

Nota corta

Tratamiento prolongado con linezolid con buena tolerabilidad hematológica

A. Ramos¹, M.J. García¹, F. Blasco¹ y M.L. Valverde²

Servicios de ¹Medicina Interna (Unidad de Infecciosas) y ²Traumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

Las infecciones producidas por bacterias grampositivas se han incrementado significativamente en los últimos años y son la causa de la mayoría de las bacteriemias nosocomiales (1). Un número progresivamente mayor de estos patógenos han desarrollado resistencia a los antimicrobianos utilizados más comúnmente (2, 3).

El linezolid es un antimicrobiano perteneciente al grupo de las oxazolidinonas cuyo mecanismo de acción es la interrupción de la síntesis de proteínas mediante el bloqueo de la formación del complejo de iniciación. Su actividad está limitada a las bacterias aerobias grampositivas, incluyendo estafilococos y estreptococos resistentes a otros fármacos (4). En general es un fármaco bien tolerado, aunque se han descrito casos de mielosupresión grave con anemia y trombocitopenia (5). En los ensayos clínicos de fase III, la frecuencia de trombocitopenia en pacientes tratados hasta 28 días fue del 2,4% (rango de 0,3% a 10,0%). Su aparición estaba relacionada con la duración del tratamiento y el área bajo la curva, y no se produjeron hemorragias atribuibles a este efecto (6). También se ha comunicado que hasta el 10% de los pacientes pueden desarrollar un descenso del 25% en la cifra inicial de plaquetas, aunque en muchos casos esta cifra se sitúa dentro de los límites normales (7).

CASO 1

Mujer de 77 años, obesa, con antecedentes de colecistectomía por colecistitis aguda, gonartrosis bilateral, alergia a la vancomicina, prótesis total de rodilla izquierda en abril de 2001 con infección de la herida quirúrgica por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. En noviembre de 2002 se diagnostica infección de la prótesis, de nuevo por *S. aureus* sensible a la meticilina, por lo que ésta se retira y se implanta un espaciador de la rodilla impregnado en gentamicina. La paciente recibió cloxacilina (2 g/4 horas) durante un mes y se procedió a la reimplantación de una nueva prótesis. En mayo de 2003 se observa, de nuevo, una infección de la prótesis y se decide tratamiento con linezolid (600 mg/12 horas por vía oral). En ese momento el hemograma mostraba una anemia de proceso crónico con 9,5 g/dl de hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM) de 93 fl, 8100 leucocitos/mm³ (61% segmentados, 30% linfocitos y 9% monocitos) y 364.000 plaquetas/mm³. El tratamiento tuvo que mantenerse durante tres meses por la lenta mejoría clínica y la persistencia de los signos analíticos de infección (velocidad de sedimentación y proteína C reactiva plasmática). El hemograma de control realizado al mes mostraba una Hb de 10,5 g/dl, 9300 leucocitos/mm³ con fórmula normal y 437.000 plaquetas/mm³. A los dos meses la paciente tenía 6700 leucocitos/mm³, Hb de 10,2 g/dl y

257.000 plaquetas/mm³; a los tres meses el hemograma presentaba 8800 leucocitos/mm³, Hb de 9,7 g/dl y 289.000 plaquetas/mm³.

CASO 2

Mujer de 50 años con antecedentes de intoxicación por benzodiacepinas que en diciembre de 2002, en un accidente de tráfico, sufrió fractura-luxación de cadera izquierda, fractura abierta de ambas tibias y fractura del cuello del húmero derecho. Las fracturas tibiales se trataron mediante osteosíntesis con fijación metálica e injertos óseos. En mayo de 2003 se observó una pseudoartrosis de la tibia izquierda que se trató mediante la extracción de material de la osteosíntesis inicial y colocación de una nueva placa metálica de osteosíntesis con aporte de injerto óseo. En el postoperatorio padeció una infección prolongada de la herida por *Enterococcus faecalis* resistente a la ampicilina que requirió tratamiento con teicoplanina por vía intravenosa, 400 mg/12 horas durante tres días, y posteriormente por vía intramuscular, 400 mg/24 horas, hasta cumplir dos meses de tratamiento. La paciente continuaba con febrícula, signos inflamatorios en la cicatriz y exudado purulento intermitente. Se decidió instaurar tratamiento con linezolid, 600 mg/12 horas por vía oral, que se mantuvo durante seis semanas y consiguió la resolución del cuadro clínico. El hemograma previo al tratamiento mostraba 5800 leucocitos/mm³ (66% segmentados, 24% linfocitos, 6% monocitos y 3% eosinófilos), Hb de 11,4 g/dl, VCM de 97 fl y 289.000 plaquetas/mm³. El control hematológico a las tres semanas mostraba 4100 leucocitos/mm³ con fórmula normal, Hb de 11 g/dl y 134.000 plaquetas/mm³; transcurridas cinco semanas los valores eran 5200 leucocitos/mm³, Hb de 12 g/dl y 155.000 plaquetas/mm³.

COMENTARIO

El mecanismo por el cual se produce la mielosupresión cuando se emplea linezolid y las causas para la afectación selectiva de determinados enfermos no son conocidos. No obstante, hay autores que proponen un mecanismo similar a la mielosupresión dependiente de la dosis producida por el cloranfenicol. En este sentido, se debe destacar que exis-

ten similitudes en el modo de actuación y en la composición química entre estos dos fármacos, y que la toxicidad hematológica suele ser reversible (5).

Aunque se ha observado un recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³ en el 32% de los pacientes que recibieron linezolid durante más de diez días (8), en nuestros pacientes no hubo toxicidad hematológica relevante a pesar de un periodo de tratamiento prolongado. Este resultado es coincidente con los de otros autores que han comprobado una buena tolerabilidad hematológica en infecciones de prótesis ortopédica durante dos meses de tratamiento, junto con un buen control de la infección (9).

A pesar de tratarse de dos casos aislados, consideramos que nuestra experiencia puede apoyar el empleo de linezolid en pacientes que requieran tratamientos prolongados con este fármaco, aunque siempre hay que realizar una vigilancia exhaustiva para descartar una posible toxicidad hematológica.

Correspondencia: Antonio Ramos, Servicio de Medicina Interna III, Hospital Universitario Puerta de Hierro, C/ San Martín de Porres nº 4, 28035 Madrid. Tfno.: 91 316 22 40, Fax: 91 373 05 35. e-mail: antrammar@terra.es

BIBLIOGRAFÍA

- Edmonds, M.B., Wallace, S.E., McClish, D.K. y cols. *Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis*. Clin Infect Dis 1999; 29: 239-244.
- Gold, H.S., Moellering, R.C. *Antimicrobial-drug resistance*. N Engl J Med 1996; 335: 1445-1453.
- Smith, T.L., Pearson, M.L., Wilcox, K.R. y cols. *Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 1999; 340: 493-501.
- Travis, W., Waldrep, D., Daniel, J., Skiest, M.D. *Linezolid-induced anemia and thrombocytopenia*. Pharmacotherapy 2002; 22: 109-112.
- Green, S.L., Maddox, J.C., Huttenbach, E.D. *Linezolid and reversible myelosuppression*. JAMA 2001; 285: 1291.
- Gerson, S.L., Kaplan, S.L., Bruss, J.B. y cols. *Hematologic effects of linezolid: Summary of clinical experience*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2723-2726.
- Monson, T., Schichman, S.A., Zent, C.S. *Linezolid-induced pure red blood cell aplasia*. Clin Infect Dis 2002; 35: e29-e31
- Attassi, K., Hershberger, E., Alam, R., Zervos, M.J. *Thrombocytopenia associated with linezolid therapy*. Clin Infect Dis 2002; 34: 695-698.
- Bassetil, M., Di Biagio, A., Cenderello, G. y cols. *Linezolid treatment of prosthetic hip infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. J Infect 2001; 43: 148-157.