

Aaron Puplà Bartoll¹
M^a Dolores Bellés Medall¹
Ignacio Pérez Catalán²
Celia Roig Martí²
Julia Bodega Azuara¹
Mayte Gil Candel¹
Vicent Esteve López¹
Raúl Ferrando Piqueres¹

Ajuste posológico de linezolid por interacción con rifampicina en endocarditis infecciosa

¹Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España
²Medicina Interna, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España

Article history

Received: 28 December 2022; Revision Requested: 27 January 2023; Revision Received: 8 February 2023;
Accepted: 22 February 2023; Published: 28 April 2023

Estimado Editor:

Presentamos el caso de una mujer de 60 años con antecedentes de hipertensión arterial, espondilitis anquilosante, meningiomatosis múltiple y síndrome de seno cavernoso. Acudió a urgencias por imposibilidad para movilizar los miembros inferiores y desorientación. Ingresó en UCI por shock séptico, donde se inició tratamiento empírico con meropenem (2g c/8h) en perfusión extendida tras extracción de hemocultivos. Se aisló *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) y se realizó ecocardiografía que confirmó endocarditis infecciosa sobre válvula nativa (EIVN) tricúspideas, por lo que se modificó el tratamiento a daptomicina (750 mg c/24h) y cloxacilina (2000 mg c/4h) [1].

En el día +7 de ingreso, es trasladada a medicina interna manteniendo episodio febril por lo que se asoció linezolid (600 mg c/12h) para ampliar la cobertura debido a la aparición de émbolos sépticos pulmonares, así como por persistencia de SAMS en hemocultivos seriados. En el día +10 estaba afebril y negativizó los hemocultivos. Transcurridos siete días se retiró la daptomicina y se mantuvo la asociación de linezolid/cloxacilina.

Pese a que la asociación de rifampicina sólo está recomendada en endocarditis infecciosa sobre válvula protésica [2], debido a la progresión de las lesiones cardíacas observadas mediante PET-TAC el día +30 y a la presencia de *clips* quirúrgicos por una reciente meningioblastectomía, se decidió asociar rifampicina (600 mg c/24h).

En el día +36 se realizó monitorización farmacocinética (TDM) del linezolid debido a la potencial interacción con rifampicina, obteniéndose una concentración plasmática (Cp) indetectable, por lo que se decidió administrar el linezolid en perfusión continua (PC) con dosis de 1200 mg c/24h. Ante

persistencia de Cp indetectable en el día +40 se suspendió la rifampicina y se asoció fosfomicina (4.000 mg c/8h). A partir de este momento, se realizaron controles periódicos de linezolid en los que la Cp continuó indetectable pese a los incrementos de dosis y la interrupción de la rifampicina (Figura 1). En el día +49 con una dosis de 1.800 mg c/24h en PC se detectó por primera vez presencia del fármaco (1,77 mg/L). Posteriormente, el día +57 se alcanzó valores terapéuticos (3,56 mg/L) junto con la disminución de un 90,9% de la proteína C reactiva (PCR) respecto del valor inicial al comenzar la TDM (Figura 2). Durante el seguimiento, no se observaron reacciones adversas al linezolid y tanto la creatinina sérica como la bilirrubina, ambos factores predictivos de eliminación para linezolid [3], se mantuvieron constantes (Figura 2). Finalmente, en el día +64 fue dada de alta.

La Cp indetectable se puede atribuir a una interacción entre linezolid y rifampicina ya que no se identificó otra posible interacción con el tratamiento instaurado. La disminución de la Cp de linezolid por la rifampicina es conocida [4], pero los mecanismos subyacentes no están del todo definidos. El linezolid se metaboliza mediante reacciones de oxidación del anillo de morfolina. Las enzimas implicadas eran desconocidas, por este motivo se denominó como "metabolismo oxidativo no enzimático". Sin embargo, un estudio reciente demuestra la participación del sistema microsomal (CYP450) mediante las enzimas CYP2J2, CYP4F2 y CYP1B1 [5]. El metabolismo se iniciaría con la formación de 2-hidroxilinezolid y finalizaría con desetilenlinezolid, aunque se forman también otros metabolitos. De estos citocromos, el CYP2J2 es el que mayor importancia tiene en el metabolismo, tanto en la reacción inicial como en las sucesivas. Está presente en el hígado, pero predomina en el miocardio, donde representa la mayor parte de los CYP450 de este tejido [6]. Además, el miocardio dispone de una vía de síntesis de ácidos epoxieicosatrienoicos (AET) [6] con actividad antiinflamatoria en la que el CYP2J2 es una enzima implicada en la síntesis de dichos mediadores. En presencia de estrés oxidativo, el CYP2J2 está sobreexpresado en el tejido miocárdico [6], por

Correspondencia:
Aaron Puplà Bartoll
Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana,
España
E-mail: pupla_aar@gva.es

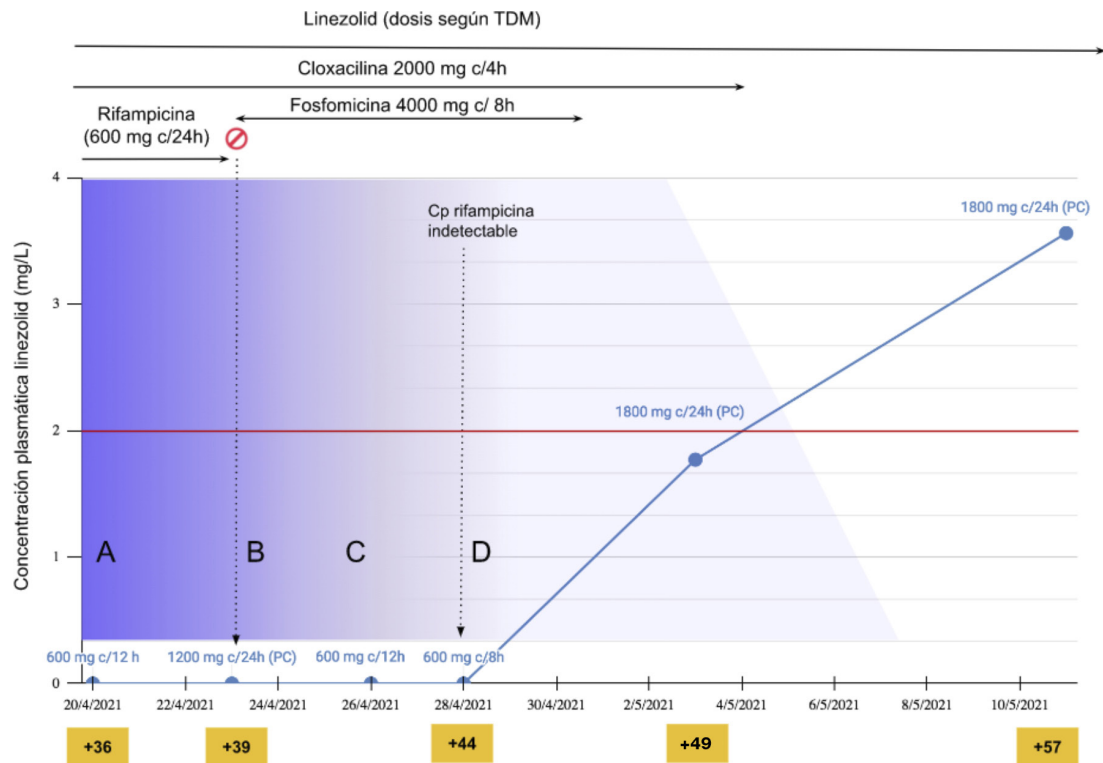


Figura 1 Concentración plasmática de linezolid (mg/L) medida a lo largo del seguimiento.

Las dosis de linezolid se muestran adjuntas sobre cada monitorización (línea azul). El gradiente morado intenta representar de forma teórica el efecto inductor de la rifampicina, donde se consideran cuatro escenarios: (A) efecto inductor total; (B) semivida de la rifampicina (3-4h); (C) posible tiempo de acumulación por colestasis; (D) posible tiempo de inducción diferida una vez eliminada la rifampicina. La línea roja en 2 mg/L representa el límite inferior del intervalo terapéutico para linezolid. En amarillo se indican los días tras el ingreso.

lo que es razonable pensar que también podría estarlo en el caso de endocarditis.

Por otro lado, la rifampicina posee una gran capacidad inductora del metabolismo oxidativo, aunque parece que no afecta significativamente al CYP2J2 [6]. El 80% de la rifampicina se elimina en forma desacetilada en la bilis por lo que la persistencia de la interacción pese a la suspensión de la rifampicina se puede explicar por una eliminación disminuida de ésta (Figura 1C) ya que la paciente presentó un patrón colestásico objetivado por valores de GGT elevados (Figura 2). Hay que considerar que el efecto inductor del metabolismo puede pro-

longarse hasta dos semanas tras la suspensión del tratamiento [7]. Este efecto explicaría la ausencia de linezolid pese a Cp de rifampicina indetectables en el día +48 (Figura 1D).

La interacción entre linezolid y rifampicina es relevante y requiere de TDM. Además, debido a la importancia del CYP2J2 en el metabolismo y la poca evidencia disponible actualmente, parece lógico pensar que en cualquier endocarditis tratada con linezolid debería realizarse TDM independientemente del tratamiento concomitante con rifampicina, ya que su metabolismo podría estar aumentado por la sobreactivación de la vía de los AET.

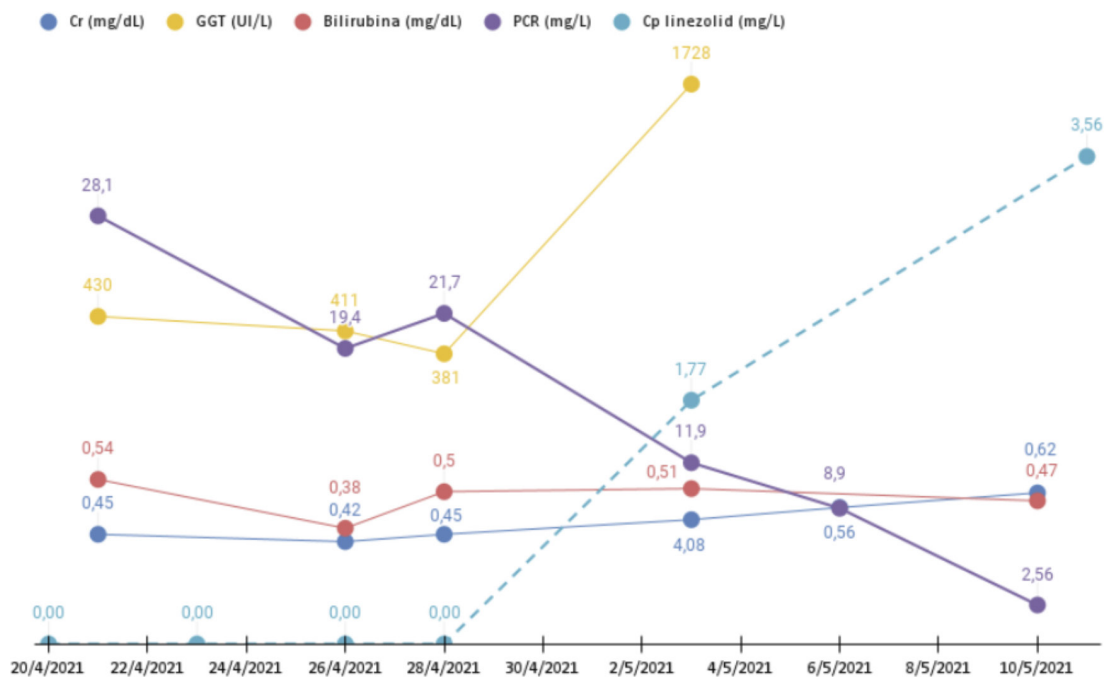


Figura 2 Representación de la evolución de diferentes valores bioquímicos durante el seguimiento. Para facilitar la interpretación, se ha anotado sobre cada determinación el valor obtenido, ya que son de magnitudes diferentes.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- García de la Mària C, García-González J, Villamonte M, Almela M, Ambrosioni J, Quintana E, et al. Eficacia de daptomicina y cloxacilina en el tratamiento de la endocarditis experimental por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. *Cirugía Cardiovascular*. 2019; 26 (2): 132-133. doi: 10.1016/j.cirev.2019.01.051.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, del Zotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(1):69.e1-e49. doi: 10.1016/j.recresp.2015.11.015.
- Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2009;8(4):485-91. doi: 10.1517/14740330903049706.
- Okazaki F, Tsuji Y, Seto Y, Ogami C, Yamamoto Y, To H. Effects of a rifampicin pre-treatment on linezolid pharmacokinetics. *PLoS One*. 2019;14(9):e0214037. doi: 10.1371/journal.pone.0214037.
- Obach RS. Linezolid Metabolism is Catalyzed by CYP2J2, CYP4F2 and CYP1B1. *Drug Metabolism and Disposition*. 2022;50(4):413-421. doi: 10.1124/dmd.121.000776.
- Evangelista EA, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Gharib SA, Totah RA. CYP2J2 Expression in Adult Ventricular Myocytes Protects Against Reactive Oxygen Species Toxicity. *Drug Metab Dispos*. 2018 Apr;46(4):380-386. doi: 10.1124/dmd.117.078840.
- Ficha técnica Rimactan® 300 mg cápsulas duras. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA [internet]. Consultado el 15/05/2022