

Tratamiento prolongado con linezolid: eficacia y seguridad.

Marta Lobo Antuña.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Avda. de los Reyes Católicos 2, Madrid, España.

Victoria Lobo Antuña.

Servicio de Medicina Interna, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Avda. de les Tres Creus 2, Valencia, España.

Luis López Cubero.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Avda. de los Reyes Católicos 2, Madrid, España

RESUMEN:

Linezolid es un antibiótico con eficacia reconocida para el tratamiento de infecciones cutáneas y de partes blandas producidas por gérmenes gram positivos. Su biodisponibilidad oral permite el tratamiento ambulatorio evitando hospitalizaciones prolongadas. Aunque las reacciones adversas relacionadas con este medicamento no son frecuentes, deben ser conocidas y prevenidas. Presentamos el caso de una paciente en tratamiento prolongado con linezolid que presentó alteraciones digestivas (vómitos), hematológicas (anemia severa) y neurológicas (anestesia distal de extremidades inferiores), atribuidas ambas a un efecto adverso del fármaco. Tras la suspensión del mismo se consiguió la recuperación completa de la clínica digestiva y la anemia, pero únicamente mejoría parcial de las manifestaciones neurológicas.

PALABRAS CLAVE: linezolid, efectos adversos.

ABSTRACT:

Linezolid is an antibiotic with recognized efficacy for the treatment of skin infections and soft tissue produced by gram positive germs. Its oral bioavailability allows outpatient treatment avoiding prolonged hospitalizations. Although adverse reactions related to this drug are not frequent, they must be known and prevented. We present the case of a patient undergoing prolonged treatment with linezolid who presented digestive (vomiting), hematological (severe anemia) and neurological (distal anesthesia of the lower extremities) alterations, all of them attributed to the drug. After its suspension, there was complete recovery of digestive symptoms and anemia, but only partial improvement of the neurological manifestations was achieved.

KEY WORDS: linezolid, drug-related adverse reactions

INTRODUCCIÓN

Linezolid es un antibiótico de la familia oxazolidonas, indicado en el tratamiento de infecciones graves producidas por bacterias Gram-positivas. Pese a su eficacia, su administración no está exenta de riesgos, especialmente cuando la duración del tratamiento supera las cuatro semanas recomendadas en su ficha técnica. Presentamos el caso de una paciente en tratamiento prolongado con linezolid, con manifestaciones clínicas digestivas, hematológicas y neurológicas atribuidas a un efecto adverso de este medicamento. La retirada del fármaco se acompañó de mejoría completa digestiva y hematológica y parcial del cuadro neurológico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 84 años, alérgica a quinolonas, gentamicina, ketoconazol y meropenem que consulta derivada de otro centro tras cirugía de artrodesis D3-D7, complicada con abscesos paravertebrales y retroperitoneales por *Staphylococcus epidermidis*. Había sido tratada con cirugía y vancomicina parenteral durante dos semanas de ingreso hospitalario, y tras el alta hospitalaria, con linezolid vía oral (600 mg. cada 12 horas). Tras cinco meses desde el inicio de la antibioterapia, consultó por astenia y debilidad muscular, disfagia, vómitos alimentarios, y hormigueo distal en las cuatro extremidades. No presentaba síndrome general ni evidencia de sangrados externos. En la exploración física destacaba: palidez de mucosas, tacto rectal normal, y anestesia de las tres modalidades desde ambas rodillas hasta región distal, disminución de los reflejos rotulianos y aquíleos bilaterales, fuerza conservada, y maniobra de Romberg positiva. Estudios analíticos: anemia normocítica normocrómica arregenerativa con frotis de sangre periférica normal, ferritina elevada, y resto de bioquímica normal. Estudio de infección y autoinmunidad negativos. Una gastroscopia mostró un pólipo en fórnix, que fue extirpado, y gastropatía antral leve sin sangrado. Los estudios de imagen, TC abdominal y RM de columna, no mostraron cambios respecto a previos. Un estudio neurofisiológico mostró ausencia de conducción de la vía somatosensorial central bilateral. Recibió un concentrado de hematíes, vitamina B1 y B6, medicación neuropática (pregabalina) y rehabilitación. Presentó evolución favorable de la clínica digestiva y hematológica, con escasa mejoría neurológica.

Se diagnosticó de posible efecto adverso a linezolid en base a la aparición del cuadro clínico tras su administración prolongada y la mejoría progresiva tras

la suspensión del tratamiento, descartada otra etiología subyacente. Fue notificado a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

DISCUSIÓN

Linezolid es un antibiótico indicado para el tratamiento en adultos de neumonías e Infecciones complicadas de piel, tejidos blandos y patología osteoarticular, causadas por bacterias Gram-positivas¹⁻³. Su buena tolerancia y biodisponibilidad oral permite disminuir las estancias hospitalarias^{2,3}.

La duración del tratamiento depende del lugar y gravedad de la infección, y de la respuesta clínica. En la ficha técnica del fármaco se recomienda no sobrepasar 28 días ya que se desconoce su seguridad y eficacia cuando se administra durante períodos superiores. Varios autores han demostrado que es una alternativa segura en tratamientos de hasta 3 meses de duración^{2,3}.

Sus efectos secundarios más frecuentes incluyen trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dispepsia, o dismotilidad esofágica, que remiten tras la suspensión del fármaco^{1,2}.

La mielosupresión producida por linezolid incluye anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia, guarda relación con la duración del tratamiento y su prevalencia y gravedad aumentan a partir de dos semanas del mismo²⁻⁶. Otros factores que condicionan la gravedad de la anemia son la patología hematológica de base⁴, función renal alterada y la edad avanzada², por lo que se recomienda un seguimiento analítico estrecho durante el tratamiento, y su interrupción inmediata si fuese oportuno^{2,5,6}. La toxicidad hematológica por linezolid es reversible en la mayoría de los pacientes^{1,2,4-6}.

La neuropatía asociada a este fármaco tiene una frecuencia de presentación desconocida, y se asocia con una administración prolongada. Suele afectar a fibra nerviosa gruesa, demostrable por electroneurografía, y en algún caso produce una polineuropatía de fibra fina, sin hallazgos electroneurográficos, cuya confirmación exigiría una biopsia cutánea^{7,8}. Tras la suspensión del fármaco y pese a tratamiento, la evolución de la neuropatía periférica es incierta. En algunos estudios se ha evidenciado que la administración de vitamina B6 podría evitar o mejorar la toxicidad hematológica, aunque carece de efecto sobre la neuropatía^{9,10}.

Linezolid es un antibiótico bien tolerado y con una excelente biodisponibilidad oral, que le convierte en

una alternativa frente a fármacos de administración exclusivamente parenteral como los glicopéptidos, lo que permite el tratamiento ambulatorio. Sin embargo no está exento de riesgos, especialmente en tratamientos prolongados y pacientes de mayor edad, como el caso que presentamos, en el que los efectos adversos guardaron relación con una duración del tratamiento que sobrepasó los límites de seguridad aceptados. Aunque se consiguió la reversibilidad de los síntomas gastrointestinales y hematológicos, sólo fue posible la mejoría parcial de la clínica neurológica. El médico prescriptor no sólo debe respetar las recomendaciones sobre duración del tratamiento, sino mantener un alto nivel de sospecha ante posibles efectos secundarios. La utilización prolongada de linezolid no está exenta de riesgos, y su administración en estas condiciones, exige realizar la oportuna monitorización clínica y hematológica. La notificación de la sospecha de reacción adversa de este fármaco al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), permitirá contribuir a conocer la relación riesgo/beneficio del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Linezolid Accordpharma. (Consultado el 1 de julio de 2019). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78296/78296_ft.pdf
2. Jover-Díaz F, Talents A, Alcalá-Santaella R et al. Eficacia y tolerabilidad de linezolid en infecciones osteoarticulares por gérmenes gram positivos multiresistentes. *Rev Clin Esp* 2010; 210: 145-146
3. Gómez Garduño A, Asenjo Segovia S, Otermin Maya I et al. Tolerancia y toxicidad del tratamiento prolongado con linezolid en las infecciones de implantes ortopédicos. Experiencia clínica durante 10 años de un centro monográfico de cirugía ortopédica. *Rev Clin Esp* 2016; 216 (Espec Congr): 270
4. Gerson S L, Kaplan S L, Bruss JB et al. Hematologic effects of linezolid: summary and clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2723-2726
5. González-Del Castillo J, Candel FJ, Manzano-Lorenzo R et al. Predictive score of haematological toxicity in patients treated with linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 1511-1517
6. Moraza L, Leache L, Aquerreta I, Ortega A. Linezolid-induced haematological toxicity. *Farm Hosp* 2015; 39: 320-332
7. Basantsova, N.Y., Starshinova, A.A., Dori, A. et al. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. *Neurol Sci* 40, 1343-1350 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03871-x>
8. Chan C, Sun H, Hsieh. Painful neuropathy with skin denervation after prolonged use of linezolid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 97-99
9. Spellberg B, Yoo T., Bayer A. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. *JAC* 2004; 54: 832-835
10. Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, Adachi J, Ying J, Rolston K, et al. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(2):421-4