

CARTAS CIENTÍFICAS

Desarrollo de hipoglucemias en un paciente con diabetes mellitus tipo 1: un efecto adverso poco conocido de linezolid



Development of hypoglycemia in a patient with type 1 diabetes mellitus: A little-known adverse effect of linezolid

Las hipoglucemias son uno de los principales condicionantes de la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus (DM), además de tener consecuencias negativas en su morbimotalidad¹. Conocer sus posibles causas resulta esencial para prevenir y optimizar su manejo terapéutico. Linezolid es un antibiótico, ampliamente utilizado, que se ha relacionado con hipoglucemias como evento adverso (EA) poco frecuente en pacientes con DM, como viene recogido en la ficha técnica de la FDA².

El presente caso clínico describe la presencia de hipoglucemia mantenida en un paciente con DM tipo 1 (DM1) mientras fue tratado con linezolid, EA que no siempre es reconocido asociado a su empleo. La hipoglucemia se documentó de manera detallada, mediante monitorización de glucosa intersticial tipo *flash* (FreeStyle Libre 2[®], Abbott).

Se trata de un varón de 70 años, con DM1 diagnosticado a los 3 años, con mal control metabólico crónico, y múltiples complicaciones micro y macrovasculares asociadas. Durante los últimos 11 años, en seguimiento por unidad de pie diabético por presentar historia de úlceras neuroisquémicas.

El paciente desarrolló una úlcera infectada en la 3.^ª cabeza metatarsiana del pie izquierdo con datos de osteomielitis. La evolución tórpida requirió realizar amputación en cuña del dedo 3.^º y antibioterapia empírica con linezolid 600 mg/cada 12 h, al inicio intravenoso y posteriormente vía oral. En el análisis microbiológico se aisló *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*, ambos sensibles a linezolid. El tratamiento antibiótico se mantuvo durante 23 días.

En la primera consulta tras el alta hospitalaria, el paciente refirió una reducción muy significativa de la dosis total de insulina (DTI) a partir del décimo noveno día de tratamiento con linezolid. Previo al ingreso, la DTI diaria era de 35 UI (degludec 17 U y glulisina 18 U repartida con las ingestas), reduciéndose un 70% del total, hasta 10 UI la insulina degludec, manteniendo hipoglucemias (52-66 mg/dl) a pesar del ajuste de dosis de insulina a la baja y reducción/supresión la insulina rápida con las ingestas. En los datos del sensor de monitorización de glucosa de los últimos 14 días, mostraban un indicador de gestión de glucosa (GMI)

del 6,1%, con un tiempo por debajo de rango (< 70 mg/dl) del 31%, a expensas de un alto tiempo mantenido en hipoglucemia (22 episodios × 311 min). Comparativamente, los registros de monitorización en las semanas previas al proceso agudo mostraban una glucosa promedio de 184 mg/dl, con GMI del 7,7% y tiempo en rango insuficiente (50%) a expensas de tiempo alto en hiperglucemia (47%).

El paciente fue hospitalizado para control clínico y las hipoglucemias se resolvieron en 48 h tras la suspensión del linezolid, con necesidades crecientes de insulina al alta hasta su DTI anterior. El día del ingreso, ya no se administró degludec y se añadió sueroterapia con glucosados a su dieta oral, con correcciones de glucemia con pequeñas dosis de insulina rápida según controles. Se pudo reiniciar insulina degludec (10 UI) a las 24 h del ingreso hospitalario, así como insulina aspart con las ingestas, a la par que se suspendieron los sueros glucosados. En la [figura 1](#), se puede observar la evolución de las glucosas intersticiales durante la hospitalización.

Si bien el desarrollo de hipoglucemias en paciente con DM asociado a la administración de linezolid fue descrita por primera vez en 2011³, se descartaron otros factores que pudieran estar implicados: modificación del patrón de ingesta, pérdida ponderal, insuficiencia suprarrenal, insuficiencia renal aguda, farmacoterapia interferente y/o errores del sensor de monitorización.

Linezolid es un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas con efecto bacteriostático de amplio espectro contra bacterias grampositivas⁴. Los EA más descritos son la sintomatología gastrointestinal o la cefalea, siendo los más graves la mielosupresión reversible y la neuropatía periférica irreversible^{4,5}. También existen casos de síndrome serotoninérgico, con la asociación de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, norepinefrina y antidepresivos tricíclicos, entre otros⁴.

Uno de los posibles mecanismos inductores de hipoglucemia es el aumento de la sensibilidad periférica a la insulina por el efecto inhibitorio de linezolid sobre la actividad de la enzima monoaminooxidasa⁵. Linezolid pertenece al grupo de iMAO, que actúan sobre el metabolismo de neurotransmisores como noradrenalina, dopamina y serotonina. El aumento a nivel presináptico de aminas como la serotonina, reduce la resistencia a la insulina y mejora la homeostasis hidrocarbonada⁶. La escala de EA de Naranjo clasifica a la asociación entre linezolid e hipoglucemias en pacientes con DM como *probable*⁷. El criterio temporal es uno de los factores que apoyan la asociación hipoglucemiante en los diferentes casos reportados^{4,5,7}.

La FDA, actualizó y advirtió en 2012 sobre el efecto hipoglucemiante de linezolid en pacientes con DM². Sin embargo,

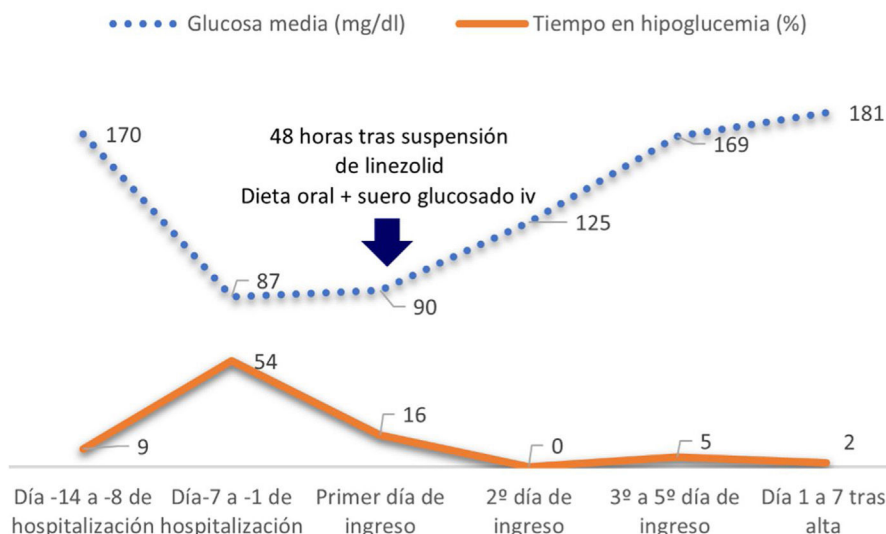


Figura 1 Evolución de la glucosa, promedio (monitorización *flash*) y porcentaje de tiempo en hipoglucemia (< 70 mg/dl) antes, durante y tras la hospitalización.

en la ficha técnica de la EMA y, por tanto, la recogida en España, no se recoge este EA, comunicado con posterioridad a la comercialización del fármaco⁸. Este efecto secundario también ha sido reportado, aunque con menor frecuencia, en pacientes sin DM⁹.

El desarrollo de hipoglucemias con antibióticos como cefditoreno, claritromicina, tigeciclina o fluorquinolonas ha sido previamente comunicado, en personas con o sin diabetes. Linezolid, fue reportado en la casuística de la FDA, con la aparición de hipoglucemias en pacientes con DM cuando se asociaba a tratamiento hipoglucemiante oral¹⁰.

En una revisión de 12 casos de hipoglucemia en personas con DM asociado al uso de linezolid, 2 tenían tratamiento insulínico, 9 antidiabéticos orales y en un caso no se reportó medicación habitual⁵. En nuestro caso, las hipoglucemias mantenidas se presentaron a partir del día 19.º del inicio del tratamiento con linezolid. Los casos descritos, han comunicado reducciones de los requerimientos insulínicos e hipoglucemias, con una mediana al día 7 tras iniciar el antibiótico, rango 2-30 días, manteniendo la tendencia hacia la hipoglucemia hasta 24-36 h del cese del mismo, por lo que nuestro caso, presentó una evolución clínica que coincide con lo descrito en la literatura⁷.

En la práctica clínica los médicos debemos valorar los riesgos/beneficios del uso de antimicrobianos, así como tener en cuenta las posibles interacciones con el tratamiento habitual de los pacientes. En el caso del uso de linezolid, en pacientes con DM tratados con fármacos con riesgo de hipoglucemia, debemos estar alerta ante esta posible asociación, interviniendo y advirtiendo al paciente, para tomar las medidas pertinentes, como es el ajuste del tratamiento y contactando con su equipo médico.

Responsabilidades éticas

El paciente otorgó su consentimiento informado para la comunicación de los datos anonimizados de su historia

clínica, así como su publicación. El Comité de Ética de Investigación Clínica no planteó objeciones para esta publicación.

Bibliografía

- Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2021;64:963–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125020053663>.
- Food and Drug Administration. Ficha técnica de Linezolid [consultado 27 May 2023] Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- Bodnar T, Starr K, Halter JB. Linezolid-associated hypoglycemia in a 64-year-old man with type 2 diabetes. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9:88–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.02.002>.
- Ni L, Li Y, Zhang H, Ma Y, Song Y, Tang X, et al. The combination of insulin and linezolid ameliorates *Staphylococcus aureus* pneumonia in individuals with diabetes via the TLR2/MAPKs/NLRP3 pathway. *Int J Biol Macromol*. 2023;242:124750, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124750>.
- Viswanathan P, Iarikov D, Wassel R, Davidson A, Nambiar S. Hypoglycemia in patients treated with linezolid. *Clin Infect Dis*. 2014;59:e93–5, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu487>.
- Ulhaq ZS. Estrogen – serotonin interaction and its implication on insulin resistance. *Alexandria J Med*. 2019 Jan 2;55:76–81, <http://dx.doi.org/10.1080/20905068.2019.1670413>.
- Johannesmeyer HJ, Bhakta S, Morales F. Linezolid-Associated Hypoglycemia. *Drug Saf Case Rep*. 2017;4:18, <http://dx.doi.org/10.1007/s40800-017-0061-0>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Linezolid [consultado 27 May 2023] Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79489/FichaTecnica.79489.html>
- Singhania SVK, Shenoy S, Kapoor D. Linezolid-induced rare triad of hypoglycaemia, bone marrow suppression and hyponatraemia in elderly. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45:376–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.13069>.
- Kennedy KE, Teng C, Patek TM, Frei CR. Hypoglycemia associated with antibiotics alone and in combination with sulfonylureas and meglitinides: An epidemiologic surveillance study of the FDA adverse event

reporting system (FAERS). *Drug Saf.* 2020;43:363-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-019-00901-7>.

Raquel Niddam, Fernando Vidal-Ostos de Lara, Jhamil Zurita-Campos, Concepción Blanco-Carrera y Jose Antonio Rubio

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España
Correo electrónico: raquelniddam@gmail.com (R. Niddam).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.10.003>
2530-0164/ © 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Opinión de los médicos de atención primaria sobre el uso de monitorización continua de glucosa en la diabetes tipo 2



Opinion of primary care physicians on the use of continuous glucose monitoring in type 2 diabetes

Los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) constituyen una herramienta que facilita la consecución de los objetivos de control frente a la medición de glucemia capilar (GC)¹. Actualmente su utilización es generalizada en los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1), y es de esperar su creciente adopción en los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2), tras la publicación de la Resolución de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia regulando la cobertura pública y los criterios de accesibilidad para los sistemas de MCG en pacientes con DM2 tratados con múltiples dosis de insulina². Esta resolución establece que el acceso a estos sistemas para los pacientes con DM2 debe realizarse en el ámbito asistencial donde se lleve a cabo el seguimiento habitual y continuado del paciente, que en muchos casos es atención primaria (AP).

Sin embargo, se ignora el grado de conocimiento y las percepciones de los médicos de atención primaria (MAP) sobre la utilización de la MCG. Para rellenar esta carencia, a finales de 2021 y principios de 2022 se ha realizado, a través de las sociedades científicas SEMERGEN, SEMFyC, SEMG y SED, un estudio transversal mediante encuesta online dirigida a los MAP con actividad clínica en España en el momento del estudio. Se elaboró una encuesta anónima online de 26 preguntas que recogía información del tipo de consulta, número y perfil de pacientes con diabetes atendidos, estrategias de control de la DM2, frecuencia de complicaciones, y conocimiento, uso y dificultades para el uso de sistemas de MCG en pacientes con DM2. Un total de 438 MAP iniciaron la encuesta, de los que 137 (31,3%) la completaron y son el objeto principal de este informe. La participación, aunque difícil de cuantificar con precisión por el método de acceso a los médicos (redes sociales desde sus propias sociedades), ha sido baja y los resultados reflejan seguramente la situación de profesionales interesados en la DM2, lo que los hace más llamativos.

Los resultados muestran que un MAP tiene alrededor de 130-160 pacientes con DM en su cupo. De ellos, alrededor del 10% están tratados con dos o más dosis de insulina y

realizan entre 7 y 15 mediciones de GC a la semana, y el 2-8% han presentado una hipoglucemia grave en el último año.

En la figura 1 se resumen las respuestas respecto del uso de sistemas de MCG. Free Style Libre es el sistema más conocido, y la mayoría consideran que la prescripción y el seguimiento deben realizarse en atención primaria o en el hospital, tanto por el médico como por la enfermera. Solo la mitad de los MAP conocen los criterios de control glucémico basados en la MCG, y la mayoría no utilizan plataformas, pero las consideran importantes e indican buena predisposición para su utilización. Parece, pues, que existe una clara necesidad de formación continuada sobre la MCG en AP.

Los beneficios de la MCG están ampliamente establecidos en la DM1, y también en sujetos con DM2 en tratamiento con insulina: mejoran el control glucémico, incrementan la calidad de vida relacionada con la diabetes y la satisfacción, y reducen los costos derivados de las complicaciones agudas^{1,3,4}. Estos beneficios sobre diferentes parámetros de control glucémico se han confirmado recientemente en un estudio en práctica clínica habitual en pacientes con DM2 con diferentes modalidades de tratamiento⁵. Uno de los principales beneficios de la MCG es la reducción de las hipoglucemias^{4,6}. Tal como se refleja en la encuesta, la hipoglucemia grave sigue siendo un gran reto en pacientes con DM2 tratados con insulina. En España, si bien los ingresos hospitalarios por hipoglucemias han disminuido en el periodo 2005-2015, en 2015 hubo 8.331 ingresos hospitalarios por hipoglucemias y 244 fallecimientos intrahospitalarios, siendo las tasas de ingreso y de mortalidad mayores en hombres⁷. En otro estudio, en el periodo 2000-2014 y realizado en 109 países, la proporción estandarizada por edad de muertes relacionadas con la hipoglucemia fue de 4,49 (IC 95%: 4,44 a 4,55) por cada 1.000 muertes totales por diabetes⁸.

En este contexto, aumentar el conocimiento y empoderar los equipos de AP sobre estas herramientas tecnológicas, así como establecer sistemas de interconsulta virtual con el servicio de endocrinología del hospital y acceso compartido de los profesionales de ambos ámbitos asistenciales a los datos de la MCG, son estrategias clave para gestionar eficazmente el uso de esta nueva herramienta.

Financiación

El estudio fue financiado mediante una beca sin restricciones de Laboratorios Abbott a la Sociedad Española de Diabetes (SED).