



USMP

UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos

Instituto de Investigación
Facultad de
Medicina Humana

Resolución Decanal
N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Abril - Junio de 2024
Volumen 9 / Número 2.



Síguenos en
[idimedicinausmp](https://www.facebook.com/idimedicinausmp)

Editorial

El presente número de Segurimed está dedicado a las reacciones adversas asociadas a antibióticos, especialmente los utilizados en infecciones por bacterias resistentes. Se reportan aquellas con linezolid como plaquetopenia, QT prolongado y rabdomiólisis, la nefrotoxicidad inducida por colistina y la neurotoxicidad, por polimixinas.

Comité de redacción.



Nuevas Reacciones adversas asociadas con linezolid: plaquetopenia, QT prolongado y rabdomiólisis.



Imagen: Inteligencia artificial

Linezolid es un antibiótico que pertenece al grupo de las oxazolidinonas, es activo contra bacterias gram positivas resistentes y *Mycobacterium tuberculosis* multidrogorresistente. Actualmente, es utilizado en el tratamiento de Neumonía adquirida en el hospital causada por *S. aureus*, infecciones por *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina (VREF), infecciones complicadas de la piel y de la estructura cutánea o SSSI), SSSI no complicadas causadas por *S. aureus* sensible a la meticilina (MSSA) o *Streptococcus pyogenes*, neumonía adquirida en la comunidad y meningitis neumocócica causada por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. Las Reacciones adversas más conocidas y relativamente frecuentes son diarrea, náuseas y vómitos, mielosupresión, neuropatía periférica y cefalea.

Un estudio publicado el 2024, basado en un análisis de los reportes de RAMs de la base de datos de la FAERS (US Food and Drug Administration, Adverse Event Reporting System), ha encontrado tres de estas, no reconocidas: trombocitopenia, síndrome del QT prolongado en el electrocardiograma y rabdomiólisis⁽¹⁾. La frecuencia de plaquetopenia inducida por linezolid es de 1.1 a 6 % ⁽²⁾ y un factor de riesgo es la insuficiencia renal.

El mecanismo probable es una mayor fosforilación de la cadena ligera de miosina 2, que disminuye la liberación de plaquetas de las células MEG-01 (línea celular de megacarioblastos humanos)⁽³⁾. El síndrome de QT prolongado se ha reportado más en pacientes con tuberculosis tratados con este antibiótico⁽⁴⁾. La rabdomiólisis es una RAM severa y potencialmente mortal causada por el daño a las células musculares y la posterior liberación de componentes celulares en el torrente sanguíneo⁽⁵⁾.

Las tres RAMs asociadas a este antibiótico requieren evaluación exhaustiva de pacientes que están recibéndolo. Se ha sugerido el control de recuento de plaquetas, detección de interacción medicamentosa con otros fármacos que prolongan el QT (que potencialmente pueden llevar a arritmia denominada torsades de pointes) y monitorización de nivel de creatinquinasa (CK) sérica (elevado 10 veces el valor superior normal) para la detección temprana de esta RAM muscular.

Fuentes de información:

- (1). Zou F et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from; 2004 to 2023 using the FAERS database. *Front. Pharmacol.* 15:1338902.
- (2). Wunderink, R. et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin. Infect. Dis.* 54 (5); 2012, 621–629.
- (3). Tajima et al. Linezolid-induced thrombocytopenia is caused by suppression of platelet production via phosphorylation of myosin light chain 2. *Biol. Pharm. Bull.* 39 (11); 2016, 1846–1851.
- (4). Shao et al. Linezolid and the risk of QT interval prolongation: a pharmacovigilance study of the food and drug administration adverse event reporting system. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 89 (4); 2003, 1386–1392. doi:10.1111/bcp.15587
- (5). Lechner A. et al. Two cases of serious rhabdomyolysis during linezolid treatment. *Infection* 45 (4); 2017, 563–566.

Nefrotoxicidad inducida por colistina: prevención utilizando algoritmos de aprendizaje automático (machine learning)



Imagen: Inteligencia artificial

La colistina es un antibiótico polipeptídico aislado de la bacteria *Paenibacillus polymyxa* subespecie *Colistinus*. Actualmente, es utilizada como un último recurso en infecciones por gramnegativos multidrogasresistentes (cepas resistentes a múltiples fármacos o MDR), extremadamente resistentes a fármacos o XDR y resistentes a múltiples fármacos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*); es decir, cuando no hay respuesta a betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas.

Una de las reacciones adversas más serias es la insuficiencia renal aguda (IRA), cuya frecuencia es de 10 % a 55 %) ⁽¹⁾, el mecanismo es por la acumulación del antibiótico en las células tubulares renales, lo que produce estrés oxidativo en los túbulos proximales, disfunción mitocondrial y daño celular ⁽²⁾. Los factores de riesgo son la edad avanzada, presencia de sepsis, diabetes *mellitus*, hipertensión, dosis alta acumulativa o diaria y una duración prolongada. Otro factor de riesgo descrito es la enfermedad renal crónica preexistente, niveles bajos de albúmina y el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y la vancomicina. En la actualidad, es difícil la prevención de esta reacción adversa dados lo numerosos factores de riesgo asociados, especialmente el hecho de reconocer cuáles son los más importantes.

Chiu et al., de la Universidad de Taiwán, publicaron un estudio que tuvo el objetivo de construir modelos de aprendizaje automático (*Machine Learning*, ML) para predecir la nefrotoxicidad inducida por colistina en pacientes con infección por bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos. Los investigadores hallaron que los principales factores asociados a la IRA son el total de días de uso de colistina, dosis acumulada y diaria, la proteína C reactiva más reciente y la hemoglobina basal. Se identificó un punto de corte que fue de 4 mg/kg de peso corporal/día para pacientes con mayor riesgo⁽³⁾. El aporte de este estudio fue proporcionar cinco factores potencialmente posibles de controlar y reducir la posibilidad de esta reacción adversa.

Fuentes de información:

- (1). Doshi NM et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2011;31:1257–64
- (2). Dai C et al. Polymyxins-curcumin combination antimicrobial therapy: safety implications and efficacy for infection treatment. *Antioxidants (Basel)* 2020;9:506 .
- (3). Chiu LW et al. Machine learning algorithms to predict colistin-induced nephrotoxicity from electronic health records in patients with multidrug-resistant Gram-negative infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2024 Jul;64(1):107175.

Neurotoxicidad inducida por polimixinas

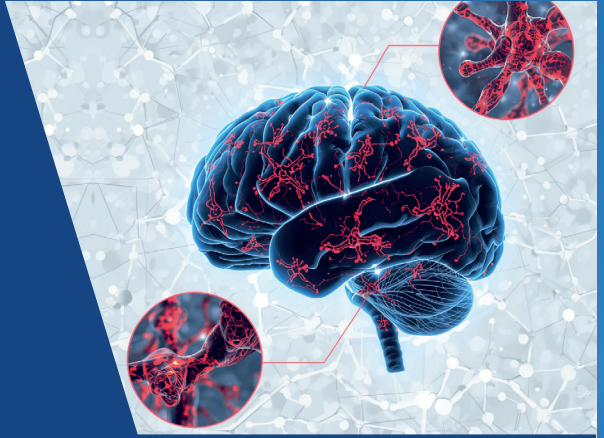


Imagen: Inteligencia artificial

La colistina y la polimixina B son dos antibióticos que pertenecen al grupo de las polimixinas, ampliamente utilizadas debido a la aparición de infección por gramnegativos resistentes. Las dos reacciones adversa más importantes son la nefro y neurotoxicidad. El mecanismo fisiopatológico está asociado a la producción de estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. A nivel del sistema nervioso central, la primera es captada por diferentes receptores de células neuronales, como el receptor endocítico megalina (MR), el transportador de polipéptidos 2 (PEPT2) y el de cationes orgánicos 2 (OCTN2), que provoca disfunción mitocondrial ⁽¹⁾. Las polimixinas pueden inhibir la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular, prolongar la despolarización, agotar el calcio e inducir la liberación de histamina ⁽¹⁾.

Recientemente, se ha publicado una revisión sobre la neurotoxicidad de colistina, se analizaron a 264 pacientes; los síntomas más reportados fueron parestesias y hormigueo, especialmente en la zona facial y perioral ⁽²⁾; también mareos, debilidad, alteración del estado mental y convulsiones. Encontraron una prevalencia de 7,6 % para esta reacción adversa. El síntoma prevalente de neurotoxicidad de la polimixina es la parestesia; las RAMs más graves, convulsiones y apnea. La mayoría de los casos se presentaron después de la dosis de carga. Tanto en los de nefro como neurotoxicidad se recomienda ajustar la dosis de polimixina a la función renal estimada.

Referencias bibliográficas:

- (1). Kelesidis T et al. The safety of polymyxin antibiotics. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(11):1687-701.
- (2). Nazemi, Pershang et al. "Neurotoxicity of Polymyxins: a Review of the Literature." ESS Open Archive eprints 936; 2024: 93624084.



Conoce aquí
nuestras ediciones