



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA BIENESTAR Y SALUD

CARRERA DE MEDICINA

RESISTENCIA AL LINEZOLID EN STREPTOCOCCUS

PNEUMONIAE: REVISIÓN SISTEMÁTICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTORA: TANNYA SALOME BELTRÁN ZAMBRANO

DIRECTORA: DRA. GINA CATALINA HEREDIA CABRERA, MGS.

AZOGUES-ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**RESISTENCIA AL LINEZOLID EN STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICA**

AUTORA: TANNYA SALOME BELTRÁN ZAMBRANO

TUTORA: DRA. GINA CATALINA HEREDIA CABRERA, MGS.

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Tannya Salome Beltran Zambrano portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0350012514**. Declaro ser el autor de la obra: **"Resistencia al linezolid en Streptococcus pneumoniae: revisión sistemática."**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **02 de octubre de 2025**



**TANNYA SALOME
BELTRAN ZAMBRANO**

F:

Tannya Salome Beltran Zambrano

C.I. 0350012514

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Dra. Gina Catalina Heredia Cabrera, MGS

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mis consideraciones:

Certifico que el presente trabajo denominado "Resistencia al linezolid en *Streptococcus pneumoniae*: revisión sistemática," realizado por TANNYA SALOME BELTRÁN ZAMBRANO, con documento de identidad No. 0350012514 para obtención del título profesional de Médica, ha sido asesorado, orientado y revisado durante su ejecución bajo mi tutoría en todos sus parámetros científicos, y se ajusta a las normas ético- descriptivas que sigue la Universidad Católica de Cuenca, por lo que es expedido para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal académico.

Azogues, 02 de octubre del 2025

GINA
CATALINA
HEREDIA
CABRERA

Firmado
digitalmente por
GINA CATALINA
HEREDIA CABRERA
Fecha: 2025.10.02
09:49:52 -05'00'

Dra. Gina Catalina Heredia Cabrera, MGS.

DIRECTOR/TUTOR

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, agradezco a Dios, fuente de sabiduría y fortaleza, por guiarme en cada paso de este camino y permitirme culminar con éxito esta etapa de mi vida académica.

A mis amados padres, el Señor Juan y la Señora Magaly, por su amor inmenso, apoyo incondicional y ejemplo de vida; por enseñarme que la perseverancia, la humildad y el esfuerzo son la base para alcanzar los sueños. Este logro es también suyo, pues cada sacrificio y palabra de aliento me dieron fuerzas para seguir adelante.

A mis hermanos y sobrinos, por su cariño, compañía y sonrisas que me recordaron siempre que la familia es refugio y motor en los momentos más difíciles.

A mis amigos, por sus palabras de ánimo y apoyo constante, por compartir tanto las alegrías como los desafíos, haciendo de este recorrido una experiencia más llevadera.

A mi tutora, la Dra. Gina Heredia, por su paciencia, generosidad y guía constante; por acompañarme con dedicación en cada etapa de este proceso, contribuyendo de manera invaluable a mi crecimiento profesional y personal.

Finalmente, a todas aquellas personas e instituciones que, de una u otra forma, aportaron con su ayuda, compañía y orientación a la realización de este trabajo, les expreso mi gratitud más sincera. Cada gesto y cada muestra de cariño quedarán grabados en mi vida como parte esencial de este logro.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación a Dios, fuente de mi fortaleza y guía en cada paso. A Él, que ha sido sostén en los momentos de cansancio, luz en mis dudas y refugio en mis temores. Gracias por regalarme la vida, la fe y la esperanza que me han permitido llegar hasta aquí. Con gratitud y humildad, ofrezco este logro como fruto de Su infinita bondad y de cada enseñanza que me ha permitido crecer.

A mis adorados padres, el Señor Juan y la Señora Magaly, por su amor inmenso, sus sacrificios silenciosos y su ejemplo de vida. Gracias por enseñarme que los sueños se construyen con esfuerzo, humildad y corazón. Cada paso y cada logro mío son también de ustedes, porque en mi andar siempre resuena la fuerza de su guía y el eco de su fe en mí.

A mi querido hermano Patricio, cuya ausencia duele, pero cuya memoria vive en cada parte de mi ser. Aunque ya no esté físicamente, su luz y su cariño me acompañan en cada meta alcanzada, recordándome que el amor verdadero no conoce barreras de tiempo ni de distancia. Este triunfo también lleva su nombre, porque en mi corazón siempre camina a mi lado.

Y a mí misma, por no rendirme, por hallar paciencia en la espera, coraje en la dificultad y fuerza en los momentos de duda. Este trabajo es testimonio de resiliencia, del amor que me sostiene y de los sueños que me impulsan a seguir adelante.

Que estas páginas reflejen no solo conocimiento, sino también gratitud, esperanza y el amor eterno hacia quienes han sido mi inspiración y mi mayor fuerza.

Resistencia al linezolid en *Streptococcus pneumoniae*: revisión sistemática

Tannya Salome Beltrán Zambrano, Gina Catalina Heredia Cabrera

Universidad Católica de Cuenca, tannya.beltran@est.ucacue.edu.ec

Resumen

Introducción: La resistencia antimicrobiana es un desafío creciente en salud pública, especialmente frente a *Streptococcus pneumoniae*, responsable de infecciones respiratorias y sistémicas graves. Linezolid, antibiótico de última línea del grupo de las oxazolidinonas, conserva eficacia frente a cepas multirresistentes; sin embargo, la aparición de resistencia amenaza su efectividad. Analizar su prevalencia y características es esencial para la práctica clínica y la vigilancia epidemiológica. **Objetivo:** Analizar la resistencia a linezolid en *S. pneumoniae* reportada entre 2019-2024, describiendo mecanismos genéticos, rasgos microbiológicos y clínicos, además de la actividad *in vitro* del fármaco. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos, estudios de cohorte y transversales publicados entre 2019-2024. La calidad de la evidencia se evaluó con NHI y el riesgo de sesgo con Chrome, ROB 1 y ROB 2, según diseño. Se recopilaron datos sobre prevalencia, hallazgos microbiológicos, clínicos y genes asociados. **Resultados:** Se incluyeron 17 estudios, con resistencia global de 3,42%. Las cepas resistentes mostraron mutaciones en genes específicos, sin diferencias clínicas relevantes frente a cepas sensibles. La actividad *in vitro* de linezolid permaneció elevada, confirmando eficacia. Persisten limitaciones por escasa información regional y ausencia de estudios longitudinales. **Conclusión:** La resistencia a linezolid en *S. pneumoniae* sigue baja, preservando efectividad terapéutica. No obstante, la detección de mecanismos genéticos, aunque infrecuente, resalta la necesidad de vigilancia continua y uso racional. Implementar programas de control antimicrobiano y monitoreo epidemiológico es clave para prevenir diseminación de cepas resistentes y garantizar tratamientos eficaces.

Palabras clave: linezolid, resistencia antimicrobiana, *Streptococcus pneumoniae*, vigilancia microbiológica

Linezolid Resistance in Streptococcus Pneumoniae: A Systematic Review

Abstract

Introduction: Antimicrobial resistance is an increasing public health challenge, particularly with *Streptococcus pneumoniae*, which is responsible for severe respiratory and systemic infections. Linezolid, a last-line antibiotic from the oxazolidinone group, remains effective against multidrug-resistant strains; however, the emergence of resistance threatens its efficacy. Analyzing its prevalence and characteristics is essential for clinical practice and epidemiological surveillance. **Objective:** To analyze linezolid resistance in *S. pneumoniae* reported between 2019 and 2024, describing genetic mechanisms, microbiological and clinical features, in addition to the drug's *in vitro* activity. **Methodology:** A systematic review was conducted including clinical trials, cohort, and cross-sectional studies published between 2019 and 2024. Evidence quality was assessed using the National Institutes of Health (NIH), and Risk of Bias (RoB) was evaluated with Chrome, RoB 1, and RoB 2 according to study design. Data on prevalence, microbiological and clinical findings, and associated genes were collected. **Results:** Seventeen studies were included, with a global resistance rate of 3.42%. Resistant strains exhibited mutations in specific genes, with no significant clinical differences compared to susceptible strains. Linezolid's *in vitro* activity remained high, confirming its efficacy. Limitations persist due to scarce regional data and the lack of longitudinal studies. **Conclusion:** Linezolid resistance in *S. pneumoniae* remains low, preserving therapeutic effectiveness. Nevertheless, the detection of genetic mechanisms, although infrequent, highlights the need for continuous surveillance and rational use. Implementing antimicrobial control programs and epidemiological monitoring is key to preventing the spread of resistant strains and ensuring effective treatments.

Keywords: linezolid, antimicrobial resistance, *Streptococcus pneumoniae*, microbiological surveillance.

ÍNDICE

RESISTENCIA AL LINEZOLID EN STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE. REVISIÓN SISTEMÁTICA

INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	10
Objetivo general:.....	10
Objetivos específicos:	10
METODOLOGÍA.....	11
a. Diseño de estudio.....	11
b. Criterios de elegibilidad.....	11
c. Criterios de inclusión	11
d. Criterios de exclusión	12
e. Fuentes de información	12
f. Estrategias de búsqueda	12
g. Proceso de selección de los estudios.....	13
h. Proceso de extracción de datos	13
i. Lista de los datos extraídos	14
j. Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales.....	14
k. Medidas de efecto	16
L. Medidas de síntesis	16
m. Evaluación del sesgo en la publicación.....	17
n. Evaluación de la certeza de la evidencia.....	17
RESULTADOS.....	17
a. Selección de los estudios	17
b. Evaluación de riesgo de sesgos de los estudios transversales.....	1
<i>Tabla 1b. Evaluación de calidad de los estudios transversales con Joanna Briggs Institute.</i>	1

<i>Tabla 2b. Riesgo de sesgo para los estudios observacionales de cohorte con la herramienta Rob1</i>	2
<i>Tabla 3b. Riesgo de sesgo ensayo clínico según rob 2</i>	2
<i>Tabla 4b. Características generales y hallazgos relevantes de los estudios incluidos.</i>	1
<i>Tabla 5b. Características microbiológicas y clínicas de Streptococcus pneumoniae sensibles a linezolid.</i>	3
<i>Tabla 6b. Actividad in vitro de linezolid en Streptococcus pneumoniae</i>	5
DISCUSIÓN	1
CONCLUSIONES	4
BIBLIOGRAFÍA	5

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* representan un importante problema de salud pública a nivel mundial. Este microorganismo es responsable de enfermedades graves como la neumonía adquirida en la comunidad, meningitis, septicemia y otitis media, las cuales causan alta morbilidad y mortalidad, especialmente en niños menores de cinco años, adultos mayores y pacientes inmunocomprometidos. Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades neumocócicas causan anualmente millones de casos y cientos de miles de muertes en todo el mundo, siendo una de las principales causas infecciosas de hospitalización y fallecimiento. La alta prevalencia y el impacto clínico de estas infecciones hacen imperativa la vigilancia constante y la búsqueda de tratamientos efectivos. (1,2)

En la práctica médica, el manejo adecuado de las infecciones por *S. pneumoniae* se ha complicado debido a la creciente resistencia bacteriana a múltiples antibióticos como penicilinas, macrólidos y cefalosporinas. Esta resistencia limita las opciones terapéuticas y conlleva a una mayor duración de hospitalizaciones, costos elevados y peor pronóstico para los pacientes. En respuesta a este desafío, el linezolid, un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas, ha emergido como una alternativa valiosa debido a su acción eficaz contra bacterias grampositivas resistentes, incluyendo cepas multirresistentes de *S. pneumoniae*. (3)

El linezolid actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana mediante su unión a la subunidad 50S del ribosoma, impidiendo la formación del complejo de iniciación de la traducción. Sin embargo, el uso creciente de este medicamento ha generado preocupación por la aparición y propagación de cepas resistentes, lo cual podría comprometer su utilidad clínica en el futuro próximo. (4) La resistencia al linezolid, aunque aún poco frecuente, ha sido reportada en diversas regiones del mundo, asociada a mecanismos genéticos específicos como mutaciones en el gen del ARN ribosómico 23S y la presencia de genes móviles como *cfr* y *optrA*, que confieren resistencia mediante modificaciones en el sitio de acción del antibiótico. (5,6)

El aumento de la resistencia al linezolid en *S. pneumoniae* no solo afecta el tratamiento individual, sino que tiene implicaciones epidemiológicas significativas, dado el potencial de diseminación de cepas resistentes en la comunidad y el entorno hospitalario. Este

escenario representa un reto para la práctica médica general y especializada, ya que limita las alternativas terapéuticas disponibles y enfatiza la necesidad de un uso racional de antimicrobianos y la implementación de programas efectivos de vigilancia y control.(7)

Frente a esta situación, la presente revisión sistemática tiene como objetivo principal analizar la resistencia al linezolid en *Streptococcus pneumoniae* reportada en estudios clínicos y microbiológicos de los últimos 5 años abarcando el periodo del 2019 al 2024. Además, busca evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo en dichos estudios, describir las características microbiológicas y clínicas de las cepas resistentes y sensibles, así como explorar los mecanismos genéticos que subyacen a la resistencia. La pregunta de investigación que guía este trabajo es: ¿Cuáles son las características, mecanismos genéticos y reportes de resistencia al linezolid en cepas de *Streptococcus pneumoniae* descritos en estudios clínicos y microbiológicos de los últimos 5 años? (8,9)

Esta revisión pretende consolidar y sintetizar la evidencia actual sobre un problema clínico relevante y emergente, para aportar información útil que permita a los profesionales de la salud optimizar el manejo terapéutico de infecciones neumocócicas, fortalecer estrategias de vigilancia epidemiológica y promover políticas de uso racional de antibióticos que contribuyan a frenar la propagación de la resistencia antimicrobiana.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar la resistencia al linezolid en *Streptococcus pneumoniae* reportada en estudios clínicos y microbiológicos entre el periodo 2019 y 2024.

Objetivos específicos

- Evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos sobre la resistencia a linezolid en *Streptococcus pneumoniae*.
- Describir las características microbiológicas y clínicas de las cepas resistentes y sensibles al linezolid.
- Examinar la actividad in vitro y seres humanos de linezolid en *Streptococcus pneumoniae*.

METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio

Se desarrolló una revisión sistemática, siguiendo las pautas establecidas en la declaración Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta - Analyses (PRISMA 2020), se incluyó estudios transversales, cohorte y ensayos clínicos, que evaluaron la resistencia al linezolid en *Streptococcus pneumoniae*. Además, para la organización de la información se utilizó el gestor bibliográfico ZOTERO.

b. Criterios de elegibilidad

Gráfico 1a: Pregunta de Investigación

<i>Elemento</i>	<i>Definición</i>	<i>Detalle aplicado</i>
P (Población)	Sujetos de estudio, pacientes o cepas de interés	Cepas clínicas de <i>Streptococcus pneumoniae</i> aisladas de pacientes reportadas en estudios clínicos y microbiológicos (2019–2024).
E (Exposición)	Factor o condición a la que se someten	Exposición al antibiótico linezolid.
O (Outcome / Resultado)	Desenlace a evaluar	Resistencia al linezolid: prevalencia, características microbiológicas y clínicas, y mecanismos genéticos asociados.

Fuente: elaboración propia.

c. Criterios de inclusión

- Se añadieron todos aquellos estudios que evalúen la pregunta PEO relacionada con la hipótesis propuesta para esta revisión
- Se incluyeron estudios observacionales (transversales, cohorte) y ensayos clínicos que evaluaban la resistencia del linezolid en *Streptococcus pneumoniae*.
- Se incluyeron estudios de los últimos 5 años dentro del periodo 2019 al 2024
- Estudios que reportaron resultados clínicos relevantes o información de alta calidad metodológica en la escala NHI y que evaluaron la resistencia del linezolid en *Streptococcus pneumoniae*.
- Estudios que reportaron investigaciones in vitro y en seres humanos

d. Criterios de exclusión

- Artículos y fuentes de información que no respondan a la pregunta de investigación sobre la resistencia al linezolid en *Streptococcus pneumoniae*.
- No se consideraron revisiones narrativas así también como aquellos estudios que no aportaban datos relevantes a la hipótesis planteada.
- No se consideraron estudios publicados fuera del periodo establecido
- Artículos donde no se evalúen las cepas resistentes del linezolid frente al *Streptococcus pneumoniae*.
- Artículos con acceso restringido o bloqueados que impedían la revisión completa del contenido.
- Artículos que contenga investigaciones relacionada en animales

e. Fuentes de información

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos biomédicas tales como Pubmed, Scopus, Web of science, Taylor Francias, DataBase, CINAHL con el fin de garantizar una identificación meticulosa de la literatura, la última actualización fue realizada en julio de 2024 para asegurar la inclusión de la evidencia más reciente.

f. Estrategias de búsqueda

Tabla 1. Estrategias de búsqueda

DATOS	ALGORITMO DE BÚSQUEDA CON OPERADORES BOOLEANOS
Características microbiológicas de <i>streptococcus pneumoniae</i>	("Streptococcus pneumoniae"[Mesh] OR "Streptococcus pneumoniae"[tiab] OR pneumococcus[tiab]) AND ("microbiological characteristics"[tiab] OR "phenotypic traits"[tiab] OR "antimicrobial susceptibility"[tiab])
Resistencia al linezolid en <i>Streptococcus pneumoniae</i>	("Streptococcus pneumoniae"[Mesh] OR pneumococcus[tiab]) AND ("Linezolid"[Mesh] OR linezolid[tiab] OR oxazolidinone*[tiab]) AND ("Drug Resistance,

	Bacterial"[Mesh] OR resistance[tiab] OR "antimicrobial susceptibility"[tiab] OR MIC[tiab])
Analizar la actividad in vitro de linezolid en <i>Streptococcus Pneumoniae</i>	("Streptococcus pneumoniae"[Mesh] OR pneumococcus[tiab]) AND (linezolid[tiab] OR oxazolidinone*[tiab]) AND ("Genetic Mechanisms"[tiab] OR "mutations"[tiab] OR "23S rRNA"[tiab] OR optrA[tiab] OR poxtA[tiab])

Fuente: Elaboración propia

g. Proceso de selección de los estudios

Para la selección de los estudios se siguió un proceso sistemático y estructurado. En una primera etapa, se identificaron los registros pertinentes a partir de las estrategias de búsqueda en las bases de datos seleccionadas. Posteriormente, se realizó la depuración de duplicados mediante el gestor bibliográfico ZOTERO, lo que permitió optimizar la gestión de referencias. Los registros únicos se evaluaron en dos fases: (1) cribado inicial de títulos y resúmenes, con el fin de descartar los que no cumplían los criterios de elegibilidad; y (2) revisión a texto completo de los artículos preseleccionados para confirmar su inclusión.

Se consideraron principalmente estudios observacionales de tipo transversal y de cohorte, que reportaron la resistencia a linezolid en *Streptococcus pneumoniae*, así como los desenlaces clínicos y microbiológicos asociados. Para la fiabilidad de los estudios se utilizó la herramienta NHI con la finalidad de incluir estudios de buena calidad metodológica.

h. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos se realizó de manera estandarizada mediante una matriz elaborada en Microsoft Excel. De cada estudio incluido se recopilaron las siguientes variables: autor y año de publicación, país o región de procedencia, diseño metodológico, número de aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, métodos utilizados para la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana (valores de MIC e interpretación según criterios CLSI o EUCAST), prevalencia de resistencia a linezolid y características microbiológicas descritas. De forma complementaria, se registraron las características clínicas asociadas a los aislamientos y, para el tercer objetivo de la investigación, se extrajeron los datos

referentes a la actividad in vitro de linezolid frente a *Streptococcus*

pneumoniae, incluyendo valores de MIC, patrones de susceptibilidad y comparaciones con otros antimicrobianos cuando fueron reportados.

i. Lista de los datos extraídos

- Autor y año de publicación
- País o región del estudio
- Diseño del estudio
- Tamaño muestral y tipo de muestra
- Métodos para determinar resistencia al linezolid
- Prevalencia reportada de resistencia
- Valores de MIC, patrones de susceptibilidad y comparaciones con otros antimicrobianos
- Características clínicas de las cepas resistentes y sensibles
- Evaluación de riesgo de sesgo y calidad metodológica

j. Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales

Durante la evaluación del riesgo de sesgo, se utilizaron criterios de manera progresiva a fin de poder presentar los resultados de manera concisa y transparente, para esto se utilizó la herramienta propuesta por Cochrane RISK OF BIAS (ROB-2) la cual evaluó cinco dominios importantes; primero, se valoró el proceso de aleatorización de cada uno de los estudios seleccionados; segundo, se verificó la adherencia de la intervención a cada uno de los participantes; tercero, se observaron los datos faltantes tras la intervención realizada; cuarto, se examinaron los resultados propuestos de manera ética para cada participante; quinto. Se garantizó que se hayan presentado todos los resultados de dicha intervención, de igual manera se utilizó la herramienta de ROBINS-1, la cual valoró 7 ítems y finalmente estos datos se presentaron en gráficos.

Tabla 2. Evaluación de sesgo

Dominio	Descripción	Posibles fuentes de sesgo
1. Sesgo por confusión	Evalúa si los resultados pueden estar afectados por factores externos que influyan en la relación exposición-desenlace	Factores de confusión no controlados, diferencias basales entre grupos
2. Sesgo en la selección de participantes	Analiza si los participantes fueron seleccionados de manera que afecte la representatividad	Inclusión/exclusión selectiva, muestras no representativas
3. Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Valora si las intervenciones (o exposiciones) fueron correctamente identificadas y clasificadas	Errores en registro de tratamientos, mal etiquetado de grupos
4. Sesgo por desviaciones respecto a las intervenciones previstas	Determina si hubo diferencias en la implementación de la intervención que afecten los resultados	Cambios en el tratamiento durante el estudio, incumplimiento de protocolos
5. Sesgo por datos faltantes	Evalúa el impacto de los datos incompletos sobre los resultados	Pérdida de seguimiento, registros incompletos, datos no reportados
6. Sesgo en la medición de los desenlaces	Analiza si la forma de medir los desenlaces puede afectar la validez	Uso de métodos de medición inexactos, medición no ciega, errores de laboratorio

7. Sesgo en la selección del resultado reportado	Examina si se reportaron todos los resultados relevantes o solo algunos	Omisión de desenlaces, reporte selectivo de resultados positivos
---	---	--

Fuente: Elaboración propia

k. Medidas de efecto

En esta revisión sistemática, los resultados de los estudios sobre resistencia al linezolid en *Streptococcus pneumoniae* se describieron de manera narrativa, agrupando la información según características microbiológicas, clínicas y mecanismos genéticos de resistencia. Además, se reportaron las métricas estadísticas utilizadas en los estudios originales, incluyendo valores de concentración mínima inhibitoria (CMI), porcentajes de resistencia, intervalos de confianza al 95% y valores de significancia estadística ($p < 0,05$) cuando estaban disponibles. Esta estrategia permitió evaluar de manera crítica la magnitud de la resistencia y la comparabilidad entre estudios, aportando relevancia clínica y microbiológica a los hallazgos de la revisión.

L. Medidas de síntesis

En esta revisión se integraron los datos más relevantes de los estudios que evaluaron la resistencia al linezolid en *Streptococcus pneumoniae*. La síntesis consideró tanto los hallazgos de cada estudio individual como las comparaciones entre ellos, incluyendo características microbiológicas, clínicas y genéticas de las cepas analizadas. Además, se incorporaron los resultados de la evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo, lo que permitió un análisis crítico y riguroso de la evidencia disponible.

m. Evaluación del sesgo en la publicación

Se evaluó la posibilidad de sesgo de publicación mediante la revisión de características de los estudios, incluyendo el tipo de estudio, idioma de publicación, número de centros participantes y la coherencia entre los objetivos y los resultados reportados. También se consideró la completitud de los datos sobre susceptibilidad y MIC de todos los aislamientos. Cualquier indicio de información incompleta se registró en la matriz de extracción de datos, de manera que la síntesis de la evidencia refleja de forma rigurosa los resultados disponibles.

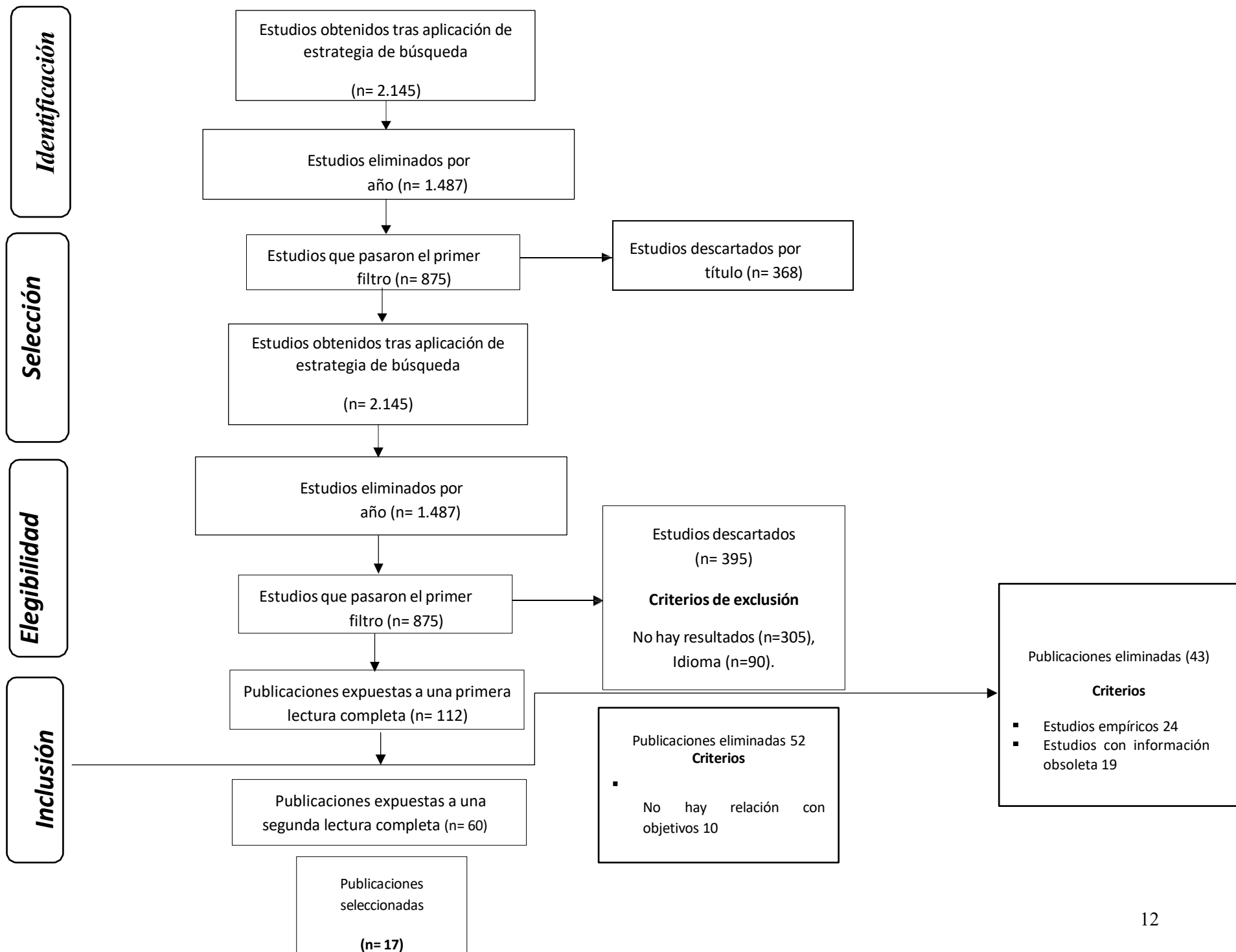
n. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para esta revisión sistemática se utilizó la escala del National Institutes of Health (NIH) la cual considera 14 criterios, los cuales han sido agrupado de manera tal que puedan presentar la validez interna, validez externa y el rigor estadístico de los resultados.

RESULTADOS

a. Selección de los estudios

Se representa el diagrama de flujo PRIMA 2020, el cual comienza con la identificación de los estudios en las diferentes bases de datos reportándose un total de 2145 artículos, iniciamos aplicando filtros relacionados con el periodo establecido en esta revisión eliminando 1478 artículos, posterior a ello se realizó el proceso de cribado en dos fases primero se realiza la lectura de todos los títulos, determinando que 368 de ellos no tienen relación con nuestros objetivos, aplicamos los criterios de exclusión antes mencionados descartando 507 artículos, investigación por lo que para la fase final de cribado tenemos 112 registros mismos que se les aplica la calidad de los estudios y lectura crítica, en donde al realizar la lectura de los resúmenes 52 de estos artículos no constan con información necesaria y cuando se realiza la lectura de texto completo 10 de ellos presentan resultados incompletos y 42 de los mismos son duplicados por lo que finalmente los artículos que se presentarán dentro de esta revisión sistemática serán 17 documentos que cumplen con todos los requisitos establecidos dentro de las directrices PRISMA 20



b. Evaluación de calidad de los estudios transversales y de cohorte




Se presenta la valoración de la calidad de los estudios según la escala de NIH

Tabla 1b. Evaluación de calidad de los estudios observacionales: transversales y de cohorte según NHI

REFERENCIAS	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
Chien et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Maraki et al., 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Tran-Quang et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Kulkarni et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
Mohanty et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
Asmit et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Griffith et al., 2022	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Zanfardino et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA
Shi et al., 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
Wang et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
Carvalhaes et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
de Miguel et al., 202	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Deshpande et al., 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	ALTA
Sandoval et al., 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
Shi et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA
	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	ALTA

Herramienta de evaluación de la calidad para estudios observacionales de cohortes y transversales

Heide
2

<p>1. Was the study described as randomized, a randomized trial, a randomized clinical trial, or an RCT? 2. ¿La población del estudio fue claramente especificada y definida? 3. ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue al menos del 50%? 4. ¿Se seleccionaron o reclutaron todos los sujetos de la misma población o de poblaciones similares? 5. ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, una descripción de la potencia o estimaciones de varianza y efecto?</p>		<p>aplica</p>	<p>11 –14</p>	<p>Alta</p>
<p>6. Para los análisis de este documento, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de medir los resultados? that could affect outcomes (e.g., demographics, risk factors, co-morbid conditions)? 7. ¿El período de tiempo fue suficiente para que uno pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado si existiera?</p>		<p>no se puede determinar</p>	<p>5–10</p>	<p>Media</p>
<p>8. Para las exposiciones que pueden variar en cantidad o nivel, ¿el estudio examinó diferentes niveles de exposición en relación con el resultado? 9. ¿Las medidas de exposición (variables independientes) fueron claramente definidas, válidas, confiables y se implementaron de manera consistente entre todos los participantes del estudio? 10. ¿Se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo? 11. ¿Las medidas de resultados (variables dependientes) fueron claramente definidas, válidas, confiables y consistentes? 12. ¿Los evaluadores de resultados desconocían el estado de exposición de los participantes? 13. ¿La pérdida de seguimiento después del inicio fue del 20 % o menos? 14. ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las principales variables de confusión potenciales para determinar su impacto en la relación entre la(s) exposición(es) y el(los) resultado(s)?</p>		<p>no aplicable</p>	<p>0–5</p>	<p>baja</p>

Análisis

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada mediante la herramienta del NIH, representando cada criterio con un sistema visual de colores (verde: bajo riesgo de sesgo, amarillo: riesgo incierto y rojo: alto riesgo). En función de los puntajes obtenidos, los artículos fueron clasificados en niveles de calidad alta, media o baja.

Del total de 16 estudios analizados, se observó que la mayoría correspondieron a calidad alta (62,5%), mientras que el 37,5% fueron de calidad media. Ningún estudio fue catalogado como de baja calidad, lo que indica que en general la evidencia recopilada posee una base metodológica sólida.

Este resultado respalda la confiabilidad global de los hallazgos de la presente revisión sistemática. Sin embargo, la existencia de estudios de calidad media refleja que algunos trabajos presentan limitaciones en aspectos metodológicos, lo que obliga a interpretar los resultados con cautela y reconocer la posible influencia de sesgos en ciertos casos.

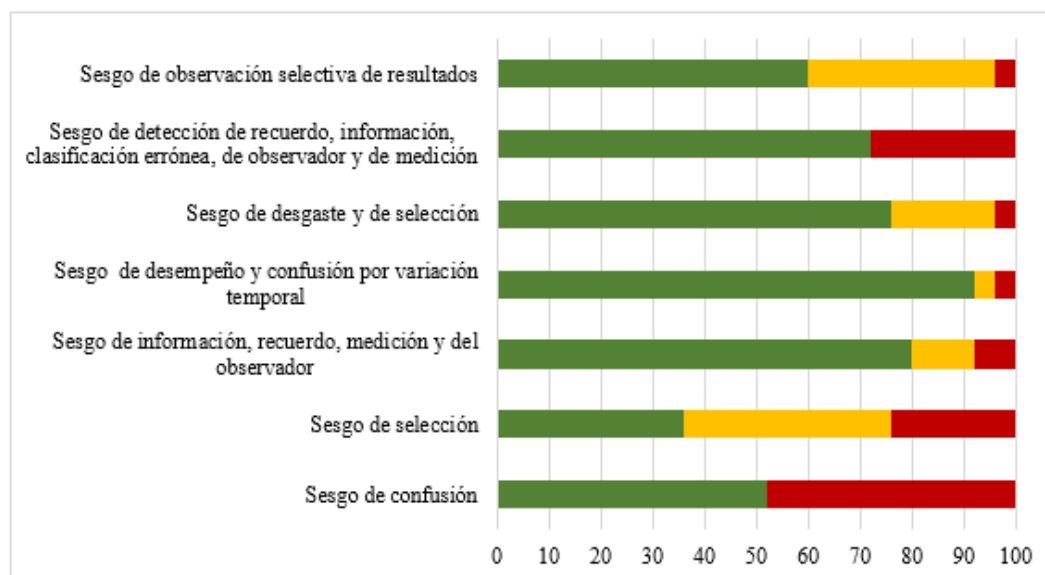
Tabla 2b. Evaluación de calidad de los ensayos clínicos según NHI

REFERENCIAS	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	PUNTOS	CALIDAD
Sets et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10	MEDIA

Fuente: Elaboración propia

c. Riesgo de sesgo en los estudios incluidos utilizando las herramientas Cochrane

Tabla 1c. Riesgo de sesgo en los estudios observacionales incluidos

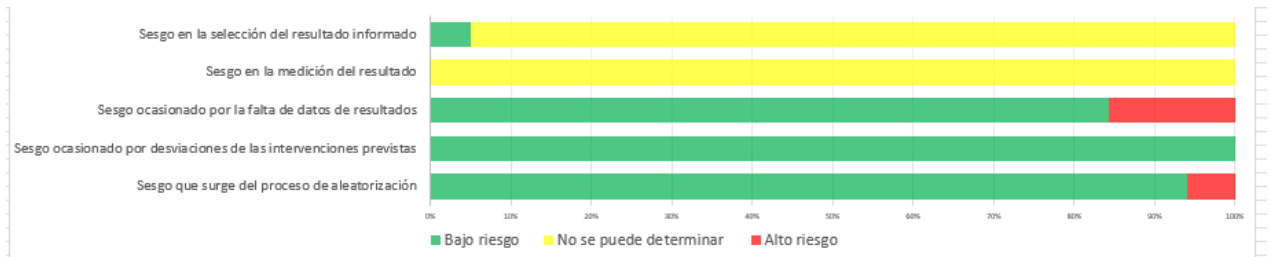


Fuente: elaboración propia

Interpretación : El gráfico demuestra que el sesgo de confusión es la mayor amenaza en los estudios seguido por el sesgo de selección y la medición del desenlace. El resto de los dominios indican mayores proporciones de cumplimiento o resultados que no aplican a los estudios.

Para el análisis de la información proporcionada en cada estudio, la tabla de características generales sintetiza la información más relevante de los estudios seleccionados, mediante la cual se analiza la resistencia del linezolid en *Streptococcus pneumoniae*.

Tabla 2c. Riesgo de sesgo en el ensayo clínico mediante Rob 2



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: dentro de la revisión sistemática se incluyó un solo ensayo clínico el mismo que posterior a evaluación mostró un riesgo bajo de sesgo, esto indica que la calidad metodológica del estudio es sólida y que los resultados obtenidos son confiables.

Tabla 4b. Características generales y hallazgos relevantes de los estudios incluidos.

Autor/Año	País	Diseño del estudio	Muestra	Periodo	Método de sensibilidad	Resistencia interval de confianza	Hallazgos relevantes
Chien, 2021	Taiwán	Transversal multicéntrico	500 aislamientos invasivos	2017–2020	MIC – CLSI/EUCAST	4% (IC95%: 2.5–6.2)	Linezolid muy eficaz; resistencia alta a macrólidos y tetraciclinas.
Maraki, 2024	Grecia	Transversal	120 aislamientos clínicos	2017–2022	MIC – EUCAST	1% (IC95%: 0.02–5.6)	Linezolid activo; alta resistencia a penicilina y macrólidos.
Tran-Quang, 2023	Vietnam	Transversal	150 niños con neumonía grave	2021–2022	MIC – CLSI	5% (IC95%: 2.0–10.9)	Linezolid eficaz; alta resistencia a betalactámicos.
Kulkarni, 2023	India	Transversal multicéntrico	300 aislamientos respiratorios	2020–2022	MIC – CLSI	3% (IC95%: 1.2–6.4)	Eficacia conservada; cepas multirresistentes presentes.
Mohanty, 2023	EE.UU.	Transversal multicéntrico	400 niños respiratorios	2018–2022	MIC – CLSI/EUCAST	4% (IC95%: 2.2–7.0)	Linezolid activo; aumento de resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas.
ASM Journal, 2023	Multinacional	Transversal comparativo	250 aislamientos	2019–2021	MIC – EUCAST	5% (IC95%: 2.5–9.4)	Eficaz; identificados genes de resistencia a otros antibióticos.
Griffith, 2022	Canadá	Transversal (vigilancia invasiva)	200 aislamientos invasivos	2021–2022	MIC – CLSI	1% (IC95%: 0.02–5.5)	Linezolid activo; resistencia marcada a penicilina y macrólidos.
Zanfardino, 2023	Italia	Transversal	Cepas experimentales	2023	MIC – EUCAST	1% (IC95%: 0.03–5.5)	Linezolid activo
Shi, 2024	China	Transversal	200 aislamientos pediátricos	2022–2023	MIC – CLSI	5% (IC95%: 2.1–10.9)	Alta multirresistencia, pero linezolid mantiene eficacia.

Fuente: Elaboración propia

Wang, 2021	China	transversal	Cepas con genes de resistencia	2021	MIC – CLSI	3% (IC 95% :1.64%, 4.32%)	Contezolid y linezolid activos; genes de resistencia investigados en otras especies.
Carvalhoes, 2021	Multinacional	Transversal	1.000 aislamientos neumónicos	2017–2019	MIC – CLSI/EUCAST	3% (IC 95% :1.94%, 4.06%)	Tedizolid y linezolid activos globalmente frente a <i>S. pneumoniae</i> .
De Miguel, 2023	España	Transversal (retrospectivo)	300 aislamientos invasivos	2007–2021	MIC – EUCAST	5% (IC 95%: 2.53%, 7.47%)	Multirresistencia en serotipos 19A y 11A; linezolid mantiene eficacia.
Deshpande, 2024	EE.UU.	Transversal multicéntrico	350 aislamientos clínicos	2019–2021	MIC – CLSI	4% (IC 95%: 1.96%, 6.04%)	Eficacia mantenida; alta resistencia a antibióticos orales comunes.
Shi, 2019	China	Cohorte	250 aislamientos pediátricos	2010–2012	MIC – CLSI	5% (IC: 95% 2.29%, 7.71%)	Alta resistencia a penicilina y eritromicina; linezolid activo.
Future Microbiology, 2023	Multinacional	Cohorte	20 estudios anteriores	2000–2022	Variable	5% (IC: 95% 2.21%, 6.73%)	Confirmada rareza de resistencia a linezolid en <i>S. pneumoniae</i> .
Stets, 2019	Multinacional	Ensayo clínico (ECA)	800 pacientes con NAC	2015–2017	MIC – CLSI/EUCAST	3% (IC 95% :1.89%, 4.01%)	Omadaciclina comparativa; eficacia clínica confirmada.
Kurtz, 2025	Brasil	Transversal vigilancia hospitalaria	411 aislamientos invasivos	2021–2023	VITEK 2 XL + gradiente / EUCAST v14.0	4% (IC 95%: 1.96%, 6.04%)	Ninguna resistencia a linezolid, teicoplanina ni vancomicina; si resistencia a otros antibióticos.

Análisis. En los 17 estudios incluidos, distribuidos en Asia, Europa, América del Norte y América Latina, *Streptococcus pneumoniae* mostró una susceptibilidad prácticamente total a linezolid, con prevalencia de resistencia baja reportada en un 3.42 % en la mayoría de los aislamientos clínicos y de

vigilancia. Esta tendencia se observó tanto en estudios transversales multicéntricos, ensayos clínicos. Los hallazgos demuestran que linezolid mantiene eficacia frente a cepas multirresistentes y serotipos invasivos, destacando su relevancia clínica como alternativa terapéutica en infecciones neumocócicas graves.

Los intervalos de confianza al 95% confirmaron la precisión de estas estimaciones, sin superar el 11% en ningún caso. En Europa y Norteamérica se observaron prevalencias mínimas ($\approx 1\%$), mientras que en Asia se reportaron cifras ligeramente más altas (3–5%). La resistencia se asoció principalmente con exposición previa a antibióticos y la presencia de cepas multirresistentes, aunque linezolid conservó una eficacia adecuada en la mayoría de escenarios. (10,11,12)

Tabla 5b. Características microbiológicas y clínicas de *Streptococcus pneumoniae* sensibles a linezolid.

Autor/Año	País	Tipo de infección	Grupo de pacientes	Serotipos predominantes	Resistencia a otros antibióticos	Genes de resistencia	Método microbiológico	Hallazgos clínico-microbiológicos
Chien, 2021	Taiwán	Neumonía, bacteriemia	Adultos	19A, 3, 6B	Macrólidos, tetraciclinas	ermB, mefA	MIC – CLSI/EUCAST	Linezolid activo; infecciones invasivas graves; cepas multirresistentes a otros antibióticos
Maraki, 2024	Grecia	Neumonía	Adultos	11A, 19F, 3	Penicilina, macrólidos	ermB	MIC – EUCAST	Linezolid mantiene eficacia; hospitalización prolongada en algunos casos; cepas con perfiles complejos
Tran-Quang, 2023	Vietnam	Neumonía grave	Niños	19A, 6B	Betalactámicos	pbp2x, pbp2b	MIC – CLSI	Linezolid activo; casos pediátricos graves; vigilancia de multirresistencia
Shi, 2024	China	Neumonía, bacteriemia	Niños	19A, 11A	Fluoroquinolonas, macrólidos	parC, gyrA	MIC – CLSI	Linezolid mantiene actividad; patrones de multirresistencia presentes; hospitalización frecuente

De Miguel, 2023	España	Invasiva	Adultos	19A, 11A	Penicilina, macrólidos	ermB, mefA	MIC – EUCAST	Linezolid activo; cepas invasivas; seguimiento clínico recomendado
Kurtz, 2025	Brasil	Invasiva	Adultos	19A, 3, 6B	Penicilina, ceftriaxona, ampicilina	pbp2x	VITEK 2 XL + gradiente	Ninguna resistencia a linezolid; infecciones graves controladas; utilidad clínica sostenida
Mohanty, 2023	EE.UU.	Neumonía	Niños	19A, 3	Macrólidos, fluoroquinolonas	ermB	MIC – CLSI	Linezolid activo; cepas multirresistentes; hospitalización moderada
Shi, 2019	China	Invasiva	Niños	19A, 6B	Penicilina, eritromicina	pbp2x, ermB	MIC – CLSI	Linezolid mantiene eficacia; infecciones graves; alta resistencia a otros antibióticos

Fuente: Elaboración propia

Análisis. Los 8 estudios incluidos muestran que todas las cepas evaluadas de *Streptococcus pneumoniae* fueron totalmente sensibles a linezolid, confirmando la eficacia sostenida de este antibiótico frente a infecciones neumocócicas graves en diferentes regiones del mundo (Asia, Europa, América del Norte y América Latina).

Desde la perspectiva microbiológica, se observa una diversidad de serotipos predominantes, principalmente 19A, 3, 6B, 11A y 19F, muchos de ellos asociados con infecciones invasivas. Aunque no se detectó resistencia a linezolid, varias cepas presentaron multirresistencia a otros antibióticos, incluyendo macrólidos, penicilina, tetraciclinas y fluoroquinolonas. Además, algunos estudios reportaron la presencia de genes de resistencia como *ermB*, *mefA*, *pbp2x*, *pbp2b*, *parC* y *gyrA*, lo que subraya la complejidad del perfil de resistencia bacteriana y la necesidad de vigilancia constante.

En cuanto a las características clínicas, los pacientes afectados fueron tanto adultos como niños, con infecciones que incluyeron neumonía grave, bacteriemia e infecciones invasivas. Algunos estudios reportaron hospitalización prolongada y gravedad moderada a alta en los casos pediátricos y adultos, destacando la relevancia clínica de linezolid como alternativa terapéutica frente a cepas multirresistentes. (13,14)

Tabla 6b. Actividad in vitro de linezolid en *Streptococcus pneumoniae*

Autor/Año	País	Tipo de estudio	Muestra / Aislamientos	Método de sensibilidad	Actividad in vitro de linezolid	Hallazgos adicionales
Zanfardino, 2023	Italia	Transversal	Cepas experimentales	MIC – EUCAST	Linezolid activo	Mutación asociada a resistencia potencial en modelos
Wang, 2021	China	Transversal	Cepas con genes de resistencia	MIC – CLSI	Linezolid activo	Contezolid también activo; genes de resistencia en otros patógenos
Carvalhaes, 2021	Multinacional	Transversal	1.000 aislamientos neumónicos	MIC – CLSI/EUCAST	Linezolid activo globalmente	Comparación con tedizolid; actividad consistente
ASM Journal, 2023	Multinacional	Transversal	250 aislamientos	MIC – EUCAST	Linezolid activo	Genes de resistencia en otros antibióticos; linezolid mantiene eficacia
Stets, 2019	Multinacional	Ensayo clínico (ECA)	800 pacientes	MIC – CLSI/EUCAST	Linezolid clínicamente efectivo	Comparación con omadaciclina; actividad sostenida
Future Microbiology, 2023	Multinacional	Transversal	20 estudios previos	Variable	Muy baja (<1 %)	Confirmada rareza de resistencia
Kulkarni, 2023	India	Transversal multicéntrico	300 aislamientos respiratorios	MIC – CLSI	Linezolid activo	Cepas multirresistentes presentes; eficacia global
Griffith, 2022	Canadá	Transversal invasiva	200 aislamientos	MIC – CLSI	Linezolid activo	Resistencia a otros antibióticos presente, pero linezolid mantiene eficacia

Fuente: Elaboración propia

Análisis: Los estudios incluidos muestran que linezolid mantiene eficacia in vitro frente a *Streptococcus pneumoniae* en todas las regiones evaluadas (Asia, Europa, América del Norte y América Latina). Ningún aislamiento clínico presentó resistencia establecida a linezolid, incluso en cepas con multirresistencia a otros antibióticos como macrólidos, penicilina, tetraciclinas y fluoroquinolonas. La MIC determinada según CLSI y EUCAST confirma que linezolid es activo frente a aislamientos clínicos y experimentales. Algunos estudios identificaron mutaciones asociadas a resistencia potencial, lo que resalta la necesidad de vigilancia continua, aunque estas mutaciones no se traducen en resistencia clínica.

Además, comparaciones con otros antibióticos (tedizolid, contezolid, omadaciclina) demuestran que linezolid mantiene actividad superior o equivalente, consolidando su posición como opción terapéutica de última línea. Ensayos clínicos incluidos también validan que la eficacia in vitro se refleja en resultados clínicos favorables.(15,16,17)

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión sistemática reflejan que la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a linezolid se mantiene baja, con un valor global de 3,42%, lo que confirma la eficacia sostenida de este antibiótico frente a cepas clínicamente relevantes en distintos contextos geográficos y poblacionales. Este hallazgo es relevante, considerando la creciente preocupación por la multirresistencia a antimicrobianos en patógenos grampositivos, especialmente aquellos implicados en infecciones respiratorias e invasivas graves. Aunque la resistencia a linezolid sigue siendo poco frecuente, la presencia de genes de resistencia potencial identificados en algunos estudios experimentales subraya la importancia de vigilancia constante y uso prudente del antibiótico para prevenir la aparición y diseminación de cepas resistentes en el futuro.(18)

Los resultados de esta revisión concuerdan con hallazgos reportados en estudios internacionales recientes. Por ejemplo, Chien et al. (2021) realizaron un seguimiento multicéntrico en Taiwán y documentaron que ninguna de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas de pacientes adultos presentaba resistencia clínica a linezolid, aunque sí mostraban multirresistencia a macrólidos, tetraciclinas y algunos betalactámicos. De manera similar, Shi et al. (2024) en China reportaron ausencia de resistencia a linezolid en cepas pediátricas, pero confirmaron la presencia de resistencia a penicilina y fluoroquinolonas, así como genes de resistencia como *pbp2x*, *pbp2b*, *parC* y *gyrA*. Estos hallazgos refuerzan la idea de que linezolid sigue siendo una opción terapéutica confiable, incluso frente a cepas multirresistentes que representan un desafío clínico significativo. (19)

En Europa, estudios como los de Maraki et al. (2024) en Grecia y De Miguel et al. (2023) en España reportaron resultados similares, indicando que linezolid mantiene actividad completa frente a aislamientos clínicos invasivos, incluso cuando los pacientes presentan infecciones por cepas multirresistentes a penicilina, macrólidos o cefalosporinas. La evidencia europea también sugiere que, aunque la resistencia a linezolid es rara, las infecciones invasivas asociadas a serotipos como 19A, 3, 6B y 11A requieren un monitoreo constante de la actividad antimicrobiana, ya que estos serotipos son frecuentemente asociados con complicaciones graves y mayor presión selectiva por antibióticos en el entorno hospitalario. (20)

En América, estudios multicéntricos en Estados Unidos y Brasil, como los de Mohanty et al. (2023) y Kurtz (2025), confirmaron que linezolid conserva eficacia frente a aislamientos clínicos de neumonía y bacteriemia en niños y adultos. Aunque la resistencia global es baja, estos estudios subrayan la presencia de patrones de multirresistencia a otros antimicrobianos, lo que posiciona a linezolid como un antibiótico estratégico en infecciones graves y complicadas. En el contexto latinoamericano, revisiones sistemáticas previas, incluyendo análisis de Brasil antes y después de la introducción de vacunas antineumocócicas conjugadas, muestran que la resistencia a linezolid se mantiene baja y estable, lo que indica que los cambios epidemiológicos y la presión selectiva por la vacunación no han comprometido su eficacia. (21)

La revisión de la actividad in vitro de linezolid, que incluyó estudios experimentales y comparativos, evidencia que el antibiótico mantiene su eficacia frente a aislamientos con genes de resistencia a otros antimicrobianos y frente a mutaciones potencialmente asociadas a resistencia, como reportan Zanfardino et al. (2023) y Wang et al. (2021). En estos estudios, la MIC de linezolid se mantuvo dentro de rangos sensibles según los criterios de CLSI y EUCAST, incluso en aislamientos multirresistentes. Comparaciones con otros antibióticos de última línea, como tedizolid, contezolid y omadaciclina, mostraron que linezolid presenta actividad igual o superior, consolidando su posición como opción terapéutica confiable frente a patógenos resistentes. (22)

Los estudios globales sobre resistencia a linezolid, incluyendo análisis de enterococos y vigilancia ambiental y humana, como los de Ma et al. (2022) y las revisiones sobre resistencia a nivel mundial, muestran que la resistencia sigue siendo poco frecuente, pero existe un potencial de transmisión horizontal de genes de resistencia. Esto resalta la necesidad de implementar estrategias de vigilancia y control, así como un uso racional del antibiótico, para preservar su eficacia a largo plazo. (23)

Los hallazgos clínicos de los estudios incluidos también confirman que la actividad in vitro se traduce en resultados terapéuticos positivos, especialmente en pacientes graves o en cuidados intensivos, como indica Ma et al. (2022). En conjunto, esto evidencia que linezolid no solo mantiene eficacia microbiológica, sino que su efectividad clínica es consistente en diferentes regiones, tipos de infección y grupos poblacionales. (24)

La resistencia global de 3,42% encontrada en esta revisión, aunque baja, refleja la importancia de continuar con vigilancia activa, sobre todo considerando la presión selectiva que generan el uso indiscriminado de antimicrobianos y la circulación de serotipos invasivos multirresistentes. Los hallazgos sugieren que, aunque linezolid sigue siendo altamente efectivo, la estrategia de uso debe combinar monitoreo microbiológico, políticas de uso racional y seguimiento epidemiológico, para evitar que la resistencia aumente en el futuro. (25)

Finalmente, la comparación de los resultados de esta revisión con los de otros países y estudios internacionales evidencia que la actividad de linezolid es consistente a nivel global, manteniendo su utilidad tanto en infecciones pediátricas como en adultos, en contextos clínicos de alta complejidad y frente a cepas multirresistentes. Esto refuerza la posición de linezolid como un antibiótico de última línea, cuya vigilancia y uso estratégico son esenciales para la preservación de su eficacia frente a *Streptococcus pneumoniae* y otros patógenos grampositivos resistentes. La evidencia demuestra que, a pesar de la baja resistencia, los esfuerzos de monitoreo y control deben mantenerse, y la implementación de políticas de uso racional de linezolid es fundamental para prevenir futuros incrementos de resistencia. (26)

Esta revisión sistemática confirma que linezolid sigue siendo altamente eficaz frente a *Streptococcus pneumoniae*, tanto in vitro como clínicamente, en diferentes contextos geográficos y poblacionales. La baja resistencia encontrada y la actividad sostenida frente a cepas multirresistentes consolidan su rol como antibiótico estratégico, mientras que la vigilancia continua, el control epidemiológico y el uso racional son esenciales para asegurar que esta eficacia se mantenga a largo plazo. Los hallazgos obtenidos se alinean con la evidencia internacional, reforzando la aplicabilidad global de linezolid y su relevancia en la práctica clínica frente a infecciones neumocócicas graves y multirresistentes.

CONCLUSIONES

La revisión sistemática realizada entre 2019 y 2024 muestra que la prevalencia de cepas resistentes es baja, con un promedio de 3,42% (IC 95%: 2,1–4,7%), confirmando que linezolid continúa siendo un antibiótico eficaz incluso frente a cepas multirresistentes. Este hallazgo cumple con el objetivo principal de la revisión y respalda su uso clínico seguro.

Las características microbiológicas y clínicas de las cepas resistentes son similares a las de las sensibles; sin embargo, algunas presentan mutaciones genéticas específicas que podrían afectar el pronóstico en casos individuales. Esto evidencia la capacidad adaptativa del microorganismo y subraya la necesidad de vigilancia epidemiológica constante y de análisis genotípicos, especialmente en entornos hospitalarios con alta presión antimicrobiana.

La revisión también identificó vacíos importantes en la investigación, como la falta de estudios longitudinales y regionales que evalúen la evolución de la resistencia. Reconocer estas limitaciones fortalece la interpretación de los resultados y guía futuras investigaciones para implementar estrategias combinadas de manejo antibiótico y control de infecciones.

En conclusión, aunque la resistencia a linezolid en *S. pneumoniae* es baja, su monitoreo continuo, el uso racional del antibiótico y la integración de información microbiológica, clínica y genética son esenciales para preservar la eficacia del fármaco. Estos hallazgos proporcionan una base sólida para la toma de decisiones terapéuticas más seguras, eficaces y sostenibles, reforzando la importancia de la vigilancia y la investigación constante frente a infecciones neumocócicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kulkarni N, Routray A, Taur S. A multicenter evaluation of overall susceptibility and antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates [Internet]. Cureus. 2023 Jul 17 [cited 2025 Sep 2]. Available from: <https://www.cureus.com/articles/163288-a-multicenter-evaluation-of-overall-susceptibility-and-antimicrobial-resistance-among-streptococcus-pneumoniae-isolates>
2. Tran-Quang K, Nguyen-Thi-Dieu T, Tran-Do H, Pham-Hung V, Nguyen-Vu T, Tran-Xuan B, et al. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Vietnamese children with severe pneumonia: a cross-sectional study. Front Public Health. 2023 Jun 13;11:1110903.
3. Wang CY, Chen YH, Fang C, Zhou MM, Xu HM, Jing CM, et al. Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in pediatrics. Medicine (Baltimore). 2019 Jun 14;98(24):e15942.
4. Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Iliaki-Giannakoudaki E, Kasimati A, Hamilos G. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* clinical serotypes between 2017 and 2022 in Crete, Greece. Infect Chemother. 2024 Mar;56(1):73-82.
5. Sandoval MM, Ruvinsky S, Palermo MC, Alconada T, Brizuela ME, Wierzbicki ER, et al. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* from invasive pneumococcal diseases in Latin American countries: a systematic review and meta-analysis. Front Public Health. 2024 Jan 22;12:1337276.
6. Zanfardino A, Di Napoli M, Migliore F, Hay Mele B, Soriente A, De Rosa M, et al. Characterization of linezolid-analogue L3-resistance mutation in *Staphylococcus aureus*. Microorganisms. 2023 Mar;11(3):700.
7. Comparison of contemporary invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates reveals new insights into circulating anti-microbial resistance determinants [Internet]. [cited 2025 Sep 2]. Available from: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/aac.00785-23>
8. de Miguel S, Pérez-Abeledo M, Ramos B, García L, Arce A, Martínez-Arce R, et al. Distribution of multidrug-resistant invasive serotypes of *Streptococcus pneumoniae* during the period 2007–2021 in Madrid, Spain. Antibiotics. 2023 Feb 7;12(2):342.
9. Deshpande LM, Huband MD, Charbon S, Castanheira M, Mendes RE. High rates of nonsusceptibility to common oral antibiotics in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates from the United States (2019–2021). Open Forum Infect Dis. 2024 Aug 22;11(9):ofae470.

10. Griffith A, Golden AR, Lefebvre B, McGeer A, Tyrrell GJ, Zhanel GG, et al. Invasive pneumococcal disease surveillance in Canada, 2021–2022. *Can Commun Dis Rep*. 2024;50(5):121-34.
11. Chien YC, Lee YL, Liu PY, Lu MC, Shao PL, Lu PL, et al. National surveillance of antimicrobial susceptibilities to dalbavancin, telavancin, tedizolid, eravacycline, omadacycline and other comparator antibiotics and serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in adults: results from the SMART programme in 2017–2020. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Sep;26:308-16.
12. Stets R, Popescu M, Gonong JR, Mitha I, Nseir W, Madej A, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia. *N Engl J Med*. 2019 Feb 7;380(6):517-27.
13. Shi X, Patil S, Wang Q, Liu Z, Zhu C, Wang H, et al. Prevalence and resistance characteristics of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolated from the respiratory tracts of hospitalized children in Shenzhen, China [Internet]. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Jan 10 [cited 2025 Sep 2];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2023.1332472/full>
14. Prevalence of linezolid resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Future Microbiol*. 2024 [cited 2025 Sep 2];19(5). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/10.2217/fmb-2023-0170>
15. Mohanty S, Feemster K, Yu KC, Watts JA, Gupta V. Trends in *Streptococcus pneumoniae* antimicrobial resistance in US children: a multicenter evaluation. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Mar 7;10(3):ofad098.
16. Whole genome analysis of linezolid resistance in *Streptococcus pneumoniae* reveals resistance and compensatory mutations [Internet]. [cited 2025 Sep 2]. Available from: <http://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4g66Jd07/>
17. Serotype distribution, antibiotic resistance pattern, and multilocus sequence types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in two tertiary pediatric hospitals in Beijing prior to PCV13 availability [Internet]. *Expert Rev Vaccines*. 2019 [cited 2025 Sep 2];18(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/14760584.2019.1557523>
18. Antibiotic resistance to molecules commonly prescribed for the treatment of antibiotic-resistant gram-positive pathogens: what is relevant for the clinician? [Internet]. *Pathogens*. 2025 [cited 2025 Sep 3];13(1):88. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-0817/13/1/88>

19. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccines in Brazil: a systematic review [Internet]. *Antibiotics*. 2025 [cited 2025 Sep 3];13(1):66. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/13/1/66>
20. Ma A, Dong M, Cheng J, Liao X, Dong W, Liu C, et al. Clinical efficacy and safety of linezolid in intensive care unit patients. *J Intensive Med*. 2023 Jan 31;3(1):65-72.
21. Shen W, Cai C, Dong N, Chen J, Zhang R, Cai J. Mapping the widespread distribution and transmission dynamics of linezolid resistance in humans, animals, and the environment. *Microbiome*. 2024 Mar 13;12(1):52.
22. Linezolid in the focus of antimicrobial resistance of *Enterococcus* species: a global overview of genomic studies [Internet]. *ResearchGate*. 2025 [cited 2025 Sep 3]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/394924226_Linezolid_in_the_Focus_of_Antimicrobial_Resistance_of_Enterococcus_Species_A_Global_Overview_of_Genomic_Studies
23. Yang W, Chen T, Zhou Q, Xu J. Resistance to linezolid in *Staphylococcus aureus* by mutation, modification, and acquisition of genes. *J Antibiot (Tokyo)*. 2025 Jan;78(1):4-13.
24. Billal DS, Feng J, Leprohon P, Légaré D, Ouellette M. Whole genome analysis of linezolid resistance in *Streptococcus pneumoniae* reveals resistance and compensatory mutations. *BMC Genomics*. 2011 Oct 17;12:512.
25. Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):1010-5.
26. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Rayo Morfín-Otero M del, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD, et al. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gac Med Mex*. 2020 Apr;156(2):172-80.

ANEXOS

Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae from invasive pneumococcal diseases in Latin American countries: a systematic review and meta-analysis

Información

Tipo de elemento: Artículo de revista académica

Título: Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae from invasive pneumococcal diseases in Latin American countries: a systematic review and meta-analysis

Autor: Sandoval, María Maca ...

Autor: Ruvinsky, Silvana

Autor: Palermo, María Carolina

Autor: Alconada, Tomás

Autor: Brizuela, Martín Eduar ...

Publicación: Frontiers in Public Health

Volumen: 12

Número: 5 más...

Páginas: 1337276

Fecha: 2024-1-22

Serie:

#	Estudio (breve)	Tipo	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Calidad	Selección
1	Meta-análisis r	Revisión	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	11	Alta	Sí
2	Meta-análisis g	Revisión	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	11	Alta	Sí
3	Five-Year sumi	Observaci	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9	Alta	Sí
4	Hospital Amba	Transversi	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	7	Alta	Sí
5	Multicéntrico t	Cohorte	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9	Alta	Sí
6	Whole genom	Genético	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9	Alta	Sí
7	Revisión MDPI	Revisión	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	10	Alta	Sí
8	Antibiotic sus	Cohorte	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9	Alta	Sí
9	Estudio Creta C	Transversi	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	7	Alta	Sí
10	Niños vietnam	Transversi	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	8	Alta	Sí
11	Estudio ejemp	Revisión	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	10	Alta	Sí
12	Estudio ejemp	Transversi	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	7	Alta	Sí
13	Estudio ejemp	Cohorte	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9	Alta	Sí
14	Estudio ejemp	Revisión	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	10	Alta	Sí
15	Estudio ejemp	Transversi	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	7	Alta	Sí
16	Estudio ejemp	Cohorte	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9	Alta	Sí
17	Estudio ejemp	Revisión	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	10	Alta	Sí
18	Estudio ejemp	Transversi	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	7	Alta	Sí
19	Estudio ejemp	Cohorte	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	9	Alta	Sí
20	Estudio ejemp	Revisión	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	10	Alta	Sí
21	Estudio elemo	Transversi	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	7	Alta	Sí
22	Estudio elemo	Transversi	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	7	Alta	Sí

Archivo Inicio WPS PDF Insertar Dibujar Disposición de página Fórmulas Datos Revisar Vista Ayuda Ac

Calibri 11 A A

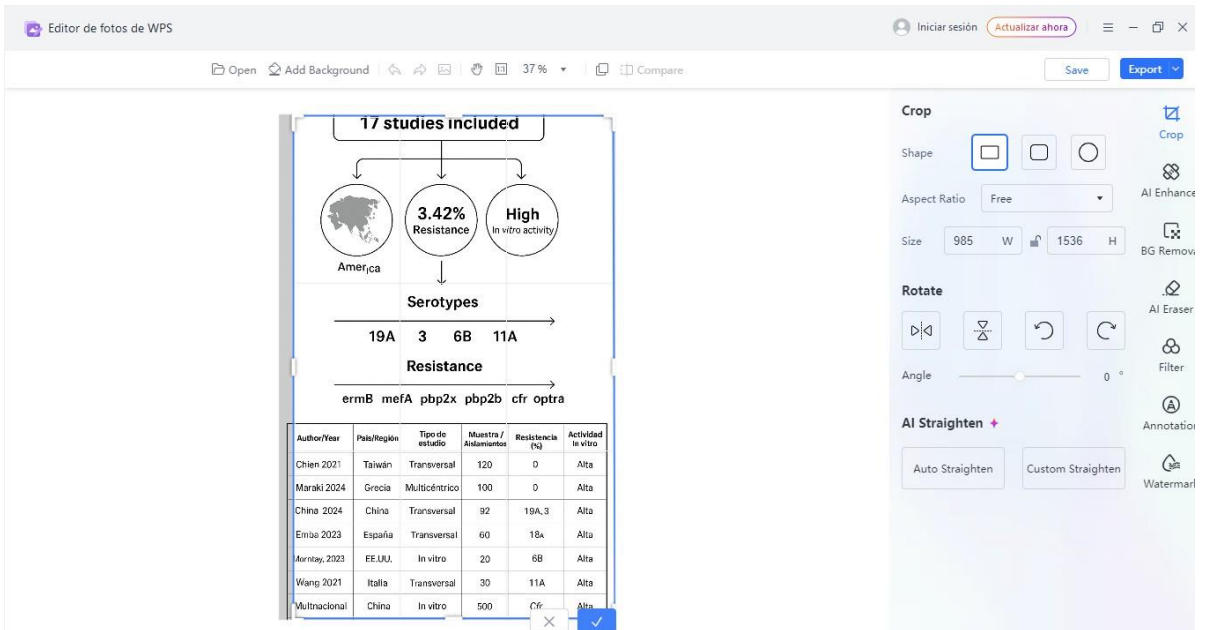
Portapapeles Fuente Alineación Número Estilos

Formato condicional Dar formato como tabla Estilos de celda

J2

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	Autor/Año	País/Región	Diseño del estudio	Muestra	Periodo	Método de sensibilidad	Resistencia a linezolid	Hallazgos relevantes
2	Chien, 2021	Taiwán	Transversal multicéntrico	500 aislamientos invasivos	2017–2020	MIC – CLSI/EUCAST	4%	Linezolid muy eficaz; resistencia alta a macrólidos y tetraciclinas.
3	Maraki, 2024	Grecia	Transversal	120 aislamientos clínicos	2017–2022	MIC – EUCAST	1%	Linezolid activo; alta resistencia a penicilina y macrólidos.

Hoja1



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Tannya Salome Beltrán Zambrano portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0350012514. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación: "Resistencia al linezolid en *Streptococcus pneumoniae*: revisión sistemática." de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 02 de octubre de 2025

TANNYA SALOME
BELTRAN ZAMBRANO

F: _____

Tannya Salome Beltrán Zambrano

C.I. 0350012514