

Estudio de utilización de linezolid en el Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla»

Fernández-García M.¹, Carvajal-Fernández A.², Aparicio-Hernández R. M.³, García-Luque A.⁴

Sanid. mil. 2022; 78 (2): 70-73, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Introducción: El linezolid es un antimicrobiano del grupo de las oxazolidinonas, desarrollado en la década de 1990, siendo el primero comercializado en su grupo a principios de los años 2000. Está indicado, según ficha técnica, en el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se conoce o se sospecha que está causada por bacterias gram-positivas, y en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBC) con certeza de microorganismos gram-positivos. Debido a su buena farmacocinética, rentabilidad e indicaciones anteriormente mencionadas ha cobrado especial importancia tanto en ámbito hospitalario como ambulatorio. **Sujetos y métodos:** Se llevó a cabo un estudio de utilización de medicamentos (EUM) prescripción-indicación retrospectivo, en el Hospital Central de la Defensa (HCD) «Gómez Ulla», durante el mes de septiembre de 2019, con el objetivo de conocer el patrón de uso de linezolid (indicaciones, adecuación o no a ficha técnica, pauta posológica, vía de administración utilizada, sospecha de reacciones adversas medicamentosas, características socio-demográficas y clínicas de los pacientes). El tipo de muestreo fue consecutivo no probabilístico. Se realizó un análisis estadístico descriptivo a través del programa informático SPSS 25.0. **Resultados:** Un total de 28 pacientes recibieron durante el mes de septiembre de 2019 al menos una dosis de linezolid. La IPPB fue la indicación más prevalente (53,5%) (15/28) seguida de neumonía (28,5%) (8/28). No se adecuó en 5 casos (17,8%) (5/28) a las indicaciones de ficha técnica: Infección del Tracto Urinario complicada (ITUc) (3/5), Infección Intrabdominal Complicada (IIAc) (1/5) y síndrome febril sin foco (1/5). La infección se consideró nosocomial en 32% (9/28) de los casos. El 57% (16/28) de la muestra presentaba una creatinina en plasma $\geq 1,2$ mg/dl al inicio del tratamiento. La dosis utilizada fue 600 mg/12 h en todos los pacientes, con una mediana de duración de tratamiento de 9,5 días. La vía de administración intravenosa se utilizó en el 71% de los casos (20 casos), entre estos casos en 12,5 % (2 casos) no se realizó terapia secuencial a pesar de no existir contraindicación para ello. No se detectaron reacciones adversas medicamentosas (RAM) con linezolid durante el estudio. **Conclusiones:** Se muestra la ausencia de desviaciones significativas respecto a indicaciones y pauta posológica de linezolid. Se objetiva una posible intervención informativa respecto a la terapia secuencial de este antibiótico mejorando su uso y la seguridad del paciente.

PALABRAS CLAVE: linezolid-EUM, terapia secuencial linezolid, linezolid, EUM.

Study of the Linezolid usage at Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla

SUMMARY: Linezolid is an antimicrobial from the group of oxazolidinones, developed in the 1990s, being the first marketed in its group in the early 2000s. It is indicated, according to the data sheet, in the treatment of nosocomial pneumonia. and community-acquired pneumonia, when known or suspected to be caused by gram positive bacteria, and in the treatment of complicated skin and soft tissue infections with certain gram positive organisms. Due to its good pharmacokinetics, profitability and aforementioned indications, it has gained special importance both in hospital and outpatient settings. **Subjects and methods:** A retrospective prescription-indication drug use study was carried out at the Central Defense Hospital (HCD) «Gómez Ulla», during the month of September 2019, with the objective of knowing the pattern of use of linezolid (indications, adequacy or not to the data sheet, dosage regimen, route of administration used, suspected adverse drug reactions, sociodemographic and clinical characteristics of the patients). The type of test was non-probabilistic consecutive. A descriptive statistical analysis was performed using the SPSS 25.0 computer program. **Results:** A total of 28 patients received at least one dose of linezolid during the month of September 2019. IPPB was the most prevalent indication (53.5%) (15/28) followed by pneumonia (28.5%) (8/28). It was not adapted in 5 cases (17.8%) (5/28) to the indications of the data sheet: Complicated Urinary Tract Infection (3/5), Complicated Intra-abdominal Infection (1/5) and febrile syndrome without source (1/5).

1. Teniente médico. Agrupación Base Aérea de Zaragoza. Zaragoza. España.

2. Teniente médico. Agrupación Base Aérea de Torrejón. Madrid. España.

3. Médico adjunto del Servicio Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa. Madrid. España.

4. Teniente coronel médico. Servicio Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Manuel Fernández García. C/ Invencibles, 14, 28019, Madrid. Telf.: 616792150. mfergar@oc.mde.es

Recibido: 2 de junio de 2021

Aceptado: 11 de enero de 2022

doi: 0.4321/S1887-85712022000200003

The infection was considered nosocomial in 32% (9/28) of the cases, 57% (16/28) of the sample had plasma creatinine ≥ 1.2 mg/dl at the start of treatment. The dose used was 600 mg/12 h in all patients, with a median duration of treatment of 9.5 days. The intravenous route of administration was used in 71% of the cases (20 cases), among these cases in 10% of the patients (2/20) sequential therapy was not performed despite the fact that there was no contraindication for it. No adverse drug reactions (ADRs) were detected with linezolid during the study. Conclusions: The absence of significant deviations regarding indications and dosage regimen of linezolid is shown. A possible informative intervention regarding the sequential therapy of this antibiotic is objectified, improving its use and patient safety.

KEYWORDS: DUS-linezolid, sequential linezolid-therapy, linezolid, DUS.

INTRODUCCIÓN

El linezolid es un antibacteriano sintético del grupo de las oxazolidinonas, es activo contra bacterias gram-positivas, entre ellos estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaerobios y bacilos como especies de *Corynebacterium* y *Listeria monocytogenes*^(1,2).

Sus indicaciones según Ficha Técnica (FT) son la neumonía nosocomial y la neumonía adquirida en la comunidad en adultos, con sospecha o certeza de que esté causada por bacterias gram-positivas y las infecciones de piel y partes blandas complicadas (IPPBc) sólo cuando en las pruebas microbiológicas se ha constatado que la infección está causada por bacterias gram-positivas sensibles^(1,3,4).

Respecto a su administración y posología, se recomienda 600 mg cada 12 horas durante 10-14 días consecutivos. Desde el punto de vista farmacocinético destaca la biodisponibilidad oral del 100%, así como la no necesidad de ajuste de posología en insuficiencia renal⁽¹⁾.

Se han descrito buenos resultados en la utilización de linezolid en infecciones por *Enterococo* resistentes a vancomicina, fibrosis quística, ventriculitis iatrógena postquirúrgica, endocarditis estreptococia, tuberculosis multiresistente, infecciones multiresistentes en unidad de cuidados intensivos (UCI), entre otras⁽⁶⁻¹¹⁾.

El objetivo de este trabajo fue conocer el patrón de uso del linezolid en el Hospital Central de la Defensa, estudiando su uso fuera de indicación según ficha técnica autorizada y valorando el uso de la vía oral frente a la vía intravenosa siempre que ésta fuera posible.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de utilización de medicamentos (EUM), cualitativo de prescripción-indicación, retrospectivo, entre los pacientes ingresados en el Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla» (Madrid), durante el mes de septiembre de 2019 y que fueron tratados al menos con 1 dosis de linezolid.

Los pacientes en tratamiento con linezolid durante este periodo de tiempo se localizaron a través del registro de actividad

“antibióticos de uso restringido” del Servicio de Farmacología Clínica, consultándose la historia clínica electrónica del paciente para cumplimentar el cuaderno de recogida de datos elaborado *ad hoc*.

Para analizar el uso de linezolid se consideró como estándar de referencia lo establecido como óptimo en la ficha técnica del medicamento⁽¹⁾. Para analizar la sospecha de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), se utilizaron los criterios de la Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina⁽⁵⁾.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo a través del paquete estadístico SPSS® versión 25.0, utilizando como grado de significación estadística $p < 0.05$.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Central de la Defensa «Gómez Ulla».

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se prescribió linezolid a un total de 28 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 74,5 años (RIC: 65-83 años), con un mínimo de 18 años y un máximo de 93 años. Un 75% de la muestra fueron hombres (21/28).

Un 39% de los casos (11/28) ingresaron en Medicina Interna, seguido de un 25% (7/28) que ingresaron en la UCI. El resto de Servicios de ingreso se ilustra en la figura 1.

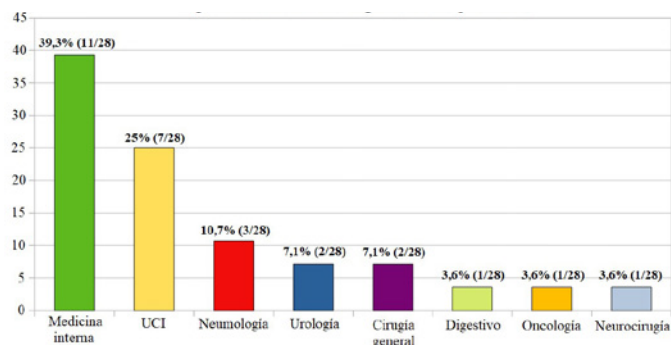


Figura 1. Servicios de ingreso de los pacientes

Cabe destacar entre las características de la muestra que en un 57% de los pacientes (16/28) se objetivaban previamente a la administración del linezolid una creatinina >1,2mg/dl y en un 25% la Cr > 1,4 mg/dl. Por otro lado, resaltar que en un 73% (21/28) existía coinfección por Gram negativos.

Al estudiar la adecuación de la indicación a ficha técnica respecto al uso de linezolid observamos que un 17,8% (5/28) pacientes, el motivo de prescripción fue distinto al contemplado en ficha técnica: 3 casos fueron infección del tracto urinario complicada (ITUc), 1 caso fue una infección intraabdominal complicada (IIAc) y por último un caso de síndrome febril sin foco.

Las indicaciones de linezolid se describen en la figura 2, en la cual se observa que, dentro de las prescripciones realizadas dentro de ficha técnica, un 53,5% (15/28) corresponde a la indicación de infección complicada de piel y partes blandas (IPPB) y un 28,5% (8/28) corresponde a la indicación de neumonía con sospecha de microorganismos gram positivos. El 17,8% (5/28) restante de la muestra corresponde con indicación fuera de ficha técnica como se ha señalado anteriormente. En ningún paciente existía contraindicación de uso de este medicamento.

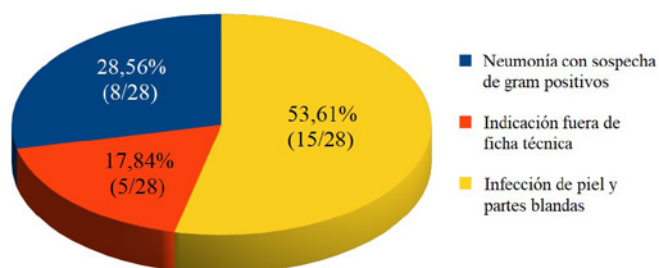


Figura 2. Indicación de linezolid según ficha técnica

Siguiendo la Guía de Mensa *et al.*,⁽⁵⁾ la infección se consideró nosocomial en un 32% de los casos (9/28).

El inicio del tratamiento fue empírico en un 50% de los casos (14/28), sospechando SARM al aplicar el algoritmo de sospecha de infección por SARM⁽⁵⁾ en un 40% (11/28), sólo se aisló SARM en alguna muestra microbiológica en dos casos. En la tabla 1 se detallan los microorganismos aislados, sin especificar muestra biológica estudiada.

Respecto a la adecuación de pauta posológica, la dosis utilizada fue de 600 mg cada 12 h en todos los pacientes. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,5 días (RIC: 6-14,75). La vía de administración, en un 71% de los casos (20/28) se utilizó la vía intravenosa.

De estos pacientes se estudió si tras 72 horas de tratamiento intravenoso se secuenciaba a vía oral (cuando no existía contraindicación para ello), sólo se realizó en 4 pacientes (4/20; 20%), al estudiar los 16 pacientes restantes, se observa que en 14 pacientes (14/20; 70%) la vía oral estaba contraindicada, pero no pudimos objetivar una contraindicación para la secuenciación a la vía oral en dos casos (2/20; 10%).

En cuanto a la seguridad del medicamento, no se detectaron reacciones adversas medicamentosas con linezolid durante el periodo de estudio.

Nombre microorganismo	Frecuencia n/N (%)
Staph. Epidermidis	3 (21,4)
Enterococo Faecium	2 (14,2)
Staph. Aureus Resistente a Metilina	2 (14,2)
Enterococo Faecalis	1 (7,1)
Peptoestreptococ	1 (7,1)
Staph. Aureus Sensibe a Metilina	1 (7,1)
Nocardia sp	1 (7,1)
Staph. Agalactiae	1 (7,1)
Staph. Hominis	1 (7,1)
Estreptococcus Anginosus	1 (7,1)

Tabla 1. Microorganismos aislados que pudieron beneficiarse del uso de linezolid

DISCUSIÓN

A pesar de las limitaciones del estudio, derivadas por un lado del tamaño muestral reducido, y por otro del carácter retrospectivo, que conlleva que la información recogida tenga menor calidad, el estudio tiene las fortalezas de evitar por un lado el efecto Hawthorne (la modificación de actitudes o comportamientos por el hecho de sentirse observado) y el haber evidenciado en práctica clínica habitual un posible punto de mejora en el uso de la vía oral.

En comparación con otros estudios publicados, el servicio clínico prescriptor más frecuente en este estudio fue Medicina Interna, con un 39% (11/28) de los casos, seguido de UCI con un 25% (7/28). En el estudio de Fernández⁽¹³⁾ los servicios prescriptores más frecuentes de linezolid fueron Hematología en primer lugar y UCI en segundo; en el estudio de Rivas⁽¹⁴⁾ el primer servicio prescriptor fue Medicina Interna, seguido de Cirugía Vasculat (dicho estudio excluía pacientes de UCI), o el estudio de Prats⁽¹⁵⁾ dónde el primer servicio prescriptor fue Medicina Interna (43%) y el segundo UCI (24%), este último estudio se realizó en el HCD durante un semestre del año 2012. Estos datos muestran homogeneidad en los Servicios clínicos que prescriben con mayor frecuencia este medicamento.

Revisando las medianas de duración del tratamiento con linezolid en los estudios anteriormente citados, se observan cifras similares en la mayoría de ellos. En general, la mediana de duración del tratamiento oscila entre 6-12 días, con una gran amplitud intercuartil, datos también homogéneos con el estudio presentado, con una mediana de 9,5 días (RIC: 6-14,75)⁽¹³⁻¹⁵⁾.

En cuanto al uso fuera de ficha técnica, destaca la utilización de linezolid en 5 pacientes, 3 de ellos por ITUc, un caso por IIAc y un último caso de síndrome febril sin foco. Todos ellos presentaban una creatinina en plasma al inicio del tratamiento > 1,2 mg/dl que justificaba su uso frente a otras alternativas terapéuticas. En el caso del síndrome febril si foco ingresado en UCI, se trataba de un tratamiento empírico tras falta de respuesta al uso de glucopéptidos. En un caso de ITUc, el linezolid fue un tratamiento empírico, tras falta de respuesta a otros antimicrobianos incluyendo glucopéptidos. Los tres

casos restantes fueron tratamientos dirigidos, tras aislamiento de enterococos en muestras biológicas, indicación avalada por distintos estudios, e incluida en la ficha técnica de la “Food and Drug Administration”^(6,17-18).

En relación al tipo de tratamiento, fue empírico en un 50% (14/28) de los casos, similar al estudio de Rivas⁽¹⁴⁾ que muestra un 47% de tratamientos empíricos, sin embargo es menor en comparación con Fernández⁽¹³⁾ y Prats⁽¹⁵⁾, quienes describen el porcentaje de tratamiento empírico en 74% y 78% respectivamente.

En relación a la vía de administración, la más utilizada en nuestro estudio fue la vía intravenosa con un 71%, pero inferior al 96% de los casos del estudio de Prats en 2012 en el mismo Hospital⁽¹⁵⁾. Del mismo modo, la no secuenciación a la vía oral tras 72 horas de tratamiento intravenoso (sin existir contraindicación para ello), fue inferior en este estudio que en el realizado en 2012 en este mismo Hospital (10% versus 24%). Ambos descensos indican probablemente un mejor uso de este medicamento en nuestro medio tras 7 años que separan ambos estudios, utilizando en el año 2019 con mayor frecuencia la vía oral (más fisiológica y asociada a menos acontecimientos adversos como es la disminución de infecciones asociadas a la utilización de vías venosas).

Respecto al tipo de infección, el 53,5% (15/28) corresponde a la indicación de infección complicada de piel y tejidos blandos y un 28,5% (8/28) corresponde a la indicación de neumonía por microorganismos gram positivos, estos datos son similares al estudio de Rivas⁽¹⁴⁾ donde las infecciones de piel y tejidos blandos ocuparon el primer lugar en frecuencia.

La proporción de infección nosocomial de un 32% (9/28) de los casos, la proporción de sospecha de SARM 40% (11/28) y el porcentaje de aislamiento de distintos microorganismos son muy similares a los obtenidos en el estudio de Prats⁽¹⁵⁾, así mismo son datos concordantes con el estudio EPINE 2019 (Estudio de Prevalencia de Enfermedades Nosocomiales en España) sobre prevalencia de las infecciones nosocomiales en España⁽¹⁶⁾

CONCLUSIONES

No se han observado desviaciones importantes respecto al uso del linezolid según indicaciones de ficha técnica autorizada, estando justificado su uso en los casos detectados.

Se ha observado una mejora relevante en el uso de la vía oral y en la terapia secuencial con este medicamento.

SUBVENCIONES Y BECAS

No se ha recibido ningún tipo de apoyo en forma de subvenciones, equipo, ni medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid. Centro de Información on line de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica de linezolid 2mg/ml solución para perfusión EFG. Consultado el 30 noviembre de 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80027/FT_80027.html#4-1-indicaciones-terap-uticas
2. Goodman L, Bunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, Gilman A, Gilman A et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica.: McGraw-Hill; 2019.
3. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O et al. Normativa SEPAR: Neumonía nosocomial. Arch Bronconeumol. 2011; 47(10):510-520.
4. Suárez L, Gamonal L, Gómez R, Romay E, Pedrosa C, García B. Guía clínica de Celulitis. Consultado el 30 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/celulitis/>
5. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Álvarez F et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Esp Quimioter 2008; 21(4):234-258.
6. Kateete D, Moses E, Kigozi E, Kisukye J, Hannington B, Nobert F et al. Species, antibiotic susceptibility profiles and van gene frequencies among enterococci isolated from patients at Mulago National Referral Hospital in Kampala, Uganda BMC Infectious Diseases ;2019.9;486.
7. Pérez- Cebrián M, Morales M, Font-Noguera I, Monte-Boquet E, Poveda J, Martín J et al. Study on the Linezolid Prescription According to the Approval of Indication in a University Hospital.Iran J Pharm Res. 2015; 14(3): 857-864.
8. Von Spreckelsen, N, Jung N, Telentschak S, Hampf J, Goldbrunner R, Grau S. Current treatment concepts for iatrogenic ventriculitis: a nationwide survey in Germany. Acta Neurochir. 2018; 160(3): 505-508.
9. Safa L, Afif N, Hajje Z. Proper use of antibiotics: situation of linezolid at the intensive care unit of the Tunisian Military Hospital. Pan Afr Med J. 2016; 25: 196.
10. Cocker D, Ryan H, Sloan D, Singh B. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 2019(3).
11. Al-Anazi K, Al-Jasser A, Alsaleh K. Infections Caused by *Mycobacterium tuberculosis* in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Front. Oncol., 26 August 2014. Consultado el 10 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00231>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid. Centro de Información on line de Medicamentos de la AEMPS Ficha técnica de Vancomicina Accord Igr IV. Consultado el 19 de noviembre 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62292/P_62292.pdf
13. Fernández L, Pérez P, Martín C. Estudio de Utilización de linezolid y daptomicina. Rev. OFIL 2016, 26;2: 127-130.
14. Rivas R, Barrera M, González L, Domínguez V, Sánchez R, Romero M. Efectividad y uso del linezolid en planta de hospitalización. Farm Hosp. 2011; 35(6):322-325.
15. Prats M. Linezolid: estudio de utilización, farmacocinética, efectividad y seguridad. (Doctorado). Universidad Complutense de Madrid. (2017).
16. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene. Estudio de Prevalencia de las Enfermedades Nosocomiales en España. 2019. Consultado el 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://epine.es/api/documento-publico/2019%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%2027112019.pdf/reports-esp>
17. Zyvox (linezolid) inyección label . 2011 Consultado el 30 de noviembre de 2020. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021132s027lbl.pdf
18. Pontefract B, Madaras-Kelly K. Linezolid for Treatment of Urinary Tract Infections Caused by Vancomycin-resistant Enterococci. Open Forum Infectious Diseases. 2019;6(2):S537-S537.