

Efectos adversos durante el tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente con linezolid en México

Miroslava Félix-Ponce,* Alejandra Isabel Jiménez-Gracia,* Ana Laura Medina-Batalla,*[‡]
Daniel Kim-Morales,*[‡] Juan Ángel Abrego-Fernández,^{‡,§} Rafael Laniado-Laborín*^{‡,§} ✉

*Universidad Autónoma de Baja California; [‡]Hospital General Tijuana; [§]Sistema Nacional de Investigadores, CONACYT.

RESUMEN. Introducción: El tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MDR) tradicionalmente ha sido poco exitoso. Éste es un problema multifactorial en el que influye la pobre efectividad de algunos de los fármacos del esquema, la pérdida al seguimiento y las reacciones adversas a los fármacos. El linezolid es un fármaco que ha demostrado efectividad en pacientes con TB resistente a fármacos pero que se ha utilizado poco en México por su elevado costo y su alta tasa de efectos adversos reportados en la literatura. **Material y métodos:** Análisis retrospectivo de los casos tratados con linezolid por presentar tuberculosis resistente a fármacos o reacción adversa en una clínica especializada en tuberculosis. **Resultados:** En 11 pacientes que recibieron linezolid por tuberculosis resistente a fármacos o micobacteriosis sólo encontramos un caso con reacción adversa (anemia) que respondió a tratamiento con eritropoyetina. **Conclusiones:** Las reacciones adversas con linezolid a dosis de 600 mg/día en nuestra limitada experiencia son infrecuentes (9%).

Palabras clave: Tuberculosis, farmacorresistente, linezolid, micobacteriosis.

Adverse effects during the treatment of multidrug-resistant tuberculosis with linezolid in Mexico

ABSTRACT. Background: The treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) has traditionally been unsuccessful. This is a multifactorial problem influenced by the poor effectiveness of some of the drugs in the scheme, loss to follow-up and adverse reactions to drugs. Linezolid is a drug that has been shown to be effective in patients with drug-resistant TB, but it has been little used in Mexico because of its high cost and high rate of adverse effects reported in the literature. **Material and methods:** Retrospective analysis of cases treated with linezolid due to drug-resistant tuberculosis or adverse reaction in a clinic specializing in tuberculosis. **Results:** In 11 patients who received linezolid due to drug-resistant tuberculosis or mycobacteriosis, we found only one case with an adverse reaction (anemia) that responded to treatment with erythropoietin. **Conclusions:** Adverse reactions with linezolid at doses of 600 mg/day in our limited experience were uncommon (9%).

Key words: Tuberculosis, drug-resistant, linezolid, mycobacteriosis.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente (TB-MDR) tradicionalmente ha sido poco exitoso (tasa global de éxito: 54% en 2016).¹ Esto se debe a múltiples factores que incluyen el diagnóstico tardío, la pérdida al seguimiento, las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos (RAFA) y la efectividad del régimen estandarizado.

El esquema convencional con duración de 20-24 meses incluye un fármaco inyectable de segunda línea

(ISL), una fluoroquinolona (FQ; habitualmente levofloxacino [Lfx]), etionamida/protionamida (Eto/Pto), cicloserina (Cs) y pirazinamida (Z). La Eto/Pto y la Cs son en general bacteriostáticos (la Pto puede ser débilmente bactericida a dosis altas) y existe muy poca evidencia que apoye la superioridad de uno de estos dos últimos fármacos sobre el otro.² Es evidente que el esquema podría beneficiarse con la inclusión de otros fármacos con mayor efectividad que la Eto/Pto o la Cs.

El linezolid (LZD) es un antibiótico sintético perteneciente a la clase de las oxazolidonas que actúa inhibiendo la síntesis proteica de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). El fármaco ha demostrado gran efectividad en el tratamiento de la TB extremadamente resistente (TB-XDR), a pesar de que ésta se trata de una forma de TB con un patrón de resistencia más complejo que el de la TB-MDR,^{3,4} cuando no sólo se ha perdido

✉ Autor para correspondencia:

Dr. Rafael Laniado-Laborín, Universidad Autónoma de Baja California.
Correo electrónico: rlaniano@uabc.edu.mx

Trabajo recibido: 2-V-2018, aceptado: 31-VII-2018

la oportunidad de utilizar rifampicina, sino también las FQ. Los principales inconvenientes para su uso ha sido su elevado costo y su toxicidad, especialmente la aparición de neuropatía y anemia.⁵

A continuación, describimos nuestra experiencia con el uso de LZD y la presencia de RAFA en una serie de casos con TB-MDR, micobacteriosis o RAFA, que obligaron a modificar el esquema terapéutico, que fueron tratados en la Clínica de Tuberculosis del Hospital General Tijuana.

PACIENTES Y MÉTODOS

En una revisión retrospectiva de los archivos de la clínica que incluyó 745 expedientes se documentan 11 pacientes que recibieron LZD (1.47%): siete pacientes con TB-MDR o resistencia a rifampicina (RR), uno con resistencia a isoniazida que presentó RAFA a varios fármacos antituberculosis y que requirió cambio de esquema, y tres pacientes con micobacteriosis. Los pacientes recibieron o se encuentran aún recibiendo LZD como parte de su esquema (tabla 1).

RESULTADOS

Diez de ellos eran varones, con una edad al inicio del tratamiento de 32.8 ± 15.9 años; los pacientes con TB-MDR o RR habían recibido en promedio LZD por 523 ± 95.1 días (mediana 424.5 días). Todos los pacientes habían convertido su cultivo a los 92.2 ± 48.7 días. La mayoría de los pacientes con TB-MDR presentaba extensas lesiones pulmonares a su ingreso a tratamiento (figura 1).

Un paciente con RAFA y tres pacientes con micobacteriosis (dos con *M. abscessus complex* y uno con *M.*

gordonae) recibieron LZD por 182.5 ± 42.4 días (rango 121 a 268 días).

De los 11 pacientes recibiendo LZD, sólo uno desarrolló anemia (9%); no fue necesario interrumpir el tratamiento pues se añadió tratamiento con eritropoyetina, corrigiéndose las cifras de hemoglobina. No se presentaron casos de neuropatía u otros efectos adversos y ninguno presentó alguna RAFA que ameritara modificación del régimen o suspensión del medicamento.

DISCUSIÓN

El LZD se ha utilizado poco en nuestro país para el tratamiento de la TB-MDR por tres razones principales:

1. Las guías internacionales lo habían recomendado básicamente para pacientes con TB-XDR y pre-XDR;
2. El perfil de toxicidad del fármaco, y
3. El costo del medicamento.

A raíz de la publicación de la guía OMS 2016 para TB-MDR,⁶ que incluye ya al LZD en el grupo C junto con la clofazimina (Cfz), la Eto/Pto y la Cs, este fármaco ya forma parte de las opciones de tratamiento para la TB-MDR; la recomendación vigente es seleccionar una FQ (Grupo A), un ISL (Grupo B) y dos fármacos del grupo C más la Z.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis recuperó 23 estudios realizados en 14 países con un total de 507 pacientes tratados con LZD demostrando la eficacia de este fármaco. La tasa de éxito global fue de 77.36% ($IC_{95\%} = 71.38-82.83\%$) y la conversión del cultivo se logró en el 88.45% ($IC_{95\%} = 83.82-92.38\%$) de los pacientes, sin

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con linezolid.

No.	Edad	Sexo	Perfil de resistencia	Estado actual	RAFA	Dosis de linezolid
1	47	Masculino	R, H, Z, E	En tratamiento	No	600 mg
2	40	Masculino	R, H, E, RFB	En tratamiento	No	600 mg
3	20	Masculino	R, H, E, S	Curación	No	600 mg
4	21	Femenino	R	Curación	No	600 mg
5	13	Masculino	R, H, S	Curación	No	600 mg
6	52	Masculino	R, H	Defunción	No	600 mg
7	50	Masculino	R, H, RFB	Abandono	No	600 mg
8	16	Masculino	H*	Curación	Anemia	600 mg
9	47	Masculino	MNT	Curación	No	600 mg
10	41	Masculino	MNT	Curación	No	600 mg
11	43	Masculino	MNT	Curación	No	600 mg

R = rifampicina; H = isoniazida; Z = pirazinamida; E = etambutol; S = estreptomycin; RFB = rifabutina; H* = paciente tratado como MDR por RAFA; MNT = micobacteria no tuberculosa.



Figura 1. Radiografía de tórax del paciente número 3 (tabla 1) que muestra extensas lesiones en pulmón izquierdo.

que estas dos variables estuvieran relacionadas con la dosis de LZD (600 mg vs. > 600 mg).⁷

El costo comercial del LZD sigue siendo muy elevado (actualmente en México, el equivalente a \$48 USD por cada tableta); sin embargo, ahora es posible adquirirlo a un precio mucho más accesible (\$1.20 USD por cada tableta) a través de la *Global Drug Facility* (GDF) de la organización StopTB,⁸ como lo hace ya la mayoría de los países de Latinoamérica, por lo que el argumento del costo ya no debe ser considerado como válido (sobre todo al restarle el costo del medicamento que va a substituir).

El perfil de toxicidad de LZD (especialmente neuropatía y anemia) ha sido motivo de preocupación; sin embargo, los estudios iniciales que reportaron altas tasas de RAFA utilizaban dosis de LZD hasta de 1,200 mg;⁹ existe evidencia que muestra que la tasa de reacciones adversas es mayor cuando se utilizan dosis de LZD superiores a 600 mg diarios.¹⁰ En especial se ha reportado una frecuencia significativamente mayor de mielosupresión con dosis de LZD > 600 mg.⁷

La decisión sobre si utilizar Eto/Pto, Cs o LZD para completar un esquema con cinco fármacos va a depender de la eficacia del medicamento, la probabilidad de RAFA y de la resistencia cruzada entre los fármacos. Eto/Pto provocan importante toxicidad gastrointestinal, manifestada por náusea y vómito, motivo frecuente de pérdida de seguimiento; con menor frecuencia pueden provocar adicionalmente hipotiroidismo. Además, las mutaciones en la región inhA del *M. tuberculosis* confieren resistencia a Eto/Pto así como resistencia de bajo grado a isoniácida (H). Por el contrario, a la fecha no se ha reportado resistencia cruzada entre LZD y otras clases de fármacos antituberculosis.¹¹ La

Cs se asocia a toxicidad neuropsiquiátrica significativa y debe evitarse en pacientes con historia de depresión y otros trastornos de salud mental.¹² En el caso de la Z, la OMS⁶ recomienda su uso aun cuando la prueba de sensibilidad se reporte con resistencia al fármaco, debido a la pobre reproducibilidad del ensayo.

La administración simultánea de LZD con agentes serotoninérgicos, es decir, antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que incluyen, por ejemplo, el citalopram, el escitalopram, la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina, puede provocar reacciones graves (a veces mortales) como el síndrome de serotonina o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno.¹³

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene fortalezas y limitaciones, la principal fortaleza es que representa el trabajo clínico cotidiano en un centro de referencia para tuberculosis farmacorresistente y el apego a las Guías Internacionales para el Tratamiento de la TB-MDR. Las principales limitaciones consisten en el carácter retrospectivo del estudio y el que no se utilizó de manera rutinaria un sistema internacional en la clasificación de las RAFA.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con las recomendaciones más recientes de la OMS, el LZD es un fármaco que debe considerarse para todos los regímenes de pacientes con TB-MDR y no sólo para pacientes con TB-XDR o pre-XDR. En nuestra limitada experiencia las RAFA no fueron frecuentes con el uso del LZD (9%) y no fue necesario en ningún caso modificar el esquema terapéutico. Para reducir el riesgo de toxicidad hematológica se debe administrar LZD una vez al día a 600 mg por día. En caso de anemia se puede utilizar eritropoyetina después de consultarlo con hematología. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar el desarrollo de toxicidad neurológica o hematológica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: no se recibió financiamiento para la realización de este estudio retrospectivo.

REFERENCIAS

1. WHO. *Global Tuberculosis Report 2017*. World Health Organization 2017. WHO/HTM/TB/2017.23.

2. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017; Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. *Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis*. Lancet 2018;392(10150):821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
3. Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. *Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis*. N Engl J Med 2012;367(16):1508-1518. doi: 10.1056/NEJMoa1201964.
4. Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, et al. *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis*. J Thorac Dis 2015;7(4):603-615. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.03.10.
5. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al.; TBNET Study Group. *A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis*. Eur Respir J 2009;34(2):387-393. doi: 10.1183/09031936.00009509.
6. *WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update*. October 2016 revision. WHO/HTM/TB/2016.04. ISBN 978 92 4 154963 9.
7. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. *Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrugresistant (MDR) and extensively drugresistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and metaanalysis*. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2016;15(1):41. doi: 10.1186/s12941-016-0156-y.
8. <http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc3.asp?PID=1069>
9. Tang S, Yao L, Hao X, et al. *Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China*. Eur Respir J 2015;45(1):161-170. doi: 10.1183/09031936.00035114.
10. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. *Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J 2012;40(6):1430-1442. doi: 10.1183/09031936.00022912.
11. Wasserman S, Meintjes G, Maartens G. *Linezolid in the treatment of drug-resistant tuberculosis: the challenge of its narrow therapeutic index*. Expert Rev Anti Infect Ther 2016;14(10):901-915. doi: 10.1080/14787210.2016.1225498.
12. Laniado-Laborín R. *Adverse effects and toxicity of antituberculosis drugs*. In: Laniado-Laborín R, editor. *Drug Resistant Tuberculosis-Practical Guide for Clinical Management*. United Arab Emirates: Bentham Publishers; 2015. p. 78-79.
13. Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G. *Neuropsychiatric effects of antimicrobial agents*. Clin Drug Investig 2017;37(5):423-437. doi: 10.1007/s40261-017-0498-z.