

Linezolid: idoneidad de prescripción y afectación de la función renal y hematológica

*Linezolid: suitability of prescription and its effects on renal function
and haematology*

MORALES-MOLINA JA, GRAU S, JIMÉNEZ-MARTÍN J*, MATEU-DE ANTONIO J, ZARZUELO A*, SALAS E

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona. Paseo Marítimo 25-29, 08003. jmorales@imas.imim.es.

* Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Campus de Cartuja s/n,
18071.

RESUMEN

El objeto de este estudio fue evaluar la idoneidad de prescripción de linezolid y si ésta se ajusta a las indicaciones aprobadas en España (IAE), la incidencia de trombocitopenia en pacientes críticos y la influencia de linezolid en este tipo de pacientes con función renal alterada previamente a la instauración del tratamiento con dicho antibiótico. Se recogieron retrospectivamente datos clínicos y analíticos, observando que el 37.5% de las prescripciones de linezolid eran en indicaciones no aprobadas en España (INAE), una incidencia de trombocitopenia del 5.9% y una mejora significativa de la función renal ($p=0.024$) tras dos semanas de tratamiento con linezolid. La incidencia de trombocitopenia en nuestro estudio fue similar a la descrita en la bibliografía. Parece necesario replantearse la ampliación de las INAE.

PALABRAS CLAVE: Linezolid Trombocitopenia. Función renal. Indicaciones. Microorganismos Gram positivos.

ABSTRACT

The objective of the study was to evaluate the suitability of linezolid prescription, incidence of thrombocytopenia in critically ill patients and its influence on critical ill patients with renal disorder before the linezolid treatment. We observed that the 37.5% of linezolid prescriptions were in Non-Approved Indications in Spain (NAIS). The incidence of thrombocytopenia was 5.9%. We observed a significant improvement in renal function of patients after two weeks of linezolid treatment ($p=0.024$). The incidence of thrombocytopenia was similar to describe in bibliography. It seems to be necessary approved news indications in Spain.

KEY WORDS: Linezolid. Thrombocytopenia. Renal function. Indications. Gram positive microorganisms.

Fecha de recepción: 15-11-04

Fecha de aceptación: 12-09-06

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un aumento en la incidencia de infecciones por microorganismos Gram positivos. Su relación con la mortalidad asociada a infecciones nosocomiales y la creciente aparición de cepas resistentes a los antibióticos disponibles, ha hecho necesaria la ampliación del arsenal terapéutico, incorporándose nuevas moléculas activas frente a estos patógenos.

INTRODUCTION

Recently, there has been an increase in the incidence of Gram positive microorganism infections. Their influence on mortality, associated with nosocomial infections and the increasing appearance of resistant strains to the antibiotics available, it has made necessary the broadening of the therapeutic arsenal with news antimicrobial agents in front of these pathogens. In the year

Como consecuencia de esta situación, en el año 2001, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) aprobó el uso de linezolid para el tratamiento de infecciones por microorganismos Gram positivos. Linezolid es el primer representante de una nueva familia de antibióticos, las oxazolidinonas, y constituye una alternativa en el tratamiento de infecciones por microorganismos Gram positivos multirresistentes. Presenta un nuevo mecanismo de acción¹, bloquea la síntesis proteica a través de la inhibición del complejo funcional de iniciación², actuando al principio de la traducción. Una de las grandes ventajas radica en la posibilidad de administrarlo tanto vía oral como intravenosa, presentando en ambos casos una biodisponibilidad del 100%³. Linezolid, una molécula de amplio espectro, ofrece una amplia cobertura frente a infecciones por microorganismos Gram positivos. Presenta actividad frente a cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (SASM) y resistentes a meticilina (SARM), estafilococos coagulasa-negativos, enterococos sensibles y resistentes a glucopéptidos y neumococos sensibles y resistentes a penicilina⁴. Es un agente bacteriostático frente a enterococos y estafilococos y bactericida frente a la mayoría de estreptococos⁵⁻⁹. También se ha mostrado activo, *in vitro*, frente a *Mycobacterium tuberculosis* y algunas bacterias Gram negativas (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*...), así como frente a múltiples microorganismos anaerobios^{5,9,10}. Los diferentes estudios publicados hasta el momento indican el bajo riesgo de aparición de resistencias asociadas a linezolid^{9,11,12}. Sin embargo, se han descrito algunos casos que indican que la aparición de las mismas puede deberse a la presión selectiva a la que se someten los microorganismos expuestos a dicho antibiótico¹³ y se ha asociado a dos puntos de mutación diferentes del ARN ribosómico 23S^{7,14}. Parece que tratamientos prolongados y concentraciones muy por debajo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) pueden inducir la aparición de resistencias a este antimicrobiano¹⁵. Estafilococos y enterococos con CMI de linezolid de 4 mg/L pueden tratarse con éxito. No existen suficientes datos que permitan realizar la misma afirmación para especies de estreptococo. Su aclaramiento se realiza, principalmente, por un mecanismo no renal (65%) y en menor medida por mecanismo renal (35%). Su bajo aclaramiento renal (40 mL/

2001, the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) approved the use of linezolid for the treatment of infections by these microorganisms. Linezolid is the first of a new family of antibiotics, the oxazolidinones, which are an alternative in the treatment of infections by multiresistant Gram positive microorganisms. This drug presents new action mechanisms¹, block protein synthesis through the inhibition of the initiation of functional complex², acting at the beginning of translation. One great advantage of linezolid is that it can be administered both orally and intravenously, with a bioavailability of 100%³. Linezolid presents a wide bacterial spectrum. It presents activity against meticillin-sensitive *Staphylococcus aureus* strains (MSSA) and against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains (MRSA), coagulase-negative *Staphylococcus*, glucopeptide sensitive and resistant enterococcus, and penicillin sensitive and resistant *Streptococcus pneumoniae*⁴. Linezolid is a bacteriostatic agent against *Enterococcus spp.* and *Staphylococcus spp.* and bactericide agent against to the majority of *Streptococcus spp.*⁵⁻⁹. It has demonstrated activity *in vitro* against *Mycobacterium tuberculosis* and some Gram negative bacteria (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*...), as well as against multiple anaerobic microorganisms^{5,9,10}. Until now, the different studies published up indicate a low risk of resistance to linezolid^{9,11,12}. However, some cases have been described in which the appearance of resistance may be the result of selective pressure to which the microorganisms are subjected to from this antibiotic¹³ and it has been related with mutations in two different points of the ribosomal 23S RNA^{7,14}. It seems that extensive treatment and concentrations lower than minimum inhibitory concentration (MIC) may induce resistance to this antimicrobial agent (15). *Staphylococcus spp.* and *Enterococcus spp.* with MIC of linezolid at 4 mg/L may be successfully treated. However, there are poor dates to state the same for the *Streptococcus spp.* The clearance of linezolid is carried out by a non-renal mechanism (65%) and, by the renal mechanism (35%). It is low level of renal clearance (40 mL/min) seems to indicate that the drug goes through a process of tubular re-absorption⁵. In equilibrium of stationary state, 30% of the drug appears in urine in free form,

min) parece indicar que el fármaco experimenta reabsorción tubular⁵. En equilibrio de estado estacionario el 30% del fármaco aparece en orina en forma libre y el 50% como dos metabolitos ácidos carboxílicos^{5,16}. Las IAE para linezolid son neumonía nosocomial, neumonía extrahospitalaria e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTB) producidas por microorganismos Gram positivos sensibles a este antibiótico. Los efectos adversos descritos en base a los ensayos clínicos realizados son de gravedad leve o moderada. Algunas de las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las relacionadas con alteraciones gastrointestinales, destacando diarrea leve y reversible^{5,17}. En una incidencia mucho menor (<1% pacientes) se ha observado algún caso de insuficiencia renal^{2,18}. Linezolid se ha asociado a mielosupresión, evidenciándose casos de trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia y anemia. La incidencia de trombocitopenia (plaquetas < 75% del valor normal o inicial) ha sido del 2.4% y se relaciona con la duración de la terapia, concretamente en tratamientos superiores a 2 semanas. Este descenso de plaquetas, que en ocasiones puede ser de cierta gravedad, revierte generalmente tras interrumpir el tratamiento¹⁷⁻²⁵.

OBJETIVOS

- 1.- Evaluar la idoneidad de prescripción de linezolid y si se ajusta a las IAE.
- 2.- Analizar la incidencia de trombocitopenia (recuento de plaquetas <150000 cels/mcL) en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y tratados con linezolid.
- 3.- Evaluar la influencia de linezolid en pacientes críticos con función renal alterada previamente a la instauración del tratamiento con este antibiótico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se efectuó en el Hospital del Mar de Barcelona, centro universitario de 3^{er} nivel y 450 camas, 14 de ellas de UCI. Se estudiaron retrospectivamente todos los pacientes tratados con linezolid, desde enero de 2002 hasta marzo de 2003.

and 50% as two carboxylic acid metabolites^{5,16}. The AIS for linezolid are nosocomial pneumonia, outpatient pneumonia and complicated skin and soft structure infections (cSSSI) produced by Gram positive microorganisms sensitive for this antibiotic. The adverse effects apparent from the results of the clinical tests carried out seem to be of a slight to moderate severity. Some of the most frequently described adverse reactions are those related to gastrointestinal disorders, the most common slight but reversible diarrhoea^{5,17}. A much lower incidence (<1% patients) disorders insufficiency has been observed^{2,18}. Linezolid has been associated with myelosuppression, thrombocytopenia, leucopenia, pancytopenia and anemia. The incidence of thrombocytopenia (blood platelets < 75% of normal or initial value) has been reported at 2.4% and it seems to be associated with prolonged therapy periods, longer than 2 weeks. This decrease in platelets, which can be severe, come back to basal value at the stop the antibiotic treatment¹⁷⁻²⁵.

OBJECTIVES

- 1.- To evaluate the suitability of linezolid prescription and its use in AIS.
- 2.- To analyse the incidence of thrombocytopenia (platelet count <150000 cells/mcL) in patients admitted in Intensive Care Unit (ICU).
- 3.- To evaluate how linezolid affects to patients with renal function disorders, prior to treatment with this antibiotic.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out in the Hospital del Mar of Barcelona, a University Hospital of third level and 450 beds, 14 of which belonged to the ICU. A retrospective study included all patients treated with linezolid, from January of 2002 to March 2003.

1.- For the purposes of the first objective, we registered the following dates:

Demographic data (number of patients, sex, age) and length of ICU stay. Number and type of positive cultures to Gram positive microorganisms, excluding contaminants; Gram positive

1.- La información recogida para la consecución del primer objetivo abarcó a todos los pacientes incluidos en el periodo de estudio y fue la siguiente:

Datos demográficos (nº pacientes, sexo, edad) y estancia hospitalaria en UCI. Número y tipo de cultivos positivos a microorganismos Gram positivos, excluyendo contaminantes; microorganismos Gram positivos aislados; infección por microorganismos Gram positivos resistentes a glucopéptidos; servicio prescriptor; número de prescripciones de linezolid en IAE e INAE; motivo del tratamiento con linezolid en INAE y presencia de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 25 mL/min) previa al tratamiento o tras tratamiento con glucopéptidos; dosis diaria definida por 100 estancias-día (DDD/100 estancias-día) de vancomicina, teicoplanina y linezolid. Tratamiento previo y concomitante a linezolid con vancomicina y teicoplanina. Así como de linezolid en monoterapia. Mortalidad cruda. Alergia a glucopéptidos.

2.- Los datos recogidos para la consecución del segundo objetivo, que incluyó únicamente a los pacientes críticos tratados con linezolid, fueron los siguientes:

Datos demográficos (nº pacientes, sexo, edad) y estancia hospitalaria en UCI. Duración del tratamiento con linezolid. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II). Plaquetas al inicio y final del tratamiento con linezolid y la diferencia entre ambas para cada paciente. Se consideraron otros factores de riesgo que pudieran producir trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada (CID), sepsis, así como el número de fármacos inductores de trombocitopenia administrados concomitantemente con linezolid.

Se estudiaron únicamente los pacientes críticos por ser esta población la principal destinataria de linezolid en relación a las IAE, así como para evidenciar las posibles diferencias en cuanto a efectos adversos entre pacientes de ensayo clínico y práctica clínica.

3.- Los datos recogidos para la consecución del tercer objetivo del estudio, incluyó a todos los pacientes críticos con función renal alterada al inicio del tratamiento con linezolid, fueron los siguientes:

microorganisms isolated; infections by Gram positive microorganisms resistant to glucopeptides; prescription department; number of linezolid prescriptions as AIS and NAIS; reason for linezolid treatment as NAIS and presence of renal insufficiency (creatinine clearance < 25 mL/min) before or after treatment with glucopeptides; Daily dose defined per 100 stay-day (DDD/100 stay-day) of vancomycin, teicoplanin and linezolid. Days of vancomycin and teicoplanin, previous and/ or concomitant to linezolid treatment, so monotherapies with linezolid. Crude Mortality. Allergy to glucopeptides.

2.- For the purposes of the second objective, which only included critical patients treated with linezolid, we registered the following dates:

Demographic data (number of patients, sex, age) and length of ICU stay. Days of linezolid therapy. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II). Platelets at the beginning and at the end of linezolid treatment and difference between both data for each patient. Other risk factors that could produce thrombocytopenia, such as disseminated intravascular coagulation (DIC), sepsis and number of potentially thrombocytopenia inducing-agents, administered concomitantly with linezolid, were taken into account.

Only critically ill patients were studied because they are the patients that mainly receive linezolid treatment, and they can show the differences between the patients undergoing clinical trials and those under clinical practice.

3.- For the purposes of the third objective, which included all critically ill patients with renal function disorders at the beginning of linezolid treatment, we registered the following dates:

Demographic data (number of patients, sex, age). ICU admission, length of hospital stay, length of linezolid treatment, blood creatinine, the blood urea (mg/dL) was expressed as blood urea nitrogen (BUN), creatinine clearance at the beginning and at the end of linezolid treatment, difference between both these values, and number of patients with either improved or diminished renal function. Crude Mortality. Renal function was assessed with the experimental variation in creatinine clearance (crCL), after linezolid treatment in patients with previous renal dysfunction (crCL < 50 mL/min) at the beginning of antibiotic treatment. The Levey equation was applied for

Datos demográficos (nº pacientes, sexo, edad), ingresos en UCI, estancia hospitalaria, duración del tratamiento con linezolid, creatinina sérica, urea, aclaramiento de creatinina al inicio y final del tratamiento con linezolid, diferencia entre ambos valores, así como el número de pacientes que mejoraron o empeoraron su función renal. Mortalidad cruda. La función renal se valoró en base a la variación en el aclaramiento de creatinina (Clcr), tras el tratamiento con linezolid, en pacientes con afectación renal previa (Clcr < 50 mL/min) a la instauración del tratamiento con dicho antibiótico. Para el cálculo del Clcr se aplicó la fórmula de Levey²⁶. Se excluyeron los pacientes tratados simultáneamente con antibióticos nefrotóxicos y linezolid. Las causas previas que pudieron originar la insuficiencia renal no fueron evaluadas. Todas las prescripciones de linezolid fueron consensuadas entre el médico prescriptor y el Servicio de Farmacia.

RESULTADOS

A continuación se detallan los resultados particulares de cada estudio:

1. Los resultados del primer estudio quedan recogidos en la tabla 1a y 1b.

calculate crCL²⁶. Patients receiving concomitant nephrotoxic and linezolid antibiotic treatment were excluded. The previous causes of renal disorders were not evaluated. Routinely, all linezolid treatments had been agreed upon by a prescribing doctor and the Pharmacy Department.

RESULTS

The results for each individual study are given below:

1. Results for the first objective are given in table 1a and 1b.

TABLA 1a. Características de los pacientes.
TABLE 1a. Patient characteristics.

Pacientes <i>Patients</i>	24
Hombres <i>Men</i>	14 (58.3%)
Edad <i>Age</i>	63.2 años (rango 21-79) (IC 95%: 54.6 – 66.9) 63.2 years (range 21-79) (IC 95%: 54.6 – 66.9)
Estancia hospitalaria UCI <i>Length of ICU stay</i>	56.6 días (rango 11-130) (IC 95%: 43.7 – 69.3) 56.6 days (range 11-130) (IC 95%: 43.7 – 69.3)
Cultivos positivos a MGP: <i>Positive culture GPM:</i>	
- Hemocultivos <i>- Blood cultures</i>	89 (3.7%) 28 (31.5%)
- Frotis piel <i>- Skin culture</i>	10 (11.2%)
- Catéter periférico <i>- Peripheral catheter</i>	10 (11.2%)
- Otros <i>- Others</i>	41 (46.1%)
MGP aislados: <i>Isolated GPM:</i>	
- <i>S. epidermidis</i>	39 (33,6%)
- <i>S. aureus</i>	33 (28,4%)
- <i>S. coagulasa negativo</i> <i>- S. coagulase-negative Staphylococcus</i>	16 (13,8%)
- Otros <i>- Others</i>	28 (24,1%)

MGP: microorganismos Gram positivos

IC: Intervalo de confianza

Fue aislada una cepa de *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina.

GPM: Gram positive microorganisms

CI: Confidence interval.

A strain of vancomycin resistant Enterococcus faecalis was isolated.

TABLA 1b. Características de los pacientes.
TABLE 1b. Patient characteristics.

Servicio prescriptor: <i>Prescribing department:</i>	
— UCI	22 (91,6 %)
— ICU	
—Traumatología	1 (4,2 %)
— <i>Traumatology</i>	
—Nefrología	1 (4,2 %)
— <i>Nephrology</i>	
Prescripciones en IAE: <i>AIS prescriptions:</i>	15 (62,5 %)
— Neumonía	9 (60,0 %)
— <i>Pneumonia</i>	
— IPTB	6 (40,0 %)
— <i>cSSSI</i>	
Prescripción en INAE: <i>NAIS prescriptions:</i>	9 (37,5 %)
— Sepsis por MGP de foco desconocido	2 (22,2 %)
— <i>Sepsis from GPM of unknown source</i>	
— Infección urinaria	2 (22,2 %)
— <i>Urinary infection</i>	
— Osteomielitis	2 (22,2 %)
— <i>Osteomyelitis</i>	
— Infección abdominal	2 (22,2 %)
— <i>Abdominal infection</i>	
— Infección de catéter	1 (11,1 %)
— <i>Catheter infection</i>	
Mortalidad cruda: <i>Crude Mortality:</i>	9 (37,5 %)
— IAE	5 (33,3 %)
— AIS	
— INAE	4 (44,4 %)
— NAIS	

Motivo del tratamiento con linezolid en INAE: mala evolución del tratamiento con glucopéptidos 4 (44,4%), insuficiencia renal 2 (22,2%), insuficiencia renal en pacientes previamente tratados con glucopéptidos 2 (22,2%), resistencia a glucopéptidos 1 (11,1%). La DDD /100 estancias-día para este grupo de pacientes correspondientes a vancomicina fue de 24.13, teicoplanina 9.12 y linezolid 0.15. Los pacientes recibieron, previamente a la instauración del tratamiento con linezolid, una media de 4.54 días de vancomicina y 2.20 días de teicoplanina, 1.66 días de tratamiento concomitante con vancomicina y 0.29 con teicoplanina; el tratamiento con linezolid fue de unos 14.25 días. No se observaron diferencias significativas en mortalidad entre los pacientes del grupo de IAE con respecto al grupo de INAE (p=0.678). No se registró ningún caso de alergia a los glucopéptidos.

The reasons for linezolid treatment in NAIS were: poor evolution after glycopeptides treatment 4 (44.4%), renal disorders 2 (22.2%), renal disorders in patients that had previously taken glycopeptides 2 (22.2%) and resistance to glycopeptides 1 (11.1%). DDD/100 stay-day in this group of patients for: vancomycin was 24.13, teicoplanin 9.12 and linezolid 0.15. Patients were treated, previously to linezolid treatment, 4.54 days with vancomycin, 2.20 days with teicoplanin, 1.66 days of concomitant treatment with vancomycin and 0.29 days with teicoplanin. Patients received linezolid treatment for approximately 14.25 days. No differences were observed in mortality among patients from the AIS group vs. NAIS group (p=0.678). No cases of allergy to glycopeptides were found.

2. The results of the study about the incidence of haematological toxicity in patients treated with linezolid in ICU are shown in table 2. The

2. Los resultados del estudio de incidencia de toxicidad hematológica en enfermos tratados con linezolid en UCI quedan recogidos en la tabla 2. La gravedad de los pacientes fue estimada a través del APACHE II.

severity of the patients condition was assessed by the score APACHE II.

TABLA 2. Características de los pacientes.
TABLE 2. Patient characteristics.

Pacientes <i>Patients</i>	17
Hombres <i>Men</i>	9 (52.9 %)
Edad (años) <i>Age (years)</i>	67.4 (IC95%:60.2-74.5)
Estancia en UCI (días) <i>Length of ICU stay (days)</i>	36.7 (IC95%:23.8-49.6)
Duración media del tto con linezolid (días) <i>Length of linezolid treatment (days)</i>	16.2 (IC95%:10.8-21.6)
APACHE II <i>APACHE II</i>	16.9 (IC95%:14.9-19.0)
Recuento de plaquetas (cell/mcL): <i>Platelet count (cell/mcL):</i> — Al inicio del tto con linezolid — <i>At the beginning of linezolid treatment</i> — Al final del tto con linezolid — <i>At the end at linezolid treatment</i>	317.6 (IC95%:261.2-374.0) 260.9 (IC95%:208.5-313.2)
Diferencia entre el recuento de plaquetas desde el inicio hasta el final del tto con linezolid (cell/mcL) <i>Difference between platelet count at the beginning and at the end of linezolid treatment (cell/mcL)</i>	-56.7 (IC95%:-129.6-16.2)
Factores de riesgo: <i>Risk factors:</i> — Sepsis — <i>Sepsis</i> — CID — <i>DIC</i> — Fármacos concomitantes potencialmente trombocitopénicos — <i>Potential thrombocytopenia causing drugs</i>	13 (76.5 %) 0 3.6 fármacos (IC95%:2.8-4.3)
Pacientes con disminución en el recuento plaquetar (valores > a 150.000 mg/dL) <i>Patients with reduced platelet counts (values > 150.000 mg/dL)</i>	12 (70.6 %)
Trombocitopenia <i>Thrombocytopenia</i>	1 (5.9 %)

IC: Intervalo de confianza.

CI: Confidence interval.

La diferencia entre el recuento de plaquetas al inicio y final del tratamiento con linezolid no fue estadísticamente diferente.

The difference between initial values and final platelet values after linezolid treatment was not statistically different.

3.-. Los resultados del estudio sobre toxicidad renal en enfermos tratados con linezolid en UCI quedan recogidos en las tablas 3a y 3b. La urea media (mg/dL) de los pacientes al inicio y final del tratamiento fue calculado mediante el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN). El estado funcional renal fue evaluado a través del Clcr (mL/min/1.73m²).

3.- Results for the study of renal toxicity in patients treated with linezolid admitted in ICU are given in table 3a and 3b. The renal functionality was evaluated through crCL (mL/min/1.73m²).

TABLA 3a. Características de los pacientes.
TABLE 3a. Patient characteristics.

Pacientes <i>Patients</i>	13
Hombres <i>Men</i>	9 (69.2 %)
Edad (años) <i>Age (years)</i>	61.5 (IC 95%: 54.4-68.7)
Estancia hospitalaria (días) <i>Length of hospital stay (days)</i>	48.2 (IC 95%: 32.3-64.0)
Ingreso en UCI <i>Admitted to ICU</i>	11 (84.6 %)
Duración tto con LZ (días) <i>Length of linezolid treatment (days)</i>	13.2 (IC 95%: 9.7-16.7)
Mortalidad cruda <i>Crude mortality</i>	3 (23.1 %)

IC: Intervalo de confianza.
 CI: Confidence interval.

TABLA 3b. Características de los pacientes.
TABLE 3b. Patient characteristics.

	Inicio del tratamiento con linezolid <i>At the beginning of linezolid treatment</i>	Final del tratamiento con linezolid <i>At the begiing end of linezolid treatment</i>	p <i>p</i>
Creatinina (mg/dL) <i>Creatinine (mg/dL)</i>	2.95(CI95%: 2.1 - 3.9)	2.46(CI95%: 1.4 - 3.5)	-
BUN (mg/dL) <i>BUN (mg/dL)</i>	119.08(CI95%: 95.0 - 143.1)	102.85(CI95%: 67.5 - 138.2)	-
Clcr (mL/min 1.73m ²) <i>crCl (mL/min 1.73m²)</i>	21.83(CI95%: 13.7 - 30.0)	32.09(CI95%: 20.1 - 44.1)	p 0.024

IC: Intervalo de confianza.
 CI: Confidence interval.

La diferencia de Clcr (mL/min/1.73m²) entre inicio y final del tratamiento con linezolid fue +10.3 (IC95%:2.5-18.0), 8 (61.5%) pacientes mejoraron su aclaramiento y 3 (23.1%) presentaron un aclaramiento al final del tratamiento con linezolid >50 mL/min/1.73 m².

The difference of crCl (mL/min/1.73m²) at the beginning and at the end of linezolid treatment was +10.3 (IC95%:2.5-18.0), 8 (61.5%) patients improved clearance and 3 (23.1%) patients achieved clearance at the end of linezolid treatment >50 mL/min/1.73 m².

DISCUSIÓN

1. Linezolid es una buena alternativa frente a infecciones graves causadas por microorganismos Gram positivos resistentes a glucopéptidos. El perfil del paciente tratado con linezolid coincide con el de un hombre de 65 años, ingresado en UCI, con una estancia hospitalaria prolongada y una elevada mortalidad. Casi un 40% de las prescripciones de linezolid fueron en INAE. La mitad de las cuales se realizaron en infecciones por microorganismos Gram positivos sensibles a glucopéptidos que no evolucionaron satisfactoriamente. Pese a ello y teniendo en cuenta su buena actividad tanto *in vivo* e como *in vitro*, y el bajo

DISCUSSION

1. Linezolid is a good alternative for severe infections caused by glucopeptide resistant to Gram positive microorganisms. The profile of patients treated with linezolid are men of 65 years, admitted to ICU, with a prolonged length of hospital stay and high risk of mortality. Almost 40% of linezolid prescriptions were NAIS, half of which were prescribed in cases of glucopeptide sensitive Gram positive microorganisms, which did not evolve satisfactorily. In spite of its good activity *in vivo* and *in vitro*, together with the low number of resistances reported until now, its seems be suitable using as alternative to

número de resistencias descritas hasta el momento, parece conveniente seguir utilizándolo como alternativa a otros fármacos en el tratamiento de infecciones por microorganismos Gram positivos²⁷. Pese a la baja incidencia (<1%) de insuficiencia renal con la que se asocia linezolid^{2,18}, su prescripción en insuficiencia renal tras tratamiento previo con glucopeptidos o en resistencia a éstos fue muy baja en nuestro estudio.

2. El 70.6% de los pacientes evidenciaron una disminución del número de plaquetas, si bien la diferencia en el recuento plaquetar entre el inicio y final del tratamiento con linezolid no fue significativa. En estudios en fase III, linezolid se ha asociado a moderada mielosupresión (leucopenia, pancitopenia, anemia y trombocitopenia). Se observó un 2.4% (rango 0.3-10%) de trombocitopenia reversible a la supresión del tratamiento antibiótico, asociándola a una duración superior a 2 semanas¹⁷⁻²⁵. La incidencia del 5.6% de trombocitopenia observada en nuestro estudio coincide con la descrita en la bibliografía. Recientemente se ha descrito algún caso en el que aumentó la sideremia y saturación del hierro, seguida de una disminución en el recuento de eritrocitos y vacuolización de eritroblastos en pacientes tratados con linezolid²⁸. Por tanto, ya que linezolid puede administrarse durante periodos prolongados de tiempo y a pacientes ambulatorios, debería realizarse un seguimiento de la función hematológica y suspender el tratamiento si fuese necesario¹³. No se evaluaron otros factores relacionados con la trombocitopenia. En función de la ligera recuperación de plaquetas observada en los pacientes, nuevos estudios deberían realizarse para verificar esta posibilidad.

3. Los pacientes que recibieron 13.2 días de tratamiento con linezolid presentaron una disminución significativa del CLcr ($p=0.024$). Linezolid, según estudios publicados recientemente, no parece requerir ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hemodiálisis²⁹. El bajo número de pacientes del estudio es un factor que limita la robustez de los resultados. Se precisan nuevos estudios que incluyan un número mayor de pacientes para confirmar el posible papel protector de linezolid sobre la función renal.

other drugs in the treatment of Gram positive microorganisms²⁷. In spite of the low incidence of renal insufficiency (<1%) associated with linezolid^{2,18}, its prescription in renal insufficiency after previous glucopeptide treatment, or in cases of resistance to such treatment, was very low in our study.

2. The 70% of patients presented a reduction in the platelet values, even though the difference in platelet count at the beginning and at the end of linezolid treatment was not significant. In Phase III studies, linezolid has been associated with moderate myelosuppression, including leucopenia, pancytopenia, anemia and thrombocytopenia. The incidence of reversible thrombocytopenia on suppression of the antibiotic treatment was 2.4% (range 0.3-10%), for therapy periods of over 2 weeks¹⁷⁻²⁵. The 5.6% of thrombocytopenia observed in our study was similar to describe in bibliography. Some cases of an increase in sideremia and iron saturation followed by a decrease in erythrocytes and vacuolisation of the erythroblasts have recently been reported in patients undergoing linezolid treatment²⁸. Consequently, given that linezolid may be administered for prolonged periods of time to outpatients. Monitoring of sideremia and erythrocytes should be carried out, with the suspension of treatment where it is necessary¹³. Other factors that could causing thrombocytopenia in patients treated with linezolid was not assessed. On the basis of the slight recovery of platelets values observed in the patients, new studies should be carried out, in order to verify such a possibility.

3. The patients studied after 13.2 days of linezolid treatment presented a significant decrease in creatinine clearance ($p=0.024$). According to recently published studies, changes in linezolid dose does not seem to be necessary in patients with renal disorders or haemodialysis²⁹. The low number of patients is a limiting factor when attempting to draw strong conclusions. Studies involving a higher number of patients are required, in order to establish the possible role of linezolid as a protective agent in the renal function.

CONCLUSIONES

1. Debido a la elevada tasa de prescripción de Linezolid en INAE (37.5%) detectadas en nuestro estudio, principalmente derivada de la mala evolución de los pacientes en tratamiento con glucopeptidos (44.4%) frente a cepas de *Staphylococcus spp.*, es necesario ampliar sus indicaciones.

2. Linezolid produjo un 5.9% de trombocitopenia, similar a lo observado con otros antibióticos utilizados en las mismas indicaciones. La sepsis y los fármacos potencialmente inductores de trombocitopenia administrados concomitantemente a linezolid no parecen tener influencia en la incidencia de trombocitopenia en pacientes críticos.

3. La función renal mejora de forma significativa ($p=0.024$) en pacientes con afectación renal previa tras 2 semanas de tratamiento con linezolid.

CONCLUSIONS

1. The high number of linezolid prescriptions in NAIS detected, prescribed as a consequence of the poor evolution of patients undergoing glucopeptide treatment against *Staphylococcus spp.* strains, it make necessary the broadening of the Ais for linezolid.

2. Linezolid produced thrombocytopenia in 5.9% of patients, a similar result to other antibiotics used for the same indications. Sepsis and concomitantly administered drugs that potentially induce thrombocytopenia, do not appear to have any influence on thrombocytopenia in critically ill patients.

3. Renal function improves significantly ($p=0.024$) in patients with previous renal disorders after two weeks of linezolid treatment.

BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperzolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(10):2132-2136.
2. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000; 59:815-30.
3. Mensa J, Gatell JM, Azanza JR, Domínguez-Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT, et al. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2006. Ed. 15:106.
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infections Diseases (ESCMID). EUCAST Definitive Document. E. Def. 4.1 Dec. 2000.
5. Zyvox (linezolid) package insert. Kalamazoo, MI: Pharmacia & Upjohn; 2001.
6. Brickner SJ, Hutchinson DK, Barbachyn MR, Manninen PR, Ulanowicz DA, Garmon SA, et al. Syntesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, 2 oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *J Med Chem.* 1996; 39: 673-9.
7. Shinabarger D. Mechanism of action of the oxazolidinone antibacterial agents. *Expert Opin Invest Drugs* 1999; 8:1195-202.
8. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:3251-3255.
9. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, et al. *In vitro* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:839-45.
10. Jones RN, Low DE, Pfaller MA. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant gram-positive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. *Diagn Microbial Infect Dis* 1999; 33:101-12.
11. Kaatz GW, Seo SM. *In vitro* activities of oxazolidinone compounds U-100592 and U-100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:799-801.
12. Prystowszky J, Siddiqui F, Chosay J, Shinabarger DL, Millichap J, Peterson LR. Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2154-6.
13. Paladino J. A. Linezolid: una oxazolidinona antimicrobiana. *Am J Health System Pharm* 2003; 2 (3):151-160.
14. Xiong L, Kloss P, Douthwaite S, Andersen NM, Swaney S, Shinabarger DL, et al. Oxazolidinone resistance mutations in 23 rRNA of *Escherichia coli* reveal the central region of domain V as the primary site of drug action. *J Bacteriol* 2000; 182:5325-31.

15. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.
16. Slatter JG, Stalker DI, Feenstra KL, Welshman IR. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following and oral dose of (14 C) linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos*. 2001; 29:1136-45.
17. Kuter DJ, Tillotson GS. Hematological effects of antimicrobials, a focus on the oxazolidinone, linezolid. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1010-3.
18. Linezolid. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Englewood. Colorado 2002; Vol 111. Página localizable en la dirección <http://www.sefh.es/micromedex.htm>.
19. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: revisión de su uso en el tratamiento de las infecciones graves por grampositivos. *Drugs* 2001; 61:525-52.
20. Linezolid USP DI. Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex Computerized Clinical Information System. Englewood, Colorado 2002; Vol. 111. At <http://www.sefh.es/micromedex.htm>.
21. Physicians Desk Reference, 55th Ed. USA: Medical Economics Company 2001.
22. Cupo-Abbott J. Linezolid: A synthetic oxazolidinone antimicrobial for treatment of serious Gram-positive infectious. *Formulary* 2000; 35:483-97.
23. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information ASHP. Bethesda 2001.
24. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:695-8.
25. Waldrep TW, Skies DJ. Linezolid-Induced anemia and thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2002; 22:109-12.
26. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine. A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470
27. Carmona PM, Romá E, Monte E, Garcia J, Gobernado M. Papel de linezolid en terapéutica antimicrobiana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(1):39.
28. Green SL, Madox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 2001; 285:1291.
29. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in Subjects with Renal Dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 september; 2775-80.