

Acidosis metabólica y anemia severas relacionadas con linezolid

Linezolid-associated severe metabolic acidosis and anaemia

Sr. Director:

El linezolid es el primer representante de una nueva familia de antibióticos, las oxazolidinonas (como cicloserina o riva-roxabán) y constituye una alternativa en el tratamiento de infecciones por microorganismos grampositivos multirresistentes. Está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad, así como en infecciones de la piel y tejidos blandos, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Entre los efectos adversos más frecuentemente descritos destacan: diarrea, náuseas, cefaleas y candidiasis. Además, se ha asociado a mielosupresión, con casos de trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia y anemia y se han descrito varios casos de acidosis láctica inducida por linezolid¹. Una de las grandes ventajas radica en la posibilidad de administración tanto oral como intravenosa, debido a la alta biodisponibilidad (100% por vía oral).

La acidosis láctica es un trastorno severo del metabolismo asociado al desajuste del balance ácido-básico que conlleva una elevada tasa de mortalidad y que se caracteriza por una disminución del pH sérico (inferior a 7,35) y un aumento de los valores de lactato en sangre superiores a 5 mmol/l. Según su origen se ha clasificado tradicionalmente en tipo A (debido a hipoperfusión tisular) y tipo B (asociado a comorbilidades, así como al efecto de determinados fármacos: ITIAN [análogos de nucleósido], metformina, nordadrenalina, β_2 agonistas, isoniazida, tetraciclinas, propofol, propilenglicol y linezolid)^{1,2}. Otro efecto adverso poco frecuente es la anemia sideroblástica; los valores de hemoglobina suelen estar por debajo de 10 g/dl y hasta 4 g/dl, con síntomas que incluyen: fatiga, mareos y disminución de la tolerancia a la actividad física cotidiana. Se caracteriza en las analíticas por niveles bajos de hemoglobina y elevados de RDW (= ADE = amplitud de distribución eritrocitaria). El origen puede ser hereditario o adquirido, por tóxicos o fármacos, siendo más frecuente este último³.

Descripción del caso

Varón de 63 años, con enolismo crónico, fumador moderado (1 paquete al día), sin alergias conocidas a medicación, con HTA en tratamiento con inhibidores de la ECA (IECA). Inter-venido por fractura del calcáneo izquierdo en 1999 y 10 años después de fractura de tibia con colocación de material de osteosíntesis. Un mes después de la intervención de la fractura de tibia presenta infección de herida quirúrgica (del material de osteosíntesis) por *Staphylococcus haemolyticus* (sensible a clindamicina, rifampicina y glucopéptidos, y resistente al resto) lo que se decide y se inicia de tratamiento intravenoso con vancomicina (500 mg/8 h) durante los 19 días que permaneció en nuestro centro. Al alta se inicia tratamiento antibiótico domiciliario con linezolid 600 mg/12 h y seguimiento cada 2 semanas. En el día

78 de tratamiento con linezolid acude a nuestro centro en ingreso programado para extracción del material de osteosíntesis. Tras el alta reanuda el tratamiento con linezolid 600 mg/12 h citándolo para revisiones periódicas en consulta (cada 15 días los 2 primeros meses y posteriormente cada 2 meses). A los 120 días desde el inicio del tratamiento antibiótico se decide la suspensión al no encontrarse signos de infección, sin que aparecieran signos indicativos de acidosis láctica ni de anemia hemolítica. Tras 73 días sin tratamiento antibiótico acude a revisión con inflamación local y ante los resultados de la analítica (con reactantes de fase aguda elevados) se decide reanudación del tratamiento con linezolid y se cita cada 2 meses para revisión con analítica. Transcurridos 128 días desde el reinicio de linezolid acude a urgencias por presentar un cuadro de disnea, náuseas y vómitos de 7 días de duración, diagnosticándose posteriormente síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCAEST), rabdomiólisis y edema agudo de pulmón (EAP) en el marco de la acidosis láctica y anemia. En la analítica del ingreso se observan los siguientes niveles: Hb 4,40 g/dl (13,0-17,0), reticulocitos 5,24% (0,1-2,4), RDW 22,80% (11,6-14), pH 7,23 (7,35-7,45), bicarbonato 8,60 mmol/l (20,0-28,0), lactato 22,90 mmol/l (0,0-1,8). Además de la suspensión de linezolid, las medidas de soporte que se establecieron fueron: perfusión de 4 concentrados de hematíes, bicarbonato en perfusión, heparina de bajo peso molecular (HBPM), así como diuréticos y nitroglicerina para la corrección del EAP. Además se realizó una biopsia de médula ósea para estudio de anemia que confirmó la anemia sideroblástica, y gammagrafía ósea para descartar osteomielitis crónica. Con estas medidas se consiguió una mejora progresiva de los parámetros bioquímicos y hematológicos.

Discusión

Estudios poscomercialización han revelado que el uso de linezolid, particularmente en tratamientos prolongados, se asocia a diversas reacciones adversas clínicas y analíticas (neuropatías, mielodisplasias e hiperlactacidemia)⁴⁻⁸. Hasta la fecha actual se han publicado múltiples casos de anemia y más de 20 casos de acidosis láctica inducidos por linezolid en tratamientos de mayor duración¹, relacionándose el riesgo de anemia a: edad (> 58 años) y valores previos bajos de hemoglobina⁷. En la revisión de Vinh y Rubinstein⁴ se observó que la suspensión del linezolid conllevó la resolución de la hiperlactacidemia en 2 semanas (rango: 2 días-2 semanas).

En nuestro caso, el algoritmo de Karch-Lasagna⁹ estableció como «probable» la relación entre anemia, acidosis láctica y linezolid y fue notificado *online* a través del Programa de la Tarjeta Amarilla al Centro de Farmacovigilancia (FEDRA) en la Comunidad de Madrid. Según este Centro, hasta el 12 de agosto de 2010 se notificaron 24 sospechas de reacciones adversas relacionadas con linezolid. En 12 de ellas se describen trastornos hematológicos, de los cuales 5 fueron anemias (3 anemias sideroblásticas) y 4 casos de acidosis láctica. Nuestro caso es el único de los notificados en la Comunidad de Madrid que presentó acidosis láctica asociada a anemia sideroblástica.

Palenzuela et al⁸ describieron un caso de acidosis metabólica que cursó simultáneamente con anemia severa tras

7 meses de tratamiento con linezolid, en una anciana con cirrosis biliar compensada. Aunque la acidosis láctica asociada a linezolid cursa con más frecuencia en pacientes con comorbilidades, en otros estudios se ha establecido asociación en pacientes sin una comorbilidad asociada⁴, al igual que sucede en nuestro caso.

Por tanto, concluimos que el uso de linezolid, sobre todo en periodos prolongados, en tratamiento ambulatorio debería ir acompañado de un seguimiento muy estrecho de la función hematológica y bioquímica con revisiones y analíticas frecuentes. Asimismo linezolid debería ser incluido sistemáticamente en el diagnóstico diferencial de la acidosis láctica inducida por medicamentos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Velez JCQ, Janech MG. A case of lactic acidosis induced by linezolid. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:236–42.
2. Gainza FJ, Gimeno I, Muñoz R. Acidosis láctica. *Nefrología.* 1998;5:357–60.
3. Alcindor T, Bridges KR. Sideroblastic anaemias. *Br J Haematol.* 2002;116:733–43.
4. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect.* 2009;59 Suppl 1:S59–74.

5. Papadopoulos A, Plachouras D, Poulakou G, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Efficacy and tolerability of linezolid in chronic osteomyelitis and prosthetic joint infections: a case-control study. *J Chemother.* 2009;21:165–9.
6. Beekmann SE, Gilbert DN, Polgreen PM. Toxicity of extended courses of linezolid: results of an Infectious Diseases Society of America Linezolid Infections Network survey. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;62:407–10.
7. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:798–802.
8. Palenzuela L, Hahn NM, Nelson Jr RP, Arno JN, Shobert C, et al. Does linezolid cause lactic acidosis by inhibiting mitochondrial protein synthesis? *Clin Infect Dis.* 2005;40:113–6.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.

A. Prieto-Callejero*, S. Sanz Márquez y M. Pérez Encinas

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aprietoc25@gmail.com

(A. Prieto-Callejero).

doi:10.1016/j.farma.2010.12.003

Síndrome de Stevens-Johnson inducido por levofloxacino

Levofloxacin-related Stevens-Johnson syndrome

Sr. Director:

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una reacción de hipersensibilidad de tipo antígeno-anticuerpo con depósito de inmunocomplejos que afecta a la piel, a las mucosas¹ y, ocasionalmente, a algunos órganos internos. Se caracteriza por un desarrollo súbito y progresivo de un exantema pleomórfico con vesículas en la piel y en las mucosas. En un 60% de los casos se presenta en respuesta a fármacos, infecciones o por factores genéticos. Los fármacos más comúnmente implicados son los antibióticos beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), no beta-lactámicos (clindamicina, sulfonamidas, rifampicina y tetraciclinas), anticonvulsivantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidiabéticos orales y alopurinol. Entre las infecciones que pueden desencadenar el SSJ pueden mencionarse las debidas a virus del herpes simple y a *Mycoplasma spp*².

La etiología más frecuente del SSJ es el uso de antibióticos. En la literatura médica se describen varios casos asociados a la administración de quinolonas (reacción adversa recogida en la ficha técnica)^{3,4}.

Describimos el caso de una paciente que desarrolló SSJ con hipersensibilidad tardía al tratamiento con levofloxacino oral.

Mujer de 84 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina mixtard 30 y metformina 850 mg/12 h. Episodios asmáticos con varios ingresos por agudización respiratoria y tuberculosis pulmonar de la que fue tratada hace 40 años. La paciente tiene alergias confirmadas a amoxicilina-clavulánico y a cefalosporinas, con antecedentes de una reacción cutánea ampullosa en probable relación con la toma de levofloxacino un año antes del ingreso actual.

A principios de octubre de 2008 acude a su médico de atención primaria por una infección respiratoria, quien le pauta levofloxacino oral 500 mg cada 24 h. Al día siguiente de iniciar el tratamiento presentó lesiones cutáneas que no se especificaron en el informe, por lo que se retiró el antibiótico a las 96 h, comenzando tratamiento esteroideo, sin presentar mejoría clínica cutánea.

Siete días después de la retirada del antibiótico acude al servicio de urgencias con odinofagia y empeoramiento de las lesiones cutáneas ampullosas, siendo éstas de contenido hemorrágico ocasional sobre base eritematosa y localizadas principalmente en la región malar bilateral, en ambas caras laterales y superiores del cuello, en la región externa, en la mitad superior de la espalda, en los dos tercios inferiores de ambos brazos y en la cara anterior del muslo izquierdo,