

Tratamiento de infecciones por *Enterococcus* resistente a vancomicina con linezolid en un hospital pediátrico

M. Travaglianti, M. Pérez, N. Sberna, M. Rousseau, G. Calle, S. Gómez¹

Servicios de Farmacia e ¹Infectología. Hospital de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivo: Describir el uso de linezolid en infecciones por *Enterococcus* resistente a vancomicina en un hospital pediátrico.

Método: Estudio retrospectivo, observacional de pacientes ingresados en el Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan" con indicación de linezolid para tratamiento de infección por *Enterococcus* resistente a vancomicina, durante el periodo de enero de 2002 a julio de 2004.

Resultados: Durante 18 meses, linezolid fue prescrito 17 veces para un total de 15 pacientes gravemente enfermos. La mediana de edad fue de 7 años (rango: 1 mes-15 años) y la duración del tratamiento fue de 15 días promedio, con una mediana de estadía hospitalaria de 74 días. La infección por *Enterococcus resistente a vancomicina* se documentó microbiológicamente en 11 (73,3%) pacientes; todos respondieron al tratamiento con linezolid a excepción de dos que fallecieron durante el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las hematológicas (55,5%).

Conclusiones: Linezolid fue efectivo y moderadamente bien tolerado para el tratamiento de infecciones por *Enterococcus* resistente a vancomicina en niños con infecciones de riesgo de vida.

Palabras clave: Linezolid. *Enterococcus* resistente a vancomicina. Infecciones pediátricas graves. Factores de riesgo. Farmacovigilancia.

Presentación previa del trabajo: V Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria. Córdoba, Argentina. 10 al 12 de Noviembre de 2005.

Travaglianti M, Pérez M, Sberna N, Rousseau M, Calle G, Gómez S. Tratamiento de infecciones por *Enterococcus* resistente a vancomicina con linezolid en un hospital pediátrico. *Farm Hosp* 2006; 31: 43-47.

Recibido: 13-02-2006

Aceptado: 05-03-2006

Correspondencia: Mónica Travaglianti. Servicio de Farmacia. Hospital de Pediatría "Dr. Juan P. Garrahan". Combate de los Pozos, 1881. C1245AAM. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Fax: 54-11-4308-5324. e-mail: monitragvianti@yahoo.com.ar

Summary

Objective: To describe the use of linezolid in vancomycin-resistant *Enterococcus* infections in a paediatric hospital.

Method: Retrospective, observational study of hospitalised patients at the "Juan P. Garrahan" paediatric hospital receiving linezolid for the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus*, during the period between January 2002 and July 2004.

Results: During 18 months, linezolid was prescribed 17 times for a total of 15 seriously ill patients. The median age was 7 years old (range: 1 month-15 years) and the median length of the treatment was 15 days, with an average hospital stay of 74 days. Infection with vancomycin-resistant *Enterococcus* was microbiologically documented in 11 (73.3%) patients; they all responded to treatment with linezolid with the exception of two, who died while receiving treatment. The most frequently reported adverse reactions were of a haematological nature (55.5%).

Conclusions: Linezolid was effective and moderately well tolerated for the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* in children with life-threatening infections.

Key words: Linezolid. Vancomycin-resistant *Enterococcus*. Serious paediatric infections. Risk factors. Adverse drug reaction reporting.

INTRODUCCIÓN

Los *Enterococcus* son cocos gram positivos, anaerobios facultativos, que forman parte de la flora gastrointestinal habitual, el tracto respiratorio superior, piel y vagina. Son patógenos oportunistas, implicados frecuentemente en las infecciones nosocomiales, siendo recuperados de pacientes que recibieron múltiples esquemas de antibióticos y/o han sido hospitalizados por periodos prolongados. Pueden causar infecciones graves siendo las más frecuentes: sepsis, infecciones urinarias, infecciones intraabdominales, endo-

carditis, osteomielitis, etc. Existen varias especies de *Enterococcus*, de las cuales la más frecuentes son *E. faecalis* (80-90%) y *E. faecium* (5-10%)¹.

Se caracterizan por presentar resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos (betalactámicos, de bajo nivel a aminoglucósidos, clindamicina) y resistencia adquirida (betalactámicos, de alto nivel a aminoglucósidos y a glicopéptidos). Este último tipo de resistencia ha sido un problema creciente en los últimos años, debido al escaso arsenal terapéutico con que se cuenta para el tratamiento.

El primer caso reportado de *Enterococcus* resistente a vancomicina (EVR) en América Latina ocurrió en un hospital pediátrico de Mendoza, en el año 1996, en un paciente con enfermedad hemato-oncológica². En nuestro hospital el primer caso de infección documentada fue en el año 2002. Al momento del estudio el número de pacientes colonizados con EVR asciende a un total de 87.

Linezolid (LNZ), un antibiótico sintético perteneciente a la familia de las oxazolidinonas, fue aprobado por la *Food and Drug Administration* para uso pediátrico en diciembre de 2002, para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias gram-positivas incluyendo aquellas multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *Enterococcus* resistente a vancomicina. Comparado con otros tratamientos disponibles, LNZ tiene un mecanismo de acción distinto al resto de familias de antibióticos y no presenta resistencia cruzada con otros antibióticos, tiene una biodisponibilidad oral del 100%, no requiere ajuste de dosis en fallo renal y no tiene interacciones significativas con otras drogas. Estas cualidades lo hacen atractivo para el tratamiento de infecciones multirresistentes^{3,4}. En nuestro hospital, LNZ se encuentra aprobado sólo para el tratamiento de infecciones causadas por EVR.

Este trabajo tiene como objetivo describir el uso del LNZ en pacientes ingresados en el Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan", de la Ciudad de Buenos Aires, con el fin de describir las indicaciones, la efectividad del tratamiento y las reacciones adversas para el tratamiento de infecciones por EVR.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, de pacientes ingresados al Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan" con indicación de LNZ para infección por EVR, durante el periodo de enero de 2002 a julio de 2004. Sobre la base de los registros de farmacia y las historias clínicas respectivas, se confeccionó una tabla de seguimiento farmacoterapéutico donde se relevaron datos demográficos, peso, diagnóstico de base, días de estancia hospitalaria y tasa de mortalidad.

De acuerdo a la literatura publicada, se consideraron factores de riesgo para adquirir EVR: estancia en unidad de cuidados intensivos, presencia de catéter central, qui-

mioterapia previa, número de antibióticos concomitantes, inmunocompetencia del huésped (paciente trasplantado y/o con medicación inmunosupresora y/o leucopénico), procedimientos quirúrgicos previos, internaciones anteriores dentro de los tres meses, y exposición a antibióticos inductores (cefalosporinas de tercera generación, metronidazol u ornidazol y vancomicina) dentro de los tres meses previos a la documentación de la infección⁵⁻⁹.

Se registraron datos vinculados a la vía de administración, dosis, frecuencia y días de tratamiento con LNZ. Se consideraron como dosis correctas, la detalladas en el Boletín del Centro de Información de Medicamentos (CIME) y Micromedex®: en recién nacidos a 11 años, 10 mg/kg/dosis cada 8 h y en niños mayores de 12 años 600 mg/dosis cada 12 h, con una dosis máxima de 1.200 mg/día^{4,10}.

Se documentó la información consignada de lugar de infección y material de aislamiento microbiológico (muestras de sangre, orina, líquido pleural, etc.).

Para el estudio de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se aplicó la sistemática de trabajo del subcomité de farmacovigilancia del hospital¹¹. El método de detección corresponde a farmacovigilancia intensiva centrada en el medicamento.

Se realizó un seguimiento diario de los valores de laboratorio durante la terapia con LNZ: urea, creatinina, GOT-ASAT, GPT-ALAT, fosfatasa alcalina, LDH; glóbulos blancos, neutrófilos, hematocrito, hemoglobina, plaquetas (valores de referencia: laboratorio central del hospital).

Las RAM halladas se clasificaron según: a) aparato afectado, según criterios del subcomité de farmacovigilancia¹¹; b) causalidad, imputada por el algoritmo de Naranjo, cuya escala en orden creciente es dudosa, posible, probable y definida¹²; c) intensidad, de acuerdo con los criterios de la OMS¹³; y d) evitabilidad, según la misma sea producida por causas identificables y controlables¹⁴⁻¹⁶. Se consignó el tratamiento de la RAM y el resultado en el paciente.

La efectividad del tratamiento fue medida por los resultados microbiológicos y el seguimiento clínico de los pacientes.

RESULTADOS

LNZ fue prescrito 17 veces para un total de 15 pacientes. La mediana de edad fue de 7 años (rango: 1 mes-15 años), 9 pacientes (60%) fueron del sexo masculino y 6 (40%) del sexo femenino. La mediana del peso fue 20 kg (rango: 3,65-50). La mediana de días de estadía hospitalaria fue 74 (rango: 25-334).

Al inicio del tratamiento con LNZ, cinco fueron pacientes trasplantados (cuatro de médula ósea y uno hepático), tres estaban bajo tratamiento oncológico y seis habían sido sometidos a procedimientos quirúrgicos (dos cirugía abdominal, dos traumatológica, una urológica y una cardiovascular).

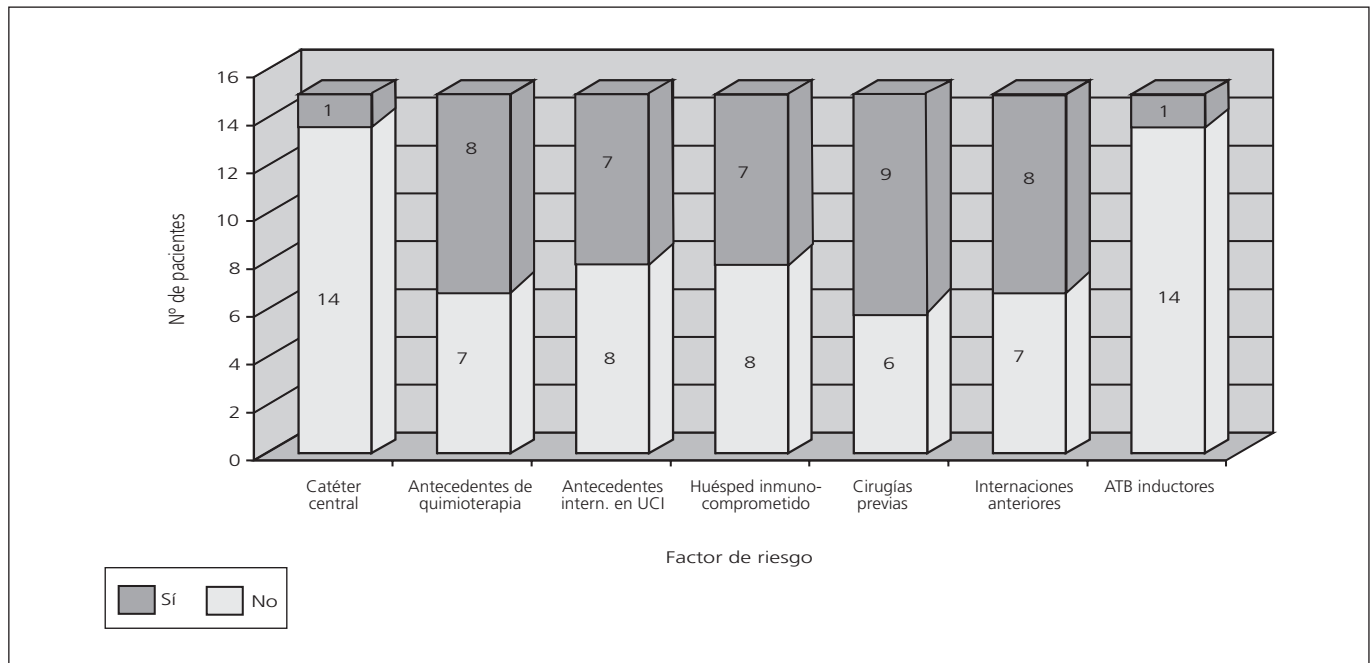


Fig. 1. Presencia de factores de riesgo asociados para la adquisición de *Enterococcus* resistente a vancomicina.

Los 15 pacientes tuvieron al menos 2 factores de riesgo asociados para adquirir EVR. La mediana del número de factores de riesgo por paciente fue de 4 (rango: 2-6) (Fig. 1).

La mediana de antibióticos parenterales concomitantes en los tratamientos con LNZ fue 2 (rango: 0-6), registrándose sólo un caso en el que LNZ fue el único antibiótico administrado.

Las dosis prescritas fueron correctas en 14 casos (82,3%) y en 3 (17,7%) incorrectas por defecto. Los intervalos entre las dosis fueron correctos en 16 (94,11%) tratamientos.

El 47,1% de los pacientes recibieron LNZ en un periodo de 14-28 días, mientras que el 23,5% lo recibieron por menos de 14 días y el 29,4% en un periodo de tiempo mayor a 28 días. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15 días (rango: 4-68).

La vía de administración más utilizada para el tratamiento fue la endovenosa (70,6%, 12 tratamientos), luego vía oral exclusiva (17,6%, 3 tratamientos) y sólo el 11,7% (2 tratamientos) utilizaron vía endovenosa y oral.

En lo que respecta a resultados microbiológicos en 10 pacientes (66,7%) se aisló *E. faecium* resistente a vancomicina, en un paciente el microorganismo aislado fue *E. faecalis* también resistente a vancomicina. Cuatro pacientes recibieron LNZ empíricamente y los cultivos fueron siempre negativos para EVR.

La infección por EVR, se documentó microbiológicamente en 11 pacientes (73,3%). Los 4 pacientes restantes (36,36%), todos con trasplante de médula ósea, recibieron LNZ empíricamente, siguiendo el protocolo recomendado por la unidad para pacientes colonizados con

EVR y con signos o síntomas de infección. En estos casos LNZ fue suspendido en cuanto los resultados microbiológicos estuvieron disponibles y/o con la mejoría clínica del paciente.

Todos los aislamientos microbiológicos fueron sensibles a LNZ en el disco de difusión.

En 3 pacientes (20%) LNZ fue indicado por bacteriemia, mientras que otros lugares de infección incluyen colección intraabdominal en 3 casos (20%), y tracto urinario en 2 (13,3%) (Tabla I).

Todas las infecciones documentadas microbiológicamente negativizaron sus cultivos, con excepción de los dos pacientes fallecidos durante el tratamiento. Ningún paciente persistió positivo disponible para realizar test de resistencia.

Del análisis de los efectos adversos surge que, de los 15 pacientes, 8 presentaron RAM (53,3%) dermatológicas, hematológicas y hepáticas (Tabla II).

DISCUSIÓN

Existe un número limitado de publicaciones describiendo el uso de LNZ para tratamiento de infecciones causadas por EVR en lactantes y niños^{17,18}.

En pediatría el tratamiento de elección para infecciones graves por EVR es el LNZ, debido a la existencia de su forma farmacéutica oral para completar los días de tratamiento, a diferencia del quinupristin-dalfopristin que sólo se presenta para vía parenteral, y que quedaría reservado para situaciones de resistencia a LNZ en nuestra institución.

Tabla I. Perfil infectológico

Paciente	Lugar de infección/ Diagnóstico	Material de cultivo	<i>Enterococcus</i>	Evolución del tratamiento/ Resultado microbiológico
1	Osteomielitis	Hueso y tejido de granulación	<i>E. faecium</i>	Efectivo. Seguimiento clínico con reactantes de fase aguda hasta resolución
2	Absceso peritoneal	Material purulento	<i>E. faecium</i>	Indeterminado: óbito en tratamiento
3	Infección urinaria	Urocultivo	<i>E. faecium</i>	Efectivo: negativización del urocultivo
4	Colección abdominal	Material purulento	<i>E. faecium</i>	Efectivo. Seguimiento ecográfico hasta resolución
5	Endocarditis/infección urinaria	Hemocultivos Urocultivos	<i>E. faecium</i>	Efectivo. Ecocardiograma sin vegetaciones
6	Pneumotórax	Líquido pleural	<i>E. faecalis</i>	Efectivo. Seguimiento radiográfico/ecográfico
7	Fiebre protocolo	Hemocultivos	Ninguno	Indeterminado. Paciente protocolo TMO colonizado con EVR al ingreso
8	Fiebre protocolo	Hemocultivos	Ninguno	Indeterminado. Paciente protocolo TMO colonizado con EVR al ingreso
9	Absceso subfrénico	Material purulento	<i>E. faecium</i>	Efectivo. Seguimiento ecográfico hasta resolución
10	Bacteriemia	Hemocultivos	<i>E. faecium</i>	Efectivo. Negativización de los cultivos
11	Bacteriemia asociada a catéter	Catéter	<i>E. faecium</i>	Efectivo. Retirada de catéter
12	Fiebre protocolo	Hemocultivos	Ninguno	Indeterminado. Paciente protocolo TMO colonizado con EVR al ingreso
13	Fiebre protocolo	Hemocultivos	Ninguno	Indeterminado. Paciente protocolo TMO colonizado con EVR al ingreso
14	Paciente quemado	Piel y partes blandas	<i>E. faecium</i>	Efectivo. Seguimiento clínico con reactantes de fase aguda hasta resolución
15	Fiebre protocolo	Hemocultivos	<i>E. faecium</i>	Indeterminado. Óbito en tratamiento

Referencias:TMO: trasplante de médula ósea.

Tabla II. Reacciones adversas a linezolid* (n = 17 tratamientos)

Paciente	RAM	Causalidad	Intensidad	Tratamiento	Evitabilidad	Recuperación	Otras posibles causas
2	Rash máculo papuloso pruriginoso con adenopatías	Probable	Moderada	Hidroxicina, difenhidramina	No	Sí	
2	Neutropenia (N: 2.450 a 330)	Probable	Grave	No	No	Sí	
3	Erupción máculo-papular en tórax y miembros inferiores	Probable	Leve	Difenhidramina	No	Óbito	
5	Leucopenia (GB: 6.700 a 2.300), disminución de la Hb (10,7 a 7,3)	Dudosa	Moderada	Transfusión GR	No	Sí	Antibióticos concomitantes, cirugía previa
8	Leucopenia (GB: 10.400 a 3.700)	Posible	Leve	No	No	Sí	
11	Elevación de transaminasas (GOT-GPT: 27/16 a 8,53/432)	Posible	Moderada	No	No	Sí	Fármacos concomitantes
12	Elevación de transaminasas (GOT-GPT: 22/32 a 1.573/427) que se reducen cuando se suspende LNZ (GOT/GPT: 36/24)	Posible	Moderada	No	No	Sí	Fármacos concomitantes
15	Plaquetopenia (P 339 a 41)	Probable	Grave	Transfusión P	No	Sí	
16	Leucopenia (GB: 12.000 a 4.300) y disminución de Hb (10,6 a 7,1)	Dudosa	Moderada	Transfusión GR	No	No	

* Se muestran solamente los valores iniciales y los de mayor desvío durante el seguimiento.

N: neutrófilos; GB: glóbulos blancos; Hb: hemoglobina (mg/dl); GOT/GPT: transaminasa glutámico-oxalacética/transaminasa glutámico-pirúvica (U/l); GR: glóbulos rojos; P: plaquetas (10³/mm³).

Los pacientes gravemente enfermos representan la población que mayor riesgo tiene de adquirir infecciones multiresistentes, por lo cual la terapia con LNZ debe ser indicada.

De aquellos pacientes que recibieron LNZ por menos de 14 días, uno falleció durante la terapia, dos lo recibieron empíricamente por ser trasplantados de médula ósea, y en el último se desconoce el motivo. La extensión del

tratamiento en los cinco pacientes que recibieron LNZ por más de 28 días, se justificó por la localización de la infección (endocarditis, pnoneumotórax, osteomielitis, etc.)

A pesar de su excelente biodisponibilidad oral, LNZ se administró por vía parenteral en el 82,3% de los pacientes en algún momento de la terapia; frecuencia esperable considerando la posibilidad de intolerancia oral de los pacientes en estudio.

Asumimos que los errores de dosificación se debieron a la falta de experiencia con la droga, ya que la misma era de reciente incursión en el mercado farmacéutico al momento de su uso en el hospital.

Las RAM más frecuentes observadas fueron las hematológicas. La frecuencia de aparición de este evento es más alto que los hallados en la bibliografía^{4,10}. La imputabilidad corresponde en 3 casos a la categoría posible, 2 a dudosa y 4 probable. Este hecho se correlaciona con la dificultad de asignar el fenómeno observado (leucopenia, neutropenia, anemia o plaquetopenia) al LNZ, debido a la existencia de otros factores como medicamentos concomitantes, enfermedad de base, cirugías, etc.

El mismo problema se observa con las RAM hepáticas, donde es notoria la presencia de otros medicamentos que pueden causar estas alteraciones o, en un caso, el antecedente de elevación de transaminasas antes del tratamiento con LNZ.

Los efectos adversos más graves corresponden a dos casos hematológicos: uno por neutropenia y otro por plaquetopenia, que viraron a valores patológicos durante el tratamiento con LNZ, y en dos casos requirieron transfusión de sangre o plaquetas. En ningún caso se suspendió el tratamiento por reacciones adversas a LNZ.

Evaluar la eficacia clínica del tratamiento antimicrobiano en infecciones por EVR puede ser difícil a causa de la gravedad de las enfermedades subyacentes de estos pacientes y a otras intervenciones coadyuvantes (p. ej. remoción de catéteres, drenajes de abscesos, *toilette* quirúrgica, etc.). Es importante que el médico determine el valor patógeno del EVR de acuerdo al tipo de paciente y la infección a tratar (p. ej. huésped inmunocomprometido *versus* normal o infección monomicrobiana *versus* poli-microbiana).

Es importante la educación continua del personal de salud y el mantenimiento del aislamiento de contacto a nivel institucional para evitar la diseminación clonal de EVR.

Si bien las limitaciones en nuestro caso son obvias, ya que no hemos dispuesto de un grupo control para comparar los resultados clínicos y microbiológicos con pacientes de similar criticidad no tratados con LNZ, podemos afirmar que LNZ fue efectivo y moderadamente bien tolerado para el tratamiento de infecciones por EVR en niños con infecciones de riesgo de vida.

Bibliografía

- DeLisle S, Perl T. Vancomycin-resistant Enterococci. A road map on how to prevent the emergence and transmission of antimicrobial resistance. *Chest* 2003; 123 (Supl. 5): 504S-18S.
- Mera JR, Arduino RC, Correa AP, Coque TM, Stamboulia D, Murray BE. First report of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolated in Argentina. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 235-6.
- Paladino J. Linezolid: An oxazolidinone antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 2413-25.
- DRUGDEX[®] System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 2005).
- Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford M, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1126-33.
- Malik RK, Montecalvo MA, Reale MR, Li K, Maw M, Muñoz JL, et al. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 352-6.
- Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: Risk factor for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 318-23.
- Shay DK, Maloney SA, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser GP, Arduino MJ, et al. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis* 1995; 172: 993-1000.
- Sanderson R. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) [monografía en internet]. Bureau of Epidemiology: Florida Department of Health; 2000 (consultado 29-07-2005). Available at: http://www.doh.state.fl.us/Disease_ctrl/epi/htopics/reports/vre.pdf
- Pérez M, Sberna N. Linezolid [monografía en internet]. Boletín CIME, Fundación Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. 2004, N° 34 (citado 31-07-2005). Disponible en: <http://www.garrahan.gov.ar/cime/boletines/linezolid.pdf>
- Calle G, Rousseau M, Hermilla MV, Lemos N. Evaluación y prevención de reacciones adversas. Farmacovigilancia: experiencia en el Hospital Garrahan. *Medicina Infantil. Revista del Hospital de Pediatría Garrahan* 2004; 11: 94-100.
- 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.
- Uppsala Monitoring Centre (UMC). Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un centro de Farmacovigilancia [monografía en internet]. UMC-WHO. 2001 (consultado 30-07-05). Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/4808.pdf>
- Winterstein AG, Hatton RC, González-Rothi R, Johns TE, Segal R. Significant clinically preventable adverse drug events through a hospital's database of adverse drug reaction reports. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59: 1742-9.
- Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, González-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: A literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 1750-9.
- Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27: 538.
- Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, Morfin MR, Wu E, Adler S, et al, en representación del Linezolid Pediatric Study Group. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 677-86.
- Buck M. Linezolid use for resistant gram-positive infections in children [monografía en internet]. *Pediatr Pharm* 2003; 9 (consultado 30-07-05). Disponible en: <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/pediatrics/pharma-news/June2003.pdf>