

Tratamiento con linezolid oral en osteomielitis postraumáticas

F.J. Romero-Candau^a, R. Pérez-Ferri^b, J.M. Madrigal^c, F. Najarro^c, F. Santos^c y F. Huesa^d

^aMedicina Interna. ^bLaboratorio de Análisis Clínicos. ^cTraumatología. ^dRehabilitación. Unidad de Infecciones Óseas y Articulares. Hospital FREMAP. Sevilla.

Objetivo. Valorar la eficacia y seguridad de linezolid oral asociado a cirugía en el tratamiento de las osteomielitis postraumáticas.

Material y método. Estudio prospectivo monitorizado de todos los pacientes ingresados en la unidad de infecciones óseas y articulares del hospital con osteomielitis postraumática por cocos grampositivos meticilín resistentes tratados con cirugía programada y linezolid, 600 mg cada doce horas, desde junio de 2002 hasta diciembre de 2004.

Resultados. Hemos tratado con linezolid a nueve pacientes con osteomielitis postraumática. Los microorganismos aislados han sido: un *Staphylococcus aureus* meticilín resistente, un estafilococo coagulasa negativo meticilín resistente, siete *Staphylococcus epidermidis* meticilín resistentes. Dos pacientes han tenido infección asociada con *Pseudomonas aeruginosa*. La duración media del tratamiento ha sido de 9,5 semanas (rango 6-12). En el seguimiento realizado ocho pacientes están clínicamente curados con estabilización de la fractura y sin signos de infección. Un paciente está en situación de pseudoartrosis infectada. El linezolid ha sido tolerado de manera excelente y no ha habido necesidad de suspender la medicación por toxicidad en ningún caso.

Conclusiones. En nuestra experiencia, linezolid oral asociado a cirugía puede ser una excelente opción de tratamiento en osteomielitis postraumática causada por bacterias gram-positivas resistentes a meticilina que no respondan a la administración de otros antimicrobianos o que no toleren éstos.

Palabras clave: *osteomielitis postraumática, linezolid, Staphylococcus meticilín resistentes.*

Treatment of posttraumatic osteomyelitis with oral linezolid

Purpose. To assess the efficacy and safety of oral linezolid associated with surgery in the treatment of posttraumatic osteomyelitis.

Materials and methods. Monitored prospective study of all patients suffering from posttraumatic osteomyelitis caused by Methicillin-resistant Gram positive cocci treated with elective surgery and linezolid 600 mg every 12 hours from June 2002 to December 2004.

Results. We have used linezolid to treat 9 patients with posttraumatic osteomyelitis. The microorganisms isolated were: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 1; Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, 7. Two patients had an associated infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Mean duration of treatment was 9.5 weeks (range 6-12). During follow-up 8 patients were found to be clinically cured with fracture stabilization and with no sign of infection. One patient had an infected mal-union. Linezolid was excellently tolerated and in none of the cases it was necessary to discontinue administration due to toxicity.

Conclusions. In our experience oral linezolid associated with surgery can be an excellent option for the treatment of posttraumatic osteomyelitis caused by Methicillin-resistant Gram positive bacteria that do not respond to other antimicrobials or if these are not well tolerated.

Key words: *posttraumatic osteomyelitis, linezolid, Methicillin-resistant Staphylococcus.*

Correspondencia:

F.J. Romero-Candau.
Unidad de Infecciones Óseas y Articulares.
Hospital FREMAP.
Avda. Jerez s/n.
41012 Sevilla.
Correo electrónico: fernando_romero@fremap.es

Recibido: marzo de 2005.

Aceptado: febrero de 2006.

Las osteomielitis postraumáticas son unas de las infecciones más graves dentro de la cirugía ortopédica y traumatólogica¹. El tratamiento de las mismas se basa en tres pilares fundamentales: manejo de partes blandas, estabilización del foco de fractura y antibioterapia². Desde el punto de vista microbiológico, aunque suelen ser infecciones polimicrobianas, los microorganismos más frecuentemente aislados son *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*,

que suponen más del 50%³ y que cada vez son más resistentes a los antibióticos habitualmente utilizados como los β-lactámicos, glucopéptidos, combinación de quinolonas o co-trimoxazol y rifampicina⁴. En pacientes alérgicos o con intolerancia a glucopéptidos el tratamiento de estas infecciones es aún más complejo. Hasta la aparición de quinupristin-dalfopristin y linezolid no existía ningún antibiótico clínicamente eficaz contra cocos grampositivos vancomicina-resistentes. Linezolid es el primero de una nueva familia de antibióticos, las oxazolidinonas, activo frente a gran variedad de patógenos entre los que se incluyen los cocos meticilín resistentes y glicopéptidos resistentes. Las oxazolidinonas actúan inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias, en una diana distinta a la de otros antimicrobianos; se fijan a la subunidad 50S⁵ del ribosoma, inhibiendo la formación del complejo de iniciación 70S. Linezolid presenta una excelente biodisponibilidad oral (100%)⁶ y alcanza muy elevadas concentraciones en tejidos musculoesqueléticos (piel, sinovial y hueso)⁷⁻⁹. Estas características convierten al linezolid en una atractiva alternativa para las infecciones en traumatología que tradicionalmente son tratadas con antibióticos vía intravenosa o intramuscular.

La eficacia clínica del linezolid ha sido bien demostrada en varios estudios clínicos con neumonías nosocomiales, bacteriemias, infecciones de piel y partes blandas^{10,11}. Los datos sobre infecciones más complejas como las osteomielitis son limitados. El uso clínico del linezolid en infecciones ortopédicas se basa inicialmente en casos clínicos aislados^{12,13} y en las últimas series publicadas¹⁴⁻¹⁶.

Para valorar la eficacia de linezolid en osteomielitis postraumática hemos evaluado prospectivamente todos los pacientes adultos con osteomielitis postraumática causadas por bacterias grampositivas meticilín resistentes ingresados en la unidad de infecciones óseas y articulares de nuestro centro y tratados con linezolid. Todos los pacientes tratados han sido revisados clínica y analíticamente cada siete a diez días hasta completar el tratamiento antibiótico y, dada la patología que estamos tratando, actualmente todos los pacientes siguen siendo revisados en nuestro centro de forma periódica.

MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio prospectivo, no randomizado, observacional, de todos los pacientes adultos con osteomielitis postraumática causadas por bacterias grampositivas meticilín resistentes, que han sido tratados con linezolid e ingresados en nuestra unidad de infecciones desde junio de 2002 hasta diciembre de 2004.

Los pacientes incluidos no recibieron tratamiento antibiótico con vancomicina ni teicoplanina por alergia, reacción adversa o falta de respuesta clínica previa. Además, se incluyeron también los pacientes que rechazaban ingre-

so hospitalario para tratamiento intravenoso durante cuatro a seis semanas, que rechazaban tratamiento intramuscular con teicoplanina o no tenían posibilidad de tratamiento con otros antibióticos orales por resistencia de los microorganismos. Los criterios de exclusión fueron la incapacidad de completar cuatro semanas de tratamiento con linezolid y la existencia de anemia, trombocitopenia o neutropenia previa.

No fue solicitado el consentimiento informado específico ni expreso por escrito a los pacientes, dado que este tratamiento está autorizado en nuestro centro por las comisiones de infecciones y de farmacia para uso restringido y además en todos los pacientes fue autorizado previamente el tratamiento con linezolid por la unidad de infecciones óseas del hospital.

La osteomielitis postraumática fue diagnosticada clínica y radiológicamente en todos los pacientes. Además, se obtuvieron múltiples muestras de cultivos intraoperatorios de partes blandas, tejidos óseos y material de osteosíntesis en todos los pacientes. Para disminuir el margen de error, dos o más cultivos con el mismo microorganismo fueron necesarios para la decisión de tratamiento. La falta de respuesta a teicoplanina se definió tras haber recibido más de un ciclo de seis semanas de tratamiento con persistencia de cultivos óseos positivos al mismo microorganismo. El tratamiento antibiótico con linezolid 600 mg cada doce horas se inició vía endovenosa después de obtener los resultados de los cultivos tomados en la intervención quirúrgica, pasando a la vía oral posteriormente. La duración del tratamiento se prolongó en todos los pacientes durante un mínimo de seis semanas. Todos los pacientes fueron revisados clínica y analíticamente durante el período de tratamiento con linezolid cada siete a diez días. Los controles analíticos realizados fueron: hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), glucosa, urea, creatinina, aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT). Los tratamientos quirúrgicos fueron planificados de forma programada por los cirujanos de la unidad de infecciones. Los pacientes han seguido revisiones clínicas ambulatorias desde la retirada del tratamiento antibiótico de forma periódica por el mismo equipo médico de la unidad de infecciones.

Se definió como curación clínica la de los pacientes que tras la retirada del tratamiento antibiótico no han tenido signos ni síntomas de infección después de como mínimo seis meses de seguimiento, tienen los controles analíticos de VSG y PCR rigurosamente normales y además tienen la fractura consolidada. Esterilización ósea se definió la de aquellos pacientes en los que además del requisito anterior, se ha podido obtener cultivo óseo y/o del material de osteosíntesis después de seis meses de retirado el tratamiento antibiótico y éste es negativo. Se consideró remisión parcial la de aquellos pacientes con fractura consolidada, en los que al retirar el material, el cultivo ha sido positivo para el mismo microorganis-

mo infectante inicial, y por último, fracaso terapéutico el de aquellos pacientes que además de no tener consolidada la fractura presentan nuevos cultivos óseos y/o de material de osteosíntesis positivos al mismo microorganismo inicial.

RESULTADOS

Se reflejan en la tabla 1. Nueve pacientes varones adultos recibieron tratamiento con linezolid a dosis de 600 mg cada 12 horas tras el diagnóstico de osteomielitis postraumática por cocos grampositivos resistentes a meticilina durante el período de estudio, de junio de 2002 a diciembre de 2004. La edad media era de 43 años (rango 23-58 años). Todos los pacientes tenían osteomielitis postraumática: cuatro de tibia, dos de fémur, una de húmero, una de cúbito y una de radio. Cinco de ellos tenían osteomielitis secundaria a fractura abierta; el grado de fractura según la clasificación de Gustilo era: una fractura abierta de tibia grado IIIb, una fractura abierta de húmero grado IIIb, dos fracturas de tibia grado IIa y una fractura de radio grado IIa. Los otros cuatro pacientes tuvieron osteomielitis postraumática secundaria a osteosíntesis cerrada. La forma de presentación fue: dos pacientes osteomielitis asociada a fractura de material de osteosíntesis (casos 2-7), dos pacientes osteomielitis aguda (casos 3 y 9) y cinco pacientes pseudoartrosis infectada (casos 1,4,5,6,8). Los microorganismos causantes de la infección fueron: un caso de *Staphylococcus aureus* meticilín resis-

tente, un caso de estafilococo coagulasa negativo meticilín resistente y siete casos de *Staphylococcus epidermidis* meticilín resistente. En dos casos hubo coinfección asociada a *Pseudomonas aeruginosa* (casos 5 y 8). Los motivos para el tratamiento con linezolid fueron: falta de respuesta a teicoplanina (casos 1 y 5), intolerancia a la teicoplanina (caso 3) y resistencia a quinolonas y rifampicina con preferencia por tratamiento oral (casos 2, 4, 6, 7, 8, 9). Los pacientes 5 y 8 recibieron como medicación asociada ciprofloxacino 750 mg oral cada 12 horas por coinfección por *Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento con linezolid endovenoso no se prolongó más de cinco días en ningún paciente. Todos los pacientes recibieron como mínimo seis semanas de tratamiento antibiótico con linezolid 600 mg oral cada 12 horas, duración media 9,5 semanas (rango 6-12 semanas). Esta duración vino definida por el tipo de osteomielitis tratada, intervención quirúrgica realizada y el estado de consolidación de la fractura.

Ocho de los nueve pacientes están en estos momentos curados clínicamente y con las fracturas consolidadas. De estos ocho pacientes curados, el caso 4, estando en situación de fractura consolidada, sin signos clínicos ni gammagráficos de infección, tras la retirada del material, presentó un cultivo positivo al mismo microorganismo inicial, *Staphylococcus epidermidis* meticilín resistente, sensible a linezolid, por lo que recibió un segundo ciclo de cuatro semanas con linezolid a dosis de 600 mg oral cada 12 horas y está curado clínicamente. El caso 8 se encuentra nuevamente en situa-

Tabla 1. Resumen de los pacientes de nuestra serie

Caso	Edad/sexo	Lesión traumática inicial Tipo de infección posterior	Microorganismos	Duración de linezolid (semanas)	Evolución	Última dosis de linezolid
1	33/V	Fractura abierta de tibia grado IIIb Pseudoartrosis infectada	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilín resistente	6	Curación clínica Esterilización ósea	29/08/2003
2	47/V	Fractura abierta de tibia grado IIIa Osteomielitis asociada a fractura de material de osteosíntesis	<i>Staphylococcus coagulasa negativo meticilín resistente</i>	6	Curación clínica	25/07/2003
3	54/V	Fractura cerrada de meseta tibial Osteomielitis aguda	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	Curación clínica	14/05/2003
4	51/V	Fractura cerrada de fémur Pseudoartrosis infectada	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	Curación clínica Remisión parcial	26/11/2003
5	40/V	Fractura abierta de húmero grado IIIa Pseudoartrosis infectada	<i>Staphylococcus epidermidis + Pseudomonas aeruginosa</i>	12	Curación clínica	03/09/2003
6	58/V	Fractura cerrada de cúbito Pseudoartrosis infectada	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	Curación clínica	22/10/2003
7	48/V	Fractura cerrada de fémur Osteomielitis asociada a fractura de material de osteosíntesis	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	Curación clínica	28/07/2004
8	34/V	Fractura abierta de tibia grado IIIa Pseudoartrosis infectada	<i>Staphylococcus epidermidis + Pseudomonas aeruginosa</i>	12	Recidiva de infección	26/02/2004
9	23/V	Fractura abierta de radio grado IIIa Osteomielitis aguda	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	Curación clínica	05/12/2004

ción de pseudoartrosis infectada por *Staphylococcus epidermidis* meticilín resistente sensible a linezolid.

Linezolid fue clínicamente muy bien tolerado, sin molestias digestivas referidas durante el tratamiento. Un paciente desarrolló una infección fungica local, eczema marginado de Hebra, que no obligó a la retirada del tratamiento antibiótico y se solucionó con tratamiento local. No se detectó ningún caso de alteración hematológica que obligara a la suspensión del tratamiento. Hubo un discreto descenso del recuento de plaquetas en el caso 3, $143 \times 10^3/\mu\text{l}$ en la décima semana de tratamiento, que no obligó a la retirada del mismo y se recuperó posteriormente tras finalizar éste.

DISCUSIÓN

La osteomielitis postraumática es una de las complicaciones más graves dentro de la cirugía ortopédica y traumatóloga¹. Aunque se trata de una enfermedad quirúrgica, el éxito terapéutico se basa en el correcto tratamiento quirúrgico y el correcto tratamiento antibiótico. Por ello, cada vez se hace más necesaria la formación de equipos multidisciplinares para el abordaje de esta patología. Presentamos una serie de pacientes con osteomielitis postraumática ingresados en nuestra unidad de infecciones óseas y articulares, donde hemos realizado tratamiento quirúrgico programado y posteriormente tratamiento antibiótico con linezolid oral. Hasta la fecha ésta es la serie más amplia presentada de tratamiento con linezolid oral específicamente en osteomielitis postraumática. Se han presentado otras series de tratamiento con linezolid en infecciones óseas. La serie de Bassetti et al¹⁷, que es específica de infecciones de prótesis articulares, recoge 20 pacientes con una curación global del 80%. La serie de Rayner et al¹⁴ donde evalúan el tratamiento en un programa de uso compasivo, con 55 pacientes, de los cuales un 53% tenían osteomielitis de huesos largos, un 18% pie diabético, un 14,5% osteomielitis esternal y un 15% osteomielitis vertebral, la tasa de curación global fue del 82%. La serie de Razonable et al¹⁶ recoge un número de 20 pacientes de los que sólo 5 tienen osteomielitis postraumática, siendo la tasa de curación global del 55%. La serie de Rao et al¹⁵, última serie publicada en osteomielitis, recoge 11 pacientes, de los cuales 6 tienen osteomielitis postraumática y la tasa de curación es del 100%. Dado que la mayoría de nuestras infecciones están asociadas a material de osteosíntesis, los microorganismos infectantes más frecuentes en nuestra serie son *Staphylococcus epidermidis* meticilín resistentes, que además presentan resistencias a quinolonas y rifampicina, limitando la antibioterapia a glucopéptidos y linezolid. En nuestra serie, en estos momentos están curados de su patología traumática e infecciosa, con consolidación completa de la fractura y sin signos de infección, ocho de los nueve pacientes recogidos.

El tratamiento antibiótico con linezolid ha sido tolerado de manera excelente. Nos encontramos lógicamente con la limitación que supone un estudio prospectivo, en una serie corta, de sólo nueve pacientes, con un tiempo de seguimiento relativamente corto para osteomielitis aunque superior a seis meses, y quizás sea todavía pronto para sacar conclusiones definitivas.

En conclusión, en nuestra experiencia linezolid asociado a cirugía puede ser una excelente opción de tratamiento en la osteomielitis postraumática por cocos grampositivos resistentes a meticilina por su excelente actividad frente a estos microorganismos, administración oral ambulatoria, buena tolerancia en tratamientos prolongados y posibilidad de asociación con otros antibióticos. Será necesaria la realización de estudios más prolongados y amplios para poder realizar esta afirmación de forma definitiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Yruegas D. Tratamiento de la osteomielitis crónica. Rev Ortop Traumatol. 2004;48:4-11.
2. Klemm KW. Treatment of infected pseudoarthrosis of the femur and tibia with interlocking nail. Clin Orthop. 1986;212:174-84.
3. Cierny G. III Infected Tibial Nonunions. Clin Orthop. 1999;360:97-105.
4. Mader JT, Wang J, Calhoun JH. Antibiotic therapy for musculoskeletal infections. J Bone Joint Surg Am. 2001;83:1878-90.
5. Champney WS, Miller M. Linezolid is an specific inhibitor of 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells. Curr Microbiol. 2002;44:350-6.
6. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, Welshman IR, Bruss JB, Sams JP, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of linezolid to healthy human subjects. Drug Metab Dispos. 2001;29:1136-45.
7. Lovering AM, Zhang J, Bannister GC, Lankester BJA, Brown JHM, Narendra G, et al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. J Antimicrob Chemother. 2002;50:73-7.
8. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. J Antimicrob Chemother. 2002;50:747-50.
9. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Köller M. Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci. Antimicrobial Agents Chemother. 2003;47:3964-6.
10. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. Clin Infect Dis. 2000;30:146-51.
11. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. Clin Infect Dis. 2001;32:402-12.
12. Melzer M, Goldsmith D, Gransden W. Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in a patient receiving hemodialysis and with persistent methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* bactériemias. Clin Infect Dis. 2000;31:208-9.

13. Till M, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis. 2002;34:1412-4.
14. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. Infection. 2004;32:8-14.
15. Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. Clin Orthop. 2004;427:67-71.
16. Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM. Linezolid Therapy for Orthopedic Infections. Mayo Clin Proc. 2004;79: 1137-44.
17. Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molletta L, et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. J Antimicrob Chemother. 2005; 55:387-90.

Conflictos de intereses. Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estamos afiliados.