



## CORRESPONDENCIA

### Eficacia y tolerabilidad de linezolid en infecciones osteoarticulares por gérmenes gram positivos multiresistentes

### Efficacy and tolerability of linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections caused by gram-positive multiresistant cocci

Sr. Director:

El tratamiento de las infecciones osteoarticulares por gérmenes Gram positivos multiresistentes es complejo. Existen pocos ensayos clínicos randomizados sobre la pauta antibiótica de elección. Las recomendaciones actuales, basadas en estudios de osteomielitis experimental, descriptivos y opiniones de experto, incluyen vancomicina junto con rifampicina<sup>1</sup>. En caso de multiresistencia, las opciones de tratamiento oral se limitan a cotrimoxazol, clindamicina, ácido fusídico y fosfomicina. Como alternativa se ha propuesto la administración de linezolid 600 mg/12 h. Sin embargo, existe poca experiencia sobre su seguridad y eficacia.

Por estos motivos revisamos retrospectivamente a todos los pacientes atendidos en nuestro centro que hubiesen recibido linezolid para el tratamiento de infecciones osteoarticulares (protésicas, material de osteosíntesis u osteomielitis) con el objetivo de determinar la eficacia del tratamiento (curación clínica y/o erradicación microbiológica) y precisar las posibles toxicidades derivadas de la administración prolongada de linezolid.

Se trató a 24 pacientes (54,2% varones), con edad media de 65,1 años. El 75% tenía alguna comorbilidad. El 83,3% tenía

factores de riesgo para infección. En el 79% de los casos se trataba de infecciones de prótesis/osteosíntesis y en el 20,8% de osteomielitis. En el 50% de las ocasiones se aisló estafilococo aureus meticilina-resistente (SARM) y en el 41,7% estafilococos coagulasa negativos. La infección protésica/material osteosíntesis fue precoz (<1mes) en el 57,9%. Se realizó cirugía en el 91,6% (extracción prótesis y/o limpieza quirúrgica, 86%). En un 87,5% de los pacientes se emplearon glicopéptidos como tratamiento intravenoso de primera línea. Las indicaciones para el empleo de linezolid fueron: empírica (8,3%), antibiograma (25%), toxicidad a otros fármacos (33%) y fracaso previo a otros fármacos (41,6%). El linezolid se administró fundamentalmente por vía oral (87,5%). El linezolid se administró durante períodos prolongados de  $79,6 \pm 74,8$  días. En un 37,5% se empleó en combinación con rifampicina. La tabla 1 detalla la evolución de los pacientes. Fue favorable en 17 pacientes (73,9% curación). En 7 casos existió fracaso del tratamiento (2 ausencia de mejoría, 3 sobreinfecciones, 1 recidiva). Hubo un caso de pérdida de seguimiento precoz. La mortalidad global fue del 8,6%. Los efectos adversos observados fueron gastrointestinales (25%) y hematológicos (20%). En general no fueron graves y requirieron de la retirada del linezolid en tan solo tres casos (dos por anemia y uno por glositis). La incidencia de anemia se correlacionó con una mayor edad del paciente ( $p < 0,043$ ) y una duración más prolongada del tratamiento ( $p < 0,001$ ).

Debido a su excelente penetración en hueso y articulaciones, demostrada en infecciones protésicas por estafilococo aureus meticilina-resistente<sup>2</sup>, y a su excelente biodisponibilidad oral, el linezolid se ha considerado como una alternativa en el tratamiento de infecciones osteoarticulares y especialmente en las asociadas a material de osteosíntesis. Sin embargo, se han planteado dudas sobre su tolerabilidad en tratamientos que excedan las 2 semanas.

Tabla 1 Evolución clínica de los pacientes tratados con linezolid

	n	Retirada		n	Sin retirada
		Curación n (%)			
Prótesis articular	11	7 (63)*		5	4 (80)**
Osteomielitis sin material de osteosíntesis	–			4	4 (100)
Osteomielitis con material de osteosíntesis	3	2 (66)		–	
Total	14	9 (64)		9	8 (90)

\*Infecciones precoces (55%), tardías (45%).

\*\*Infecciones precoces (80%), tardías (20%).

Soriano et al encontraron una eficacia para infección aguda y crónica del 100 y 92,3% respectivamente con la retirada del implante y del 72,2 y 42,8% sin la retirada del mismo. La media de duración del tratamiento fue de 47 y 60 días, respectivamente<sup>3</sup>. Otras series han obtenido una tasa global de éxito entre el 72–95%<sup>4–8</sup>. En nuestra serie, se obtuvo una tasa de curación del 73,9%, aunque hemos considerado todo cambio o modificación de tratamiento como fracaso. La combinación de linezolid con rifampicina ha sido recientemente estudiada en un modelo animal demostrando una eficacia inicial similar frente a rifampicina, aunque previene el desarrollo de resistencias a rifampicina<sup>9</sup>.

En otros estudios, el uso prolongado de linezolid se ha asociado a toxicidad medular, fundamentalmente a anemia (5,8–31,8%) y a trombopenia (4,7–9,7%)<sup>4–8</sup>. En nuestra serie, la toxicidad hematológica ha sido similar (16,6% anemia y 8,2% trombopenia) motivando la retirada del linezolid en un 13% de las ocasiones, porcentaje algo inferior al descrito en otras series (19–43,5%)<sup>3–7</sup>.

En nuestra experiencia, linezolid es una alternativa eficaz, relativamente segura y bien tolerada en el tratamiento de infecciones osteoarticulares por gérmenes multi-resistentes. Sin embargo, es necesaria una monitorización hematológica, sobre todo en pacientes de mayor edad y tratamientos más prolongados.

## Bibliografía

1. Ariza J, Euba G, Murillo O. Infecciones relacionadas con las prótesis articulares. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26:380–90.
2. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Köller M. Linezolid Penetration into Bone and Joint Tissues Infected with Methicillin-Resistant Staphylococci. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:3964–6.
3. Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26:353–6.
4. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007;59:173–9.
5. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M, et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. Clin Ther. 2006;28:1155–63.
6. Harwood PJ, Talbot C, Dimoutsos M, Sunderland G, Shaw D, Wilcox MH, et al. Early experience with linezolid for infections in orthopaedics. Injury. 2006;37:818–26.
7. Parra-Ruiz J, Vinuesa D, Romero F, Antelo R, Ruiz-Sancho A, Muñoz L, et al. Seguridad y eficacia del tratamiento prolongado con linezolid. XIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 11–14 de mayo, 2008, Madrid. Poster 96.
8. Pigrat C, Rodríguez D, Almirante B, Fernández-Hidalgo N, Flores X, del Valle O, Pahissa A. Eficacia y seguridad de terapia prolongada con linezolid en pacientes con osteomielitis crónica. XIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 11–14 de mayo, 2008, Madrid. Poster 100.
9. Murillo O, Domenech A, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabo J, et al. Efficacy of linezolid alone and in combination with rifampin in staphylococcal experimental foreign-body infection. J Infection. 2008;57:229–35.

F. Jover-Díaz<sup>a,\*</sup>, A. Talents<sup>b</sup>, R. Alcalá-Santaella<sup>c</sup>, J.M. Cuadrado<sup>a</sup>, N. Olmedo<sup>c</sup> y C. Gazquez<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universitario de San Juan, Alicante, España

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario de San Juan, Alicante, España

<sup>c</sup>Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Clínico Universitario de San Juan, Alicante, España

<sup>d</sup>Cirugía Microbiología, Hospital Clínico Universitario de San Juan, Alicante, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjoverdiaz@coma.es (F. Jover-Díaz).

doi:10.1016/j.rce.2009.06.015

## Abscesos hepáticos en el contexto de sepsis por *Gemella morbillorum*: base para el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico

**Hepatic abscesses in a sepsis context due to *Gemella morbillorum*: Base for gastric adenocarcinoma diagnosis**

**Sr. Director:**

*Gemella morbillorum* es un coco gram-positivo, anaerobio facultativo, catalasa-negativo, que forma parte de la flora comensal de orofaringe, tracto gastrointestinal y genitourinario.

Antiguamente conocida como *Streptococcus* *morbillo*rum, fue descrita por primera vez en 1917 y en 1988 incorporada a su nuevo género<sup>1</sup>. Rara vez causa infección en humanos y existen varios factores que pueden contribuir a ello, como la broncoaspiración, el uso de drogas por vía intravenosa, una pobre higiene dental o procesos neoplásicos<sup>2</sup> e inflamatorios del tracto gastrointestinal, causando una gran variedad de enfermedades<sup>3</sup>.

Los abscesos hepáticos constituyen el tipo más frecuente de absceso visceral (48% de todos los abscesos viscerales), pudiendo ser debidos a extensión local (el origen predominante se encuentra en el tracto biliar) o diseminación hematogena. No obstante, constituyen una entidad clínica poco frecuente, representando generalmente menos del 1% de los ingresos hospitalarios. A nivel de la literatura internacional, solo existen 8 casos descritos de abscesos hepáticos causados por *G. morbillorum*<sup>4–9</sup>.