarias y controlar factores de confusión, con la limitación de no poder eliminar completamente el sesgo de selección, dado que los pacientes no fueron asignados aleatoriamente a los tratamientos. El tamaño muestral fue amplio, con 1095 pacientes, de 195 hospitales de EE.UU, lo que aumenta su validez externa. Los criterios clínicos de inclusión y exclusión estaban claramente definidos. El resultado principal y los resultados secundarios eran clínicamente relevantes, aunque el estudio no tuvo suficiente poder estadístico para detectar diferencias significativas en el análisis por subgrupos.

3. Interés o importancia clínica: la evidencia actual respalda el uso de tratamientos antitoxina en infecciones graves por *Streptococcus pyogenes*, aunque la mayoría de los estudios disponibles son observacionales y están sujetos a importantes sesgos. El diseño de este estudio, basado en la emulación de un ensayo clínico, busca superar estas limitaciones al controlar el momento de inicio del tratamiento y la probabilidad de que los pacientes reciban la intervención. Los resultados obtenidos refuerzan los hallazgos de estudios previos y sugieren que linezolid podría ser una alternativa razonable a clindamicina como tratamiento antitoxina adyuvante en infecciones invasivas por GAS. Esta información es de especial interés y relevancia clínica en países donde la resistencia a clindamicina es elevada.

4. Aplicabilidad en la práctica clínica: En primer lugar, es importante señalar que este estudio no incluye población pediátrica, lo que dificulta la aplicación de sus conclusiones a estos pacientes.

Aunque la base metodológica del estudio es sólida, considero que sus resultados deben interpretarse con cautela. Esto se debe a que solo se incluyeron pacientes que recibieron, al menos, 3 días de tratamiento con β -lactámicos, lo que implica que aquellos que fallecieron en las primeras 48 horas no fueron analizados. Este hecho reduce la mortalidad observada y dificulta el análisis del impacto de los fármacos antitoxina en los primeros días de tratamiento.

Un argumento a favor del uso de linezolid es el aumento de las resistencias de *Streptococcus pyogenes* a clindamicina, como ocurre en países como EE. UU., donde se ha alcanzado una resistencia de hasta el 34,7% en 2021, y en algunas regiones de China, donde la resistencia supera el 90%. Sin embargo, en España, las tasas de resistencia de *S. pyogenes* a clindamicina permanecen bajas. Un estudio epidemiológico y microbiológico sobre infecciones invasivas por GAS realizado por Villalón et al. encontró una resistencia a clindamicina del 4,3%, con una tendencia a la disminución con el tiempo. De manera similar, en nuestra red PedGAS-net, la resistencia a clindamicina en infecciones invasivas en niños fue del 2,8%, con una tendencia a la baja en los últimos años, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

En conclusión, este estudio nos proporciona información concluyente sobre la no inferioridad de linezolid frente a clindamicina como fármaco adyuvante antitoxina en las infecciones invasivas por *S. pyogenes*. En nuestro contexto, este hallazgo podría ser relevante si se conoce la resistencia de la cepa a clindamicina. Sin embargo, se requieren más estudios para esclarecer el papel de linezolid cuando se administra de manera empírica o temprana, así como los efectos secundarios asociados con su duración de uso.