

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología



**LINEZOLID: PERFIL DE PRESCRIPCIÓN,
SEGURIDAD E IMPACTO FARMACOECONÓMICO**

José Antonio Morales Molina
Tesis Doctoral, 2009

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: José Antonio Morales Molina
D.L.: GR. 2098-2009
ISBN: 978-84-692-2715-2

D. Julio Gálvez Peralta, Profesor Titular y Director del Departamento de Farmacología de la Universidad de Granada,

Certifica: Que el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “*Linezolid: perfil de prescripción, seguridad e impacto farmacoeconómico*” ha sido realizado por el Licenciado D. José Antonio Morales Molina en colaboración con este Departamento.

Y a los efectos legales se firma la siguiente constancia en Granada, a 24 de Marzo de 2009.

Dr. Julio Gálvez Peralta

D. José Jiménez Martín, Catedrático de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, y D. Santiago Grau Cerrato, Profesor asociado adscrito a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, ambos Directores de la Tesis,

Certifican: Que el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “*Linezolid: perfil de prescripción, seguridad e impacto farmacoeconómico*” ha sido realizado por el Licenciado D. José Antonio Morales Molina bajo su dirección y consideran que reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para ser defendido y optar al grado de Doctor.

Y a los efectos legales se firma la siguiente constancia en Granada, a 24 de Marzo de 2009.

Dr. José Jiménez Martín

Dr. Santiago Grau Cerrato

“Lo importante en ciencia no es tanto obtener nuevos hechos como descubrir nuevas formas de pensar sobre ellos”

(William Lawrence Bragg)

Son muchas las personas que, de forma directa o indirecta, han colaborado en la elaboración de esta Tesis Doctoral. A todas quiero mostrar mi gratitud.

A mis dos directores por haberme guiado en este trabajo de investigación. En primer lugar a D. Santiago Grau Cerrato, compañero y amigo, por haberme dado la posibilidad de iniciarme en el campo de la investigación y facilitarme, con sus ideas y experiencia, un apoyo constante. A D. José Jiménez Martín por transmitirme todo su apoyo y conocimientos de farmacología, por el cariño mostrado y por sus acertados consejos.

Igualmente, agradecer a D. Julio Gálver Peralta la confianza mostrada en mis posibilidades y por haber puesto a mi alcance sus amplísimos conocimientos.

A mis compañeros de trabajo del Servicio de Farmacia del Hospital del Mar (Barcelona), por tantas horas y esfuerzo compartido.

A mis compañeros de trabajo del Servicio de Farmacia del Hospital de Poniente (El Ejido, Almería), por vuestro apoyo, ánimo y confianza en mis posibilidades.

A mi familia, novia y amigos por aguantarme y quererme tal y como soy.

A todos y cada uno de los miembros de este Departamento.

Por todo ello y por que siento que esta Tesis Doctoral es también vuestra....

MUCHAS GRACIAS A TODOS.

LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

ADP: Adenosin difosfato

APACHE II: “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II”

ARN: Ácido ribonucleico

ATP: Adenosin trifosfato

AUC: Área bajo la curva

BUN: Balance Ureico Nitrogenado

CID: Coagulación Intravascular Diseminada

Clcr: Aclaramiento de creatinina

C_{max}: Concentración plasmática máxima

C_{min}: Concentración plasmática mínima

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria

CMI₉₀: Concentración Mínima Inhibitoria para el 90% de los microorganismos aislados

CYP: Sistema isoenzima citocromo P-450

DDD: Dosis Diaria Definida

DE: Desviación Estándar

DIF-FC: Diferencia de Frecuencia Cardiaca

DIF-PVC: Diferencia de Presión Venosa Central

DIF-Tad: Diferencia de Tensión Arterial diastólica

DIF-TAs: Diferencia de Tensión Arterial sistólica

EMA: “The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products”

ERV: Enterococos Resistentes a Vancomicina

E&S: “Elebute&Stone Score”

F: Biodisponibilidad

FC: Frecuencia Cardiaca

FDA: “U.S. Food and Drug Administration”

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

Hb: Hemoglobina

5-HT: 5-Hidroxitriptamina

IAE: Indicaciones Aprobadas en España

IMAO: Inhibidor de la MAO

IPTB: Infección de Piel y Tejidos Blandos

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

ITT: Análisis por Intención de Tratar

LSD: Dietilamida del ácido lisérgico

MAO: Monoaminoxidasa

MDMA: Metilendioximetanfetamina

MeSH: “Medical Subject Headings”

MGP: Microorganismos Gram Positivos

MPM: “Mortality Prediction Model”

N-fMet: N-formil-Metionina

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

PVC: Presión Venosa Central

PVL: Precio Venta Libre

SAPS II: “Severe Acute Physiology Score II”

SARM: *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina

SASM: *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina

SERM: *Staphylococcus epidermidis* resistentes a meticilina

SESM: *Staphylococcus epidermidis* sensibles a meticilina

SS: Síndrome Serotoninérgico

$T_{1/2}$: Semivida de eliminación

TA: Tensión Arterial

TAd: Tensión Arterial diastólica

TAs: Tensión Arterial sistólica

T_{max} : Tiempo hasta el pico de concentración máxima

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

V: Volumen de distribución

Nota: Las abreviaturas de tablas y figuras no constan en este índice por ser éstas autoexplicativas

ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN.....	16
- Indicaciones aprobadas en España para linezolid.....	17
- Características estructurales.....	17
- Mecanismo de acción.....	18
- Espectro de acción antimicrobiano.....	19
- Resistencias.....	22
- Características farmacocinéticas.....	22
- Interacciones farmacológicas.....	28
- Eficacia clínica.....	30
- Efectos adversos.....	39
• Mielosupresión.....	40
• Síndrome serotoninérgico.....	43
- Dosis, administración y coste de linezolid.....	62
- Lugar en la terapéutica.....	64
- Información para los pacientes.....	65
2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	67

Los objetivos de la Tesis doctoral fueron los siguientes:

- 1.- Evaluar la idoneidad de prescripción de linezolid en un hospital y si ésta se ajusta a las indicaciones aprobadas en España.
- 2.- Analizar la incidencia de trombocitopenia en pacientes ingresados tratados con linezolid en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

- 3.- Analizar la incidencia de anemia en pacientes tratados con linezolid en una UCI, así como la evolución de los niveles de Hemoglobina (Hb) sérica durante el tratamiento con este antibiótico.
- 4.- Valorar si linezolid produce alteraciones de la estabilidad hemodinámica (tensión arterial sistólica y diastólica, presión venosa central, frecuencia cardíaca) en el paciente crítico.
- 5.- Estudiar el riesgo de producir SS en pacientes en tratamiento con antidepresivos.
- 6.- Evaluar la posible influencia de linezolid en pacientes con función renal alterada previamente a la instauración del tratamiento con este antibiótico.
- 7.- Evaluación farmacoeconómica de linezolid frente a teicoplanina en el tratamiento de bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos en España.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	70
4.-RESULTADOS.....	78
5.- DISCUSIÓN.....	98
5.- CONCLUSIONES.....	110
6.- BIBLIOGRAFIA.....	114
7.- PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTA TESIS.....	138

INTRODUCCIÓN

El aumento en la incidencia de infecciones por microorganismos Gram positivos registrado en los últimos años, su influencia en la mortalidad asociada a infecciones nosocomiales y la creciente aparición de cepas resistentes a los antibióticos habituales ha hecho necesaria la ampliación del arsenal terapéutico activo frente a estos patógenos.

La investigación de nuevas moléculas activas frente a microorganismos Gram positivos dio lugar a la aparición de linezolid. Se trata del primer representante de una nueva familia de antibióticos, las oxazolidinonas, y constituye una alternativa en el tratamiento de infecciones por microorganismos Gram positivos multirresistentes. Fue aprobado por la “U.S. Food and Drug Administration” (FDA) en el año 2000 y por la “The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products” (EMA) en el 2001, la cual aprobó el uso del linezolid para el tratamiento de las infecciones producidas por estas bacterias. Presenta un nuevo mecanismo de acción frente a microorganismos Gram positivos (1) consistente en el bloqueo de la síntesis proteica a través de la inhibición del complejo funcional de iniciación (2), actuando por tanto al principio de la traducción. El hecho de poseer un mecanismo de acción distinto dificulta la aparición de resistencias cruzadas con otros antibióticos (3), aunque ya se han observado tanto *in vitro* como durante su uso clínico. Los microorganismos Gram negativos presentan resistencia intrínseca a este antibiótico.

Una de las grandes ventajas aportadas por linezolid radica en la posibilidad de poder ser administrado tanto por vía oral como intravenosa, presentando una biodisponibilidad (F) aproximada del 100% (4).

Se trata de una molécula con actividad *in vitro* frente a la mayoría de cocos y bacilos Gram positivos, tanto aerobios como anaerobios: *Enterococcus faecium* y *E. faecalis*, *Staphylococcus aureus*, tanto sensible como resistente a meticilina *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae* (5).

Indicaciones aprobadas en España para linezolid

Las indicaciones aprobadas en España (IAE) para linezolid son el tratamiento de la neumonía nosocomial, neumonía extrahospitalaria e infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) complicadas y producidas por microorganismos Gram positivos sensibles a este antibiótico (6,7). Debe asociarse a otros antimicrobianos activos frente a Gram negativos cuando se sospecha la posibilidad de presencia de estos microorganismos en el foco de infección (6).

A continuación se describen minuciosamente las características estructurales, mecanismo de acción, espectro de acción, farmacocinética y reacciones adversas de este antibiótico.

Características estructurales

Linezolid ($C_{16}H_{20}FN_3O_4$) es una molécula sintética con un peso molecular de 337,35 y con una estructura, N-[(S)-(3-(3-fluor-4-mofolinofenil)-2-oxo-5 oxazolidil] metil] acetamida (5), no relacionada con agentes antimicrobianos precedentes (Figura 1). La característica estructural de mayor relevancia, por lo que respecta a su influencia en la actividad de la molécula, se deriva de los grupos hidroxiacetilo del nitrógeno

heterocíclico y el flúor en la posición 3 del fenilo los cuales aumentan la potencia antimicrobiana de linezolid tanto *in vivo* como *in vitro* (8).

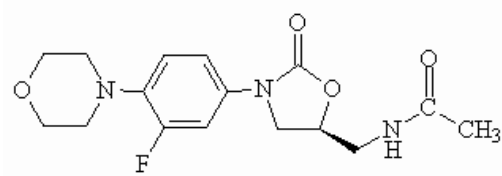


Figura 1. Estructura química de linezolid

Mecanismo de acción

Actúa inhibiendo la síntesis proteica ribosomal, bloqueando la traducción en un paso previo a la elongación y posterior a la unión de la N-formil-Metionina (N-fMet) al ácido ribonucleico (ARN) de transferencia iniciador, concretamente en la fase de iniciación. Dicho mecanismo se efectúa mediante el bloqueo del complejo funcional 70S, esencial en la traducción bacteriana, a través de su unión al ARN 23S de la subunidad 50S, distorsionando el punto de unión al ARN_{t^{fmet}} (5, 9-12).

Por otra parte, parece ser que puede afectar la etapa de prolongación de la traducción mediante una segunda unión del ARN ribosómico 16S con la subunidad 30S, teniendo como diana funcional probable la translocación (13).

Pese a que estos agentes pueden competir con cloranfenicol, clindamicina, o lincomicina en la subunidad 50S, las oxazolidinonas no inhiben la síntesis proteica mediante inhibición de la peptidil-transferasa o inhibiendo la reacción de terminación de la traducción (14). Por otra parte, linezolid tampoco parece inhibir la formación del iniciador de la transferencia del ARN ni bloquear las etapas de traducción en procariotas (1,9,14); sin embargo, la etapa de prolongación de la traducción puede ser afectada por

las oxazolidinonas mediante una segunda unión del ARN ribosómico 16S con la subunidad 30S, donde la translocación es probablemente la diana funcional de estos agentes (13). No obstante, las oxazolidinonas presentan un mecanismo de acción que difiere del resto de antimicrobianos, y hasta el momento no se han descrito resistencias cruzadas entre ellos (11).

Espectro de acción antimicrobiano

Linezolid presenta un amplio espectro antibacteriano (Tabla 1), ofreciendo una gran cobertura frente a infecciones por microorganismos Gram positivos. Presenta actividad frente a cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles (SASM) y resistentes a meticilina (SARM), estafilococos coagulasa-negativos, enterococos sensibles y resistentes a glucopéptidos y neumococos sensibles y resistentes a penicilina (15). La Tabla 2 compara la actividad *in vitro* de linezolid frente a microorganismos Gram positivos con respecto a otros antimicrobianos.

Se comporta como bacteriostático frente a enterococos y estafilococos y bactericida frente a la gran mayoría de estreptococos (5,8-11). Linezolid ha demostrado actividad *in vitro* frente a bacterias grampositivas menos frecuentemente aisladas (estreptococos *gr. viridans*, *S.pyogenes*, *Bacillus sp*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Leuconostoc sp*, *Nocardia spp.*) (11,16-18). También se ha mostrado activo frente a *Mycobacterium tuberculosis* y algunas bacterias gramnegativas (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida...*), así como frente a múltiples microorganismos anaerobios (5,11,19). Los diferentes estudios publicados hasta el momento indican el bajo riesgo de aparición de resistencias asociadas a linezolid

(11,20,21). Sin embargo, ya se han descrito algunos casos en los que se sugiere que la aparición de resistencias frente al linezolid puede ser causa de la presión selectiva a la que se somete a los microorganismos (22) y estar asociada a dos puntos de mutación diferentes del ARN ribosómico 23S (9,23). Parece que los tratamientos prolongados y concentraciones muy por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) pueden inducir la aparición de resistencia a este antimicrobiano (24).

Tabla 1: Actividad inhibitoria *in vitro* de linezolid ⁽²²⁾

Organismo(s)	CMI 90 (mg / ml)
Bacterias grampositivas	
<i>Bacillus</i> spp.	1
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,5-2
<i>Listeria monocytogenes</i>	2
<i>Staphylococcus</i> spp.	
<i>S. aureus</i> SM y RM / <i>S. haemolyticus</i> SM y RM	2-4
<i>S. epidermidis</i> SM	1-4
<i>Streptococcus</i> spp.	
<i>S. pneumoniae</i>	1-2
<i>S. pneumoniae</i> IP y RP	1
<i>S. agalactiae</i> / <i>S. viridans</i>	2
<i>S. pyogenes</i>	2-4
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>E. faecalis</i> SV y RV / <i>E. faecium</i> RV (Van A)	1-4
<i>E. faecium</i> SV y RV / <i>E. faecium</i> RV (Van B)	2-4
<i>E. avium</i>	4
Bacterias gramnegativas	
<i>Haemophilus influenzae</i> / <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	16
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4
<i>Bordetella pertussis</i> / <i>Pasteurella multocida</i>	4
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	2
Anaerobios	
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i>	4
<i>Clostridium</i> spp. / <i>Prevotella</i> spp.	1-2
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,5
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,5-2
Bacterias atípicas	
<i>Legionella</i> spp.	4

CMI₉₀: concentración mínima inhibitoria para el 90% de los microorganismos aislados; IP= intermedio a penicilina; RM= resistente a meticilina; RP= resistente a penicilina; RV= resistente a vancomicina; SM= sensible a meticilina; SV= sensible a vancomicina

La resistencia de *S. aureus* a penicilina, meticilina o ciprofloxacino o la resistencia de estafilococos coagulasa-negativos a meticilina no afecta a la CMI de linezolid (31,16). Mientras que quinupristina/dalfopristina sólo es activa frente a *E. faecium*, linezolid es activo frente a *E. faecium* y *E. faecalis* (32).

Tabla 2. Actividad in vitro de linezolid vs. otros agentes frente a microorganismos Gram positivos ^{(11,20,25-30)_a}

Microorganismos	CMI90(mg/mL)			
	Linezolid	Vancomicina	Quinupristina-dalfopristina	Ciprofloxacino
<i>Enterococcus</i> spp. (RV)	1-4	R	0,12-4 _b	ND
<i>S. aureus</i> (SARM)	1-8	0,5-3,13	0,03-4	0,125-16+
<i>S. aureus</i> (SASM)	0,5-8	0,5-3,13	0,13-2	0,125-16+
<i>S. aureus</i> (IV)	1-2	8-8	0,25	ND
<i>S. epidermidis</i> (SERM)	0,5-6,25	0,5-3,13	0,06-8	0,125-16+
<i>S. epidermidis</i> (SESM)	0,5-3,13	0,25-3,13	0,03-2	0,06-16+
<i>S. pneumoniae</i> (RP)	0,06-4	0,25-1	0,12-4	0,25-2
<i>S. pneumoniae</i> (SP)	≤0,016-1	≤0,25-0,5	ND	ND
<i>S. pneumoniae</i> (IP)	0,06-2	0,06-1	ND	ND

CMI₉₀: concentración mínima inhibitoria para el 90% de los microorganismos aislados; ND= no determinado; IP= intermedio a penicilina; IV= intermedio a vancomicina; R= resistente; RP= resistente a penicilina; RV= resistente a vancomicina; SARM= *S. aureus* resistente a meticilina; SASM= *S. aureus* sensible a meticilina; SERM= *S. epidermidis* resistente a meticilina; SESM= *S. epidermidis* sensible a meticilina; SP= sensible a penicilina; SV= sensible a vancomicina; b) sólo contra *Enterococcus faecium*, no activo frente a *Enterococcus faecalis*.

Linezolid se mostró activo frente a las cepas de *E. faecium* resistentes a vancomicina. Los fenotipos VanA y VanB de los Enterococos resistentes a vancomicina (ERV) fueron inhibidos con una CMI de 2-4 mg/dL (32). Rybak et al. (25) observaron un efecto postantibiótico *in vitro* de linezolid de 0,8 +/- 0,5 horas frente a SARM, MSSE, ERV, con un efecto postantibiótico mayor a concentraciones 4CMI (0,2-1,4 horas) que a concentraciones iguales a la CMI (0,1-0,8 horas). Se ha descrito un efecto postantibiótico de 2 horas para *S. aureus*. En otro estudio se analizó el efecto postantibiótico frente a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium* y *S. pneumoniae* observándose valores de 2,2, 1,8, 2,8, 2 y 3 horas respectivamente (33). La presencia de resistencias a meticilina, vancomicina o penicilina no tuvo efecto en la duración del efecto postantibiótico. En animales infectados con cepas de SARM y *S. pneumoniae* penicilin-resistentes y parcialmente resistente se ha observado efecto postantibiótico de 3 ó 4 horas. Estos datos avalarían la dosificación de linezolid cada 12 horas (34).

Resistencias

Se ha observado una alteración en la expresión de los factores de virulencia de *S. aureus* y *S. pyogenes* frente a concentraciones subinhibitorias de linezolid, en comparación con el crecimiento bacteriano en ausencia del fármaco (35). La susceptibilidad a la fagocitosis también estaba aumentada en presencia de linezolid. Esta reducción de la expresión de factores de virulencia con concentraciones subinhibitorias de linezolid confiere un beneficio adicional en el tratamiento frente a infecciones por microorganismos Gram positivos.

Características farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos proceden de dos estudios de fase I, randomizados, doble ciego, controlados con placebo tras la administración intravenosa y oral de linezolid a un total de 41 voluntarios sanos (36,37). En la Figura 2 se presenta la curva de concentración media en estado estacionario frente a tiempo para dosis de linezolid de 375, 500, 625 mg vía oral cada 12 horas (36,37).

La Tabla 3 muestra los valores farmacocinéticos medios, normalizados por dosis tras simples y múltiples dosis que fueron administradas vía intravenosa y oral (36,37).

Tabla 3. Farmacocinética de linezolid ⁽⁵⁾

Variables	MEDIA +/- DE			
	600 mg i.v. (n=6) ^a		600 mg v.o. (n=16)	
	Dosis única	Después de 12 h	Dosis única	Después de 12h
C _{max} (mg/mL)	12,90 +/- 1,60	15,10 +/- 2,52	12,70 +/- 3,96	21,20 +/- 5,78
C _{min} (mg/mL)	ND	3,68 +/- 2,36	ND	6,15 +/- 2,94
T _{max} (hr)	0,50 +/- 0,10	0,51 +/- 0,03	1,28 +/- 0,66	1,03 +/- 0,62
AUC (μ . hr/mL)	80,20 +/- 33,30	89,70 +/- 31,00	91,40 +/- 39,30	138,00 +/- 42,10
T _{1/2} (hr)	4,40 +/- 2,40	4,80 +/- 1,70	4,6 +/- 1,65	5,40 +/- 2,06
V (L)	40 - 50	40 - 50	40 - 50	40 - 50
Clcr (mL/min)	138 +/- 39	123 +/- 40	127 +/- 48	80 +/- 29
F (%)	100	100	~100	100

^aDatos obtenidos tras aplicar una dosis de 625 mg i.v. en 30 minutos. ND: No disponible

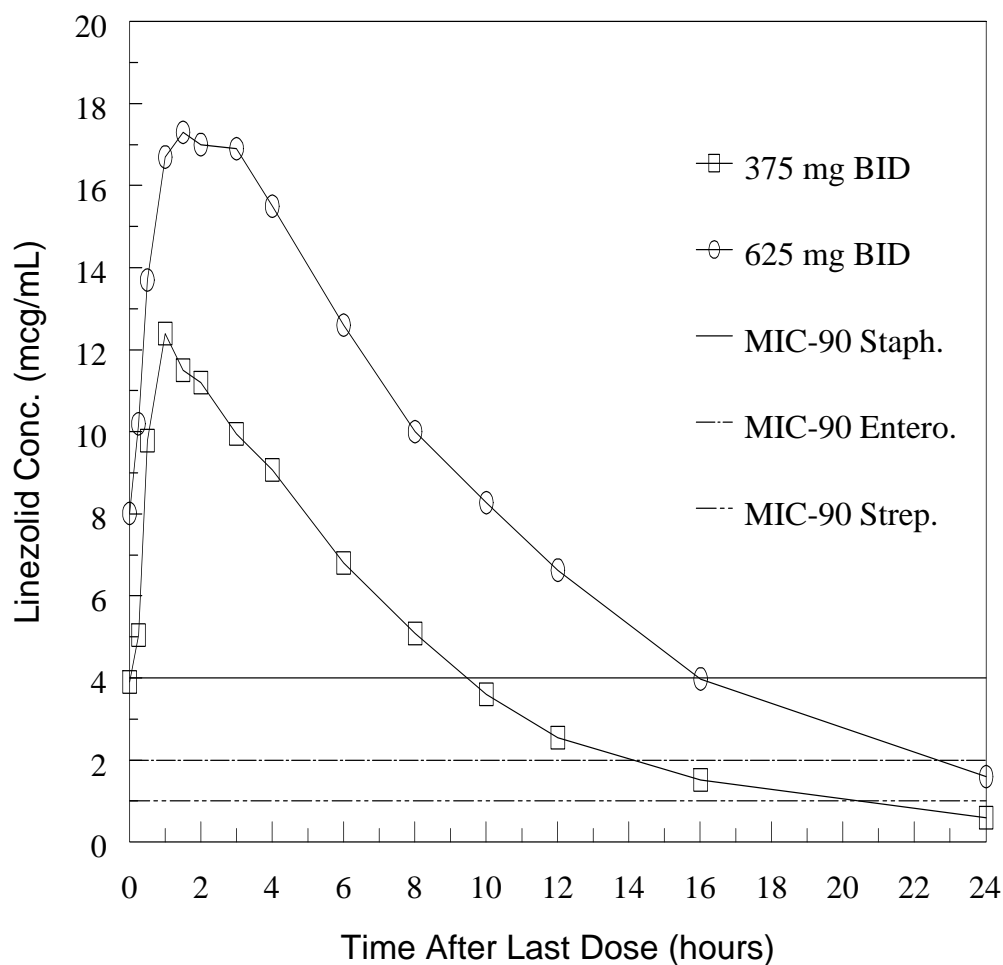


Figura 2. Concentraciones plasmáticas medias en el estado estacionario de linezolid después de una administración oral de 375, 500, 625 mg cada 12 horas durante 14,5 días. CMI_{90} = concentración mínima inhibitoria para el 90% de los aislamientos.

La farmacocinética de la formulación intravenosa en estado estacionario es similar a la observada tras una dosis única. La farmacocinética de linezolid se describe mejor con un modelo monocompartimental que combina eliminación lineal y no lineal (38). Linezolid experimenta una absorción rápida y completa. El tiempo hasta el pico de concentración plasmática (T_{max}) es de 1-2 horas tras la administración de dosis única o múltiple. La Tabla 3 indica la concentración plasmática máxima (C_{max}) en estado estacionario y la concentración plasmática mínima (C_{min}) normalizada por dosis. La concentración de linezolid se mantiene por encima de 4 mg/mL durante 9-10 horas tras

la administración intravenosa y durante más de 10 horas después de la administración oral, permitiendo un régimen de dos tomas diarias (36,37). Linezolid exhibe una farmacocinética lineal donde la C_{max} y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) generalmente se incrementan proporcionalmente al aumento de la dosis. Estudios comparativos entre las formulaciones oral y parenteral adjudican a la primera una F aproximada del 100%, por lo que ambas se consideran bioequivalentes. Por tanto no parece necesario ajustar la dosis en adultos cuando se produce un cambio en la vía de administración (5,36,37). Un estudio concluyó que en niños y lactantes se debe administrar 10 mg/ kg cada 8-12 h, aunque no se hayan realizado estudios con dosis de 10mg/ kg a intervalos inferiores a 12 horas (39). Tampoco es necesario ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada ($Clcr = 10-39$ y $40-79$ mL/ min) (5,40). En hemodializados el $Clcr$ aumentó un 80%, por lo que parece conveniente la administración de linezolid tras la sesión de hemodiálisis. Se ha planteado la necesidad de administrar una dosis extra de 200 mg de linezolid al final de la diálisis (39).

La F, T_{max} o AUC de linezolid no se altera cuando se administra junto con comidas (5,41). La $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-48h} , y T_{max} para una dosis única de 375 mg vía oral no eran significativamente diferentes entre los estados de ayuno y alimento (n=12). Sin embargo, la T_{max} fue ligeramente mayor con la comida (1,5 horas en ayunas vs. 2,2 horas después de comer). La F media fue del 103% en ayunas y del 99% tras la comida. Basándose en estos hallazgos, linezolid oral puede ser tomado sin tener en cuenta las comidas (5,41).

Presenta una excelente distribución que permite alcanzar concentraciones suficientes en la mayoría de tejidos. Datos en animales y en humanos sugieren que linezolid es fácilmente distribuido por los tejidos bien perfundidos y alcanza

concentraciones por encima de la CMI en el líquido cefalorraquídeo durante gran parte de intervalo entre dosis (5,42,43). Los valores de CMI para linezolid se encuentran entre 0,06-4 mg/ L (44). Se ha propuesto un ratio AUC/ CMI óptimo entre 50-100 para un régimen posológico 600 mg/ 12h oral o intravenoso (45). Linezolid al metabolizarse origina dos metabolitos inactivos, el ácido aminoetoxiacético y la hidroxietilglicina (41, 46).

En un estudio en pacientes sanos se observó una concentración máxima a las 12 horas en el estado de equilibrio estacionario de 21,2 +/- 5,78 mg/ mL, y una concentración mínima de 6,15 +/- 2,94 mg / mL con un T_{max} de 1,03 +/- 0,62 horas tras la administración de 600 mg/ mL vía oral.

Tabla 4. Puntos de corte para linezolid ⁽⁴⁷⁾

Agencia	Puntos de corte	Método propuesto
BSAC	S<= 4mg / L; R>= 8 mg / L, todas las especies	BSAC
EUCAST	S<= 4mg / L; R>= 8 mg / L, todas las especies	Ninguno específico
FDA, NCCLS	S<= 4mg / L; R>= 8 mg / L, estafilococos S<=2 mg / L; I= 4 mg / L R>= 8mg / L, estreptococos y enterococos	NCCLS
MCA	S<= 2mg / L; R>= 8 mg / L, todas las especies	Ninguno específico

BSAC: British Society for Antimicrobial Chemotherapy; CMI:concentración mínima inhibitoria EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; FDA: Food and Drug Administration (Estados Unidos); I= intermedio; MCA: Medicines Control Agency (Reino Unido); NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards (Estados Unidos); R= resistente; S= sensible

Los datos de la Tabla 4 sugieren que estafilococos y enterococos con CMI = 4 mg/ L frente a linezolid pueden tratarse con éxito. No existen suficientes datos que permitan realizar la misma afirmación para especies de estreptococo.

El volumen de distribución es de 40-50 L, con una semivida plasmática de 4-5 horas (22,48). La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 30% y es independiente de la concentración (5,49). La semivida intrapulmonar es también

prolongada, manteniendo en todo momento concentraciones por encima de la CMI frente a *S. aureus*, enterococo y neumococo en el transcurso del tratamiento.

El metabolismo de linezolid se realiza principalmente por una lenta oxidación no enzimática mediada por especies de oxígeno reactivo *in vivo* y parece que no involucra al sistema isoenzima citocromo P- 450 (CYP). Linezolid no tiene efectos clínicamente importantes sobre isoenzimas CYP como las 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ó 3A4 (5,50). Un estudio de dosis única de 500 mg orales en ocho voluntarios sanos indicó que el linezolid circula en plasma principalmente como fármaco libre. Tanto linezolid como sus dos principales metabolitos inactivos de ácido carboxílico (PNU- 142586 y PNU- 142300) son eliminados fundamentalmente por excreción urinaria y forman la mayor parte en la disposición del fármaco (51).

Linezolid experimenta un aclaramiento tanto renal (35%) como no renal (65%) (5). Bajo condiciones de estado-estacionario, aproximadamente el 30% de la dosis aparece en orina como fármaco libre y el 50% como los dos mayores metabolitos acidocarboxílicos (5,51) El aclaramiento renal de linezolid es bajo (40 mL/ min), lo cual sugiere que el fármaco experimenta reabsorción tubular. Una pequeña porción aparece en heces (6% como fármaco libre y 3% como metabolitos) (5). La semivida aparente de eliminación de linezolid es de 4-5 horas y es independiente de la dosis. En voluntarios que recibieron 625 mg de linezolid por vía intravenosa u oral, la media +/- DE de aclaramiento renal total fue de 123,0 +/- 40,0 y 78,2 +/- 23,3 mL/ min, respectivamente, y el aclaramiento renal fue de 43,4 +/- 8,5 y 28,8 +/- 7,6 mL/ min (36,37).

La edad y el sexo de los pacientes no tuvo efectos significativos en la farmacocinética del linezolid en 14 voluntarios sanos varones y 15 mujeres sanas tras

una dosis única de 600 mg vía oral (52). La farmacocinética fue similar entre los sexos y los grupos de edad. El aclaramiento total fue un 20% más bajo en mujeres que en hombres, pero la diferencia no fue significativa (1,3 vs. 1,7 mL/ min/ kg para hombre y mujeres respectivamente). La semivida de eliminación fue también similar (4,8-5,3 horas para mujeres y 4,6-5,3 horas para hombres). Estas pequeñas diferencias no significativas no justifican el ajuste de dosis de linezolid en base a la edad o el sexo.

Veinticuatro pacientes con diversos grados de insuficiencia renal fueron divididos conforme a su aclaramiento de creatinina (Clcr) (≥ 80 , 40-79, y 10-30 mL/ min y Clcr que requería hemodiálisis) (40). Las muestras de sangre y de dializado se obtuvieron a las 48-96 horas tras la administración de una dosis de 600 mg vía oral de linezolid. La concentración plasmática del fármaco libre fue similar e independiente de la función renal. Por tanto, no se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (5,40). El mayor aclaramiento corporal total fue mayor del 80% en pacientes sometidos a diálisis así como en aquellos con función renal normal (8,8 vs. 5,8 L/ h) ($p = 0,0018$). La media \pm DE del ratio de extracción por diálisis fue de 38% \pm 4% durante las sesiones de diálisis. Esto aparece como una dosis única de 600 mg si es administrada tras la diálisis.

En un estudio abierto, la farmacocinética en dosis única oral de 600 mg de linezolid se comparó entre siete pacientes con ligera y moderada enfermedad hepática y ocho voluntarios sanos (53). Las muestras de sangre y orina se obtuvieron antes y hasta 48 horas después de la administración. El pico de concentración plasmática de linezolid fue similar entre los grupos (11,5 mg/L en los enfermos hepáticos y 11,9 mg/L en los controles sanos), así como su semivida (6,8 y 9,5 horas, respectivamente). El fármaco fue bien tolerado, y su farmacocinética no fue significativamente diferente entre ambos

grupos. No parece necesario ajustar las dosis en pacientes con leve o moderado daño hepático. Pacientes con daño hepático grave no han sido evaluados todavía.

Interacciones farmacológicas

Linezolid es un inhibidor débil, reversible y no selectivo de la monoaminoxidasa (MAO). En estudios en fase II y fase III se ha observado que al tratar a unos 900 pacientes con este antibiótico y otros fármacos que comparten esta vía metabólica únicamente se presentó un caso de hipertensión (54). Pese a que en un ensayo de fase III, 118 pacientes tratados con linezolid que recibían fármacos que pueden interactuar con los inhibidores de la MAO (IMAO), incluyendo analgésicos, beta-agonistas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y vasopresores, no mostraron evidencia clínica de una posible interacción (55). En otro estudio, 226 pacientes tratados con linezolid y 203 pacientes tratados con otros antimicrobianos recibieron medicación que puede interactuar con los IMAO, incluyendo simpaticomiméticos, vasopresores, ISRS y otros antidepresivos, y algunos analgésicos (56). El uso de esta medicación fue distribuida proporcionalmente entre los grupos de estudio. Entre el día tres y el final del tratamiento antimicrobiano, la temperatura, la tensión sanguínea y el pulso fueron comparados con los valores iniciales en todos los grupos. No hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con linezolid y aquellos que tomaban otros fármacos. Sin embargo, como linezolid puede causar síndrome serotoninérgico (SS) cuando se usa en combinación con ISRS, se usó con precaución en pacientes que recibían estos agentes simultáneamente (57,58). Hasta la fecha, se ha publicado información limitada de otras interacciones que incluyan a linezolid. Después de la administración conjunta de linezolid oral con pseudoefedrina, fenilpropanolamina o dextrometorfano, se ha observado un pequeño pero

estadísticamente significativo incremento en plasma de la concentración de pseudoefedrina y fenilpropanolamina en 28 sujetos (59). La tensión sanguínea también se incrementó. Se produjo una pequeña, pero estadísticamente significativa, disminución del dextrorfanano en plasma (el primer metabolito del dextrometorfano) en 14 sujetos; no se observaron efectos clínicamente significativos. Ninguno de estos agentes afectó a la farmacocinética del linezolid. Los pacientes que reciban simpaticomiméticos y linezolid deberán tener cuidadosamente controlada su tensión sanguínea. Una reducción en la dosis de simpaticomimético puede ser necesaria, dependiendo de la respuesta de la tensión sanguínea. El uso concomitante de linezolid y dextrometorfano no parece producir ninguna interacción. Sin embargo recientemente se ha evidenciado la posible interacción de linezolid con fármacos adrenérgicos y una posible interacción con fármacos serotoninérgicos, por el riesgo de desencadenar un SS (confusión, delirio, somnolencia, temblores, hiperpirexia) (39,60-62). Por ello, sería conveniente vigilar estrechamente a aquellos pacientes que toman linezolid junto con otros inhibidores de la recaptación de la serotonina (61,63,64).

Los datos farmacocinéticos indican que la administración conjunta de linezolid y aztreonam no produce interacción farmacológica (65). No se ha informado de interacciones clínicamente significativas cuando el linezolid se administra con gentamicina (8). Puesto que el metabolismo de linezolid es independiente del sistema de las isoenzimas CYP, y el fármaco no interfiere, inhibe, o reduce las isoenzimas CYP, parece improbable que el linezolid en asociación con cualquier fármaco esté involucrado en interacciones con el sistema de CYP (8,65).

Eficacia clínica

Los datos clínicos han demostrado la eficacia de linezolid en el tratamiento de la neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad, IPTB, e infecciones causadas por SARM y ERV. Algunos estudios abiertos de fase II de linezolid para IPTB y neumonías adquiridas en la comunidad en pacientes hospitalizados han sido revisados (9,32). Los porcentajes de cura y mejoría con linezolid 375 ó 625 mg intravenoso dos veces al día (con la opción de cambiar a vía oral) durante diez días fueron del 83% (100/120 pacientes) y 89% (134/151) respectivamente, de un total de 271 pacientes evaluados con IPTB (producidas principalmente por *S. aureus*, *S. pyogenes* y enterococos); las curvas microbiológicas en los pacientes evaluados fueron del 90% (36/40) y 83% (47/57) con dosis de 375 y 625 mg dos veces al día respectivamente (66). En 120 pacientes hospitalizados evaluados con neumonía adquirida en la comunidad que recibieron linezolid 375 ó 625 mg intravenoso dos veces al día (con opción a cambiar a vía oral) por un periodo de nueve días, el 93% (41/44) experimentaron cura o mejoría con la dosis menor y el 91% (69/76) con la dosis mayor (67). Los porcentajes de curación microbiológica en 73 pacientes evaluados fueron del 94% (17/18) y 97% (37/38) para la dosis menor y mayor respectivamente (no se determinaron los resultados de 17 pacientes).

Neumonía nosocomial. Un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico de fase III, comparó linezolid (600 mg intravenoso dos veces al día) más aztreonam (1-2 g intravenoso cada ocho horas) con vancomicina (1 g intravenoso dos veces al día) más aztreonam (1-2 g intravenoso cada ocho horas) en 396 adultos hospitalizados con neumonía nosocomial (55). Más de la mitad de los pacientes tenían más de 65 años y requirieron apoyo ventilatorio, *S. aureus* y *S. pneumoniae* fueron los organismos Gram

positivos predominantemente aislados al inicio. El porcentaje de cura en pacientes clínicamente evaluables no fue significativamente diferente entre los dos grupos. La curación clínica, definida como resolución de los signos y síntomas iniciales de la neumonía y mejoría o ausencia de progresión en las pruebas radiológicas realizadas en la visita de control tras el tratamiento, fue observada en un 66,4% (71/107) y un 68,1% (62/91) de los pacientes, en los grupos de linezolid y vancomicina, respectivamente. Entre los pacientes incluidos en el análisis por intención de tratar (ITT), un total de 143 (36,1%) se consideró que habían fallado clínicamente (75 pacientes en el grupo de linezolid y 68 pacientes en el grupo de vancomicina). Entre los pacientes evaluados clínicamente en la visita de control, tratados con linezolid, el 33,6% (36/107) no respondieron, comparados con el 31,9% (29/91) tratados con vancomicina. Las causas principales de fracaso entre los pacientes ITT en el grupo de linezolid fueron identificación basal de patógenos Gram negativos (28%), no identificación de los patógenos en la prueba basal ni en posteriores (24%), e identificación inicial de Gram positivos con una posterior identificación de patógenos Gram negativos durante el tratamiento (12%).

El porcentaje de éxito en 92 pacientes evaluados microbiológicamente fue de 67,9% (36/53) en el grupo de linezolid y de 71,8% (28/39) en el grupo de vancomicina (una diferencia absoluta del 3,9%; IC95%: -22 a 15) demostrando una ausencia de diferencias entre ambos grupos. No hubo diferencias en la erradicación de SARM y otros patógenos en los grupos de linezolid y vancomicina en ningún paciente de los que se consideró que no respondieron microbiológicamente.

Neumonía adquirida en la comunidad. Dos ensayos de fase III determinaron la eficacia y seguridad de linezolid en adultos con neumonía adquirida en la comunidad

(68). Se compararon 600 mg de linezolid oral cada 12 horas vs. cefpodoxima 200 mg oral cada 12 horas durante 7-14 días en 540 pacientes ambulatorios con neumonía adquirida en la comunidad. Entre los pacientes evaluados clínicamente, no hubo diferencias significativas en los porcentajes de curación clínica entre los grupos de pacientes tratados con linezolid (90,5%, 182/201) y los receptores de cefpodoxima (90,8%, 187/206). Los porcentajes de éxitos microbiológicos fueron también similares entre los grupos de linezolid y cefpodoxima (87,8%, 43/49 y 89,4%, 42/47, respectivamente).

En un estudio abierto, controlado, multicéntrico, pacientes hospitalizados (edad media de 55 años; 37% de los pacientes mayores de 65 años) con neumonía adquirida en la comunidad, fueron randomizados para recibir terapia de continuación entre linezolid 600 mg intravenoso dos veces al día, seguido de linezolid 600 mg oral dos veces al día (n=381) o ceftriaxona 1 g intravenoso dos veces al día seguido de cefpodoxima (proxetil) 200 mg oral dos veces al día (n=366) durante 7-14 días (69). El 54% de los pacientes tratados con linezolid también recibieron aztreonam (1-2 g intravenoso cada ocho horas). La terapia intravenosa podía continuarse, o iniciar la terapia vía oral tras una dosis intravenosa, si los signos y síntomas de neumonía del paciente mejoraban. La duración media de la terapia intravenosa fue de 4,6 días en el grupo del linezolid y de 5 días en el de ceftriaxona-cefpodoxima; la duración media de la terapia oral fue también similar (8 y 7,9 días, respectivamente). Los patógenos más comunes aislados inicialmente en los pacientes ITT incluyeron *S. pneumoniae* (25%), *S. aureus* (7%), *H. influenzae* (4%), y *M. catarrhalis* (1%).

El porcentaje de curación clínica (definido como resolución de los signos y síntomas basales de neumonía y mejoría o ausencia de progresión de las pruebas

radiológicas al final del tratamiento) fue del 90,8% (247/272) en el grupo de linezolid y 88,6% (225/254) en el grupo de ceftriaxona-cefpodoxima (la diferencia no fue significativa). En la población ITT, 55 pacientes en el grupo de linezolid y 74 en el de ceftriaxona-cefpodoxima no respondieron a la terapia. Entre los pacientes tratados con linezolid evaluados clínicamente, el 9,2% (25/272) no respondieron, comparado con el 11,4 (29/254) del grupo tratado con ceftriaxona-cefpodoxima al realizar el test de curación. Entre los pacientes de ambos grupos de tratamiento con fallo terapéutico, ninguno de los que también presentaron fracaso microbiológico tuvieron microorganismos resistentes a los fármacos estudiados. Entre los pacientes con evaluación microbiológica (n=185), el porcentaje de éxito en el test de curación fue de 89,9% en el grupo de linezolid y de 87,1% en el grupo de ceftriaxona-cefpodoxima (la diferencia no fue significativa). En un subgrupo de pacientes evaluados microbiológicamente con bacteriemia predominante por *S. pneumoniae* (30 pacientes tratados con linezolid y 23 que recibieron ceftriaxona-cefpodoxima), el porcentaje de curación clínica y microbiológica fue del 93,3% y 93,3% respectivamente en los receptores de linezolid y de 70,8% y 69,6% en aquellos que tomaron ceftriaxona-cefpodoxima (p = 0,02). (Este hallazgo requiere posterior evaluación en una mayor muestra de pacientes con bacteriemia).

En el grupo de los pacientes evaluados microbiológicamente con aislamiento inicial de *S. pneumoniae* (n=140), el porcentaje de erradicación de *S. pneumoniae* (incluyendo *S. pneumoniae* resistentes a penicilina) y con *S. aureus* (incluyendo SARM) fueron similares entre los grupos. Los porcentajes de erradicación de *S. pneumoniae* entre los pacientes evaluados microbiológicamente fueron de 88,7% (63/71) en el grupo de linezolid y 89,9% (62/69) en el grupo de ceftriaxona-cefpodoxima; los porcentajes de erradicación de *S. aureus* fueron de 90% (18/20) y 76,5 (13/17) respectivamente para el

grupo de linezolid y de ceftriaxona-cefpodoxima. Con respecto a patógenos atípicos, linezolid se asoció a curación clínica en los tres pacientes con infección documentada por *Mycoplasma pneumoniae* (el patógeno atípico más comúnmente identificado en el estudio).

Las limitaciones en este estudio incluyen su diseño abierto y el uso concomitante de aztreonam en cerca del 50% de los pacientes tratados con linezolid, lo cual ha limitado la determinación de la eficacia del linezolid en monoterapia frente la infección por *H. influenzae*. Las conclusiones acerca de la eficacia en neumonías atípicas son complicadas, debido a los relativamente pocos microorganismos atípicos que fueron observados.

Tras la administración de linezolid a 78 lactantes y niños hospitalizados (8 meses-13 años), con dosis de 10 mg/ kg cada 12 horas durante 12,1 días vía IV (4,8 día de media) y vía oral (8,4 días de media), la tasa de respuesta clínica fue del 95,3% (39).

IPTB. Un total de 826 pacientes adultos hospitalizados con sospecha de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos por Gram positivos fueron evaluados en un estudio de fase III randomizado, doble ciego y multicéntrico (70). Linezolid 600 mg intravenoso cada doce horas, seguido de linezolid 600 mg vía oral cada doce horas (n = 403) fue comparado con oxacilina 2 gr intravenoso cada 6 horas, seguido de dicloxacilina 500mg vía oral cada 6 horas (n=423) durante un máximo de 21 días. La mayoría de los pacientes en ambos grupos fueron cambiados a terapia oral dentro de los cinco primeros días desde el inicio del tratamiento tras mostrar suficiente mejoría clínica. Las infecciones graves estuvieron presentes en la mayoría de los pacientes al principio del proceso, con un 80,4% de los pacientes tratados con linezolid (319/397) y

un 77,2% de los pacientes que tomaron oxacilina y dicloxacilina (322/417) que presentaron una afectación profunda de la piel en el lugar primario de la infección. Los patógenos clínicamente relevantes identificados inicialmente fueron *S. aureus*, *S. pyogenes*, y *S. agalactiae*. Celulitis, abscesos cutáneos y erisipelas fueron las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos diagnosticadas más frecuentemente en los pacientes ITT. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de curación clínica (definida como resolución de los signos y síntomas iniciales de la infección o mejoría que permitía suspender la medicación del estudio) entre el grupo de linezolid (88,6%) y el grupo de oxacilina-dicloxacilina (85,8%). Los porcentajes de éxito microbiológico en los pacientes evaluados tampoco fueron significativamente diferentes entre los grupos (88,1% y 86,1%, respectivamente). No se descubrieron microorganismos resistentes en ningún grupo.

El 17% de los pacientes en cada grupo presentó efectos adversos. El porcentaje de hipertensión fue mayor entre los pacientes que recibieron linezolid que entre los que recibieron oxacilina-dicloxacilina (3% n=12 contra 0,2% n=1); sin embargo, de los 12 pacientes tratados con linezolid que tuvieron hipertensión, 7 tenían historial de esta condición. De los 5 restantes, 4 tenían tensión sanguínea normal inicialmente y elevaciones intermitentes de la tensión durante el estudio que se resolvieron en tres pacientes durante el seguimiento; el quinto paciente no tenía historia de hipertensión pero tuvo una única medición de tensión sanguínea elevada durante el estudio.

Linezolid parece ser tan efectivo como oxacilina y dicloxacilina, con porcentajes de curación clínicas y éxito microbiológico, comparables en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y anejos. Linezolid es tan efectivo como oxacilina-dicloxacilina en la erradicación de *S aureus*, *S. pyogenes*, y *S. agalactiae* (70).

SARM. En un ensayo de fase III abierto, randomizado, multinacional se comparó linezolid 600 mg intravenoso cada doce horas con vancomicina 1 g intravenoso cada doce horas en el manejo de 460 pacientes ingresados con sospecha o infección documentada por estafilococos resistentes a meticilina (71). El *S. aureus* fue aislado en el 53% de los pacientes; de estos, el 93% era SARM. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de IPTB, neumonía o infecciones del tracto urinario. La duración del tratamiento osciló entre 7-28 días, y los facultativos tenían la opción de cambiar a terapia oral con linezolid después de 72 horas en los pacientes que mejoraran clínicamente. El 61% de los pacientes tratados con linezolid intravenoso pasaron a linezolid oral. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto al porcentaje de curaciones clínicas en los pacientes evaluados con SARM (n=116) (la tasa de curación informada fue de 73% en ambos grupos). El porcentaje de éxito microbiológico tampoco difirió significativamente (59% en los tratados con linezolid y 63% en los tratados con vancomicina). La tasa de curación clínica en el subgrupo de pacientes con IPTB (n=64) fue del 79% (27/34) entre los pacientes tratados con linezolid y del 73% (22/30) entre los pacientes tratados con vancomicina. El 75% de los pacientes con neumonía asociada a SARM (n=28) en cada uno de los grupos alcanzó curación clínica.

En un análisis farmacoeconómico de los datos de 460 pacientes, linezolid fue asociado a menor duración de tratamiento intravenoso y duración de la estancia y mayor porcentaje de altas que con vancomicina entre pacientes infectados con estafilococos resistentes a meticilina (72). En total, una reducción clínica y estadísticamente significativa de 4,6 a 7 días en la duración de la terapia intravenosa con linezolid, fue referida en los pacientes ITT y en los clínicamente evaluados. Conforme al análisis de

los ITT, la mediana de duración de la estancia fue 1 día menor en el grupo de linezolid que en el grupo de vancomicina (14 vs. 15 días); la diferencia no fue significativa. En el subgrupo de pacientes con IPTB, la mediana de la duración de la estancia fue 5 días menor en los pacientes ITT que recibieron linezolid ($p = 0,005$) y 8 días menor entre los pacientes clínicamente evaluados que se trataron con linezolid que en el grupo de vancomicina ($p = 0,003$).

El análisis de Kaplan-Meier mostró que un porcentaje consistentemente mayor de pacientes, en el grupo de linezolid respecto al grupo de vancomicina, fue dado de alta, durante las 4 semanas de tratamiento antimicrobiano. En la población ITT, el 30% de los pacientes que recibieron linezolid fueron dados de alta después de una semana de tratamiento, frente al 19% de aquellos que recibieron vancomicina ($p = 0,005$); el porcentaje de alta después de una semana de tratamiento fue de 31% y 12%, respectivamente en el grupo de los pacientes clínicamente evaluables. En el subgrupo de pacientes con IPTB, el 37% de los tratados con linezolid fueron dados de alta al final de la semana 1, comparado con el 17% en el grupo de vancomicina ($p = 0,001$, pacientes ITT).

Este estudio representa el mayor ensayo comparativo hasta hoy de evaluación de pacientes con presuntas infecciones por SARM. Linezolid fue clínica y microbiológicamente tan efectivo como vancomicina. Los resultados de duración de la estancia se relacionaron probablemente con la disponibilidad y el uso de terapia oral con linezolid que permitió la rápida conversión a terapia oral y potencialmente acortó la asistencia del paciente ingresado.

ERV. Se realizó un ensayo de fase III, randomizado, doble ciego y multicéntrico con 145 pacientes que recibieron 200 ó 600 mg de linezolid cada doce horas intravenoso u oral durante 7-28 días (73). Se evaluaron clínicamente los pacientes que habían recibido medicación durante al menos 7 días, que habían recibido al menos el 80% de las dosis requeridas, y que no habían usado, ni a priori ni de forma concomitante, otro antimicrobiano potencialmente efectivo. Se evaluaron microbiológicamente a aquellos pacientes que tenían evaluación clínica y cuando se documentó haber aislado ERV en sangre o en el sitio de la infección. De los 145 pacientes incluidos (media de edad de 63,7 años), 88 pacientes (48 recibieron 600 mg y 40 recibieron 200 mg) fueron clínicamente evaluables y 65 pacientes (36 recibieron 600 mg y 29 recibieron 200 mg) fueron microbiológicamente evaluables. No se recogieron las razones de la no evaluación del resto de los pacientes. Entre los pacientes evaluados microbiológicamente, los de 600 mg de dosis tuvieron significativamente mayores éxitos que los de 200 mg (85% frente a 58,6%, $p = 0,015$). Una comparación directa con otros agentes disponibles (p.ej., quinupristina-dalfopristina) está justificada.

En una serie de casos, 17 pacientes (15 con infecciones graves por ERV, 1 con infección por estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina y 1 con infección por SARM) fueron tratados con linezolid de infecciones graves por microorganismos Gram positivos multirresistentes. Se informó de curación bacteriológica en los 12 pacientes que continuaban con vida al final del período de tratamiento, se informó de curación clínica en los 10 pacientes que seguían vivos en el seguimiento a corto plazo. Ocho de los 15 pacientes con infección por ERV murieron antes del seguimiento a largo plazo; sin embargo, ninguna de las muertes fue atribuida a la infección. En conjunto, linezolid se ha demostrado efectivo frente a infecciones por ERV.

Efectos adversos

Las dosis de linezolid estudiadas en los ensayos clínicos están en un rango de 800 a 1200 mg/ día durante 7-28 días, incluyendo formas de dosificación oral e intravenosa (55,71,73,74). Los efectos adversos descritos en base a los ensayos clínicos realizados en unos 2000 pacientes fueron de una gravedad leve o moderada, similares a los efectos adversos informados por los pacientes que recibieron los fármacos con los que comparaban. Algunas de las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las relacionadas con alteraciones gastrointestinales, destacando la diarrea leve y reversible (5,75). Asimismo se han descrito náuseas, vómitos, los cuales en ciertas ocasiones pueden conllevar la suspensión del tratamiento y cefaleas (22).

En una incidencia mucho menor, se ha observado dolor abdominal localizado o generalizado, escalofríos, fatiga, fiebre, flebitis, trastornos metabólicos graves como la elevación de enzimas hepáticas, del sistema nervioso (mareos, parestesia, hipoestesia, insomnio), de la percepción sensorial (gusto metálico, visión borrosa...), insuficiencia renal (< 1% pacientes) (2,63), cardiovasculares (hipertensión), dermatológicos y urogenitales (6).

Se ha puesto de manifiesto que tratamientos de más de 28 días con linezolid pueden producir neuropatía óptica, la cual cursa con pérdida de visión, alteración de percepción de los colores ... (76).

Mielosupresión

Linezolid se ha asociado a mielosupresión, evidenciándose casos de trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia y anemia (39,63,64,75,77-80). Los casos de

trombocitopenia generalmente fueron leves y reversibles (5,75). En estudios de fase III se describe una reducción sustancial del recuento de plaquetas (<75% del límite inferior del rango normal o del valor inicial), del 2,4% (rango: 0,3-10%) en los pacientes tratados con linezolid y del 1,5% (4,4-7%) en los pacientes que recibieron los fármacos con los que se compararon. La trombocitopenia parecía ser altamente dependiente de la duración de la terapia (al menos dos semanas de terapia eran usualmente necesarias antes que apareciera), la enfermedad subyacente y la gravedad de la enfermedad; sin embargo, se carece de estudios formales que evalúen estos factores (5). Este descenso de plaquetas, que en ocasiones puede ser de cierta gravedad, revierte tras finalizar el tratamiento (39,61,63,64,75,78).

Actualmente, se han descrito algunos casos de anemia en pacientes tratados con linezolid (81). La incidencia de anemia, al igual que la trombocitopenia, parecen relacionarse con la duración de la terapia, concretamente se asocia con tratamientos superiores a 2 semanas (75,81). Se ha observado que tanto la anemia como la trombocitopenia revierten tras interrumpir el tratamiento (81).

La mielosupresión es un efecto adverso esperado en los agentes antimicrobianos (82,83). Durante el programa de vigilancia post comercialización de linezolid, la frecuencia de efectos hematológicos fue del 0,1% en total y del 1% entre los pacientes tratados durante más de 14 días consecutivos. Se observó trombocitopenia en el 0,6% de los pacientes, anemia en el 0,03% y pancitopenia en el 0,02%. Los porcentajes de mielosupresión reversible son favorablemente equiparables con algunos otros de los antimicrobianos comúnmente prescritos, como amoxicilina-clavulánico y ceftriaxona (75).

La mayoría de los pacientes, en los que se observaron efectos adversos hematológicos, tenían infecciones graves de larga duración, lo cual, independientemente de la terapia, puede ser asociado a depresión de la médula ósea. La mayoría de los pacientes además tenían causas múltiples de mielosupresión, especialmente múltiples terapias antimicrobianas previas. Era común en estos pacientes recibir tratamientos concomitantes asociados con efectos hematológicos. Hasta la fecha, estos efectos han sido reversibles tras la supresión de la terapia. Se recomienda que se haga semanalmente un hemograma completo en pacientes que reciban más de 14 días de terapia con linezolid, especialmente en aquellos con supresión de la médula ósea previa o disminución de la reserva de médula ósea (5).

No se evidenciaron diferencias significativas entre la tolerabilidad de linezolid y vancomicina en los ensayos clínicos que los han comparado hasta el momento. No se observó relación entre los efectos adversos y la dosis, raza o edad (55,71,73,74). Los beneficios clínicos potenciales de linezolid en pacientes con infecciones graves por microorganismos Gram positivos tienen mayor peso que los potenciales efectos adversos (75).

Linezolid fue mejor tolerado que quinupristina-dalfopristina, pero no se dispone de ensayos comparativos. Los efectos adversos más frecuentes que provocaron la supresión del fármaco entre los pacientes tratados con quinupristina-dalfopristina incluían artralgias, mialgias e intolerancia venosa local (84,85). No hubo diferencias significativas entre el perfil de tolerabilidad de linezolid y vancomicina en los ensayos clínicos. La vancomicina fue asociada con intolerancia venosa y nefrotoxicidad ocasional (86).

LINEZOLID Y MONOAMINOOXIDASA

El tratamiento concomitante de este antibiótico y otros fármacos que comparten esta vía metabólica (simpaticomiméticos, vasopresores, ISRS y otros antidepresivos) puede producir alteración de las constantes hemodinámicas (hipertensión) (7,70). La monoaminoxidasa (MAO) tiene un papel importante en múltiples procesos, tanto hemodinámicos como de otra índole. La posible interacción entre linezolid y los fármacos metabolizados por la MAO no ha sido suficientemente estudiada hasta la fecha.

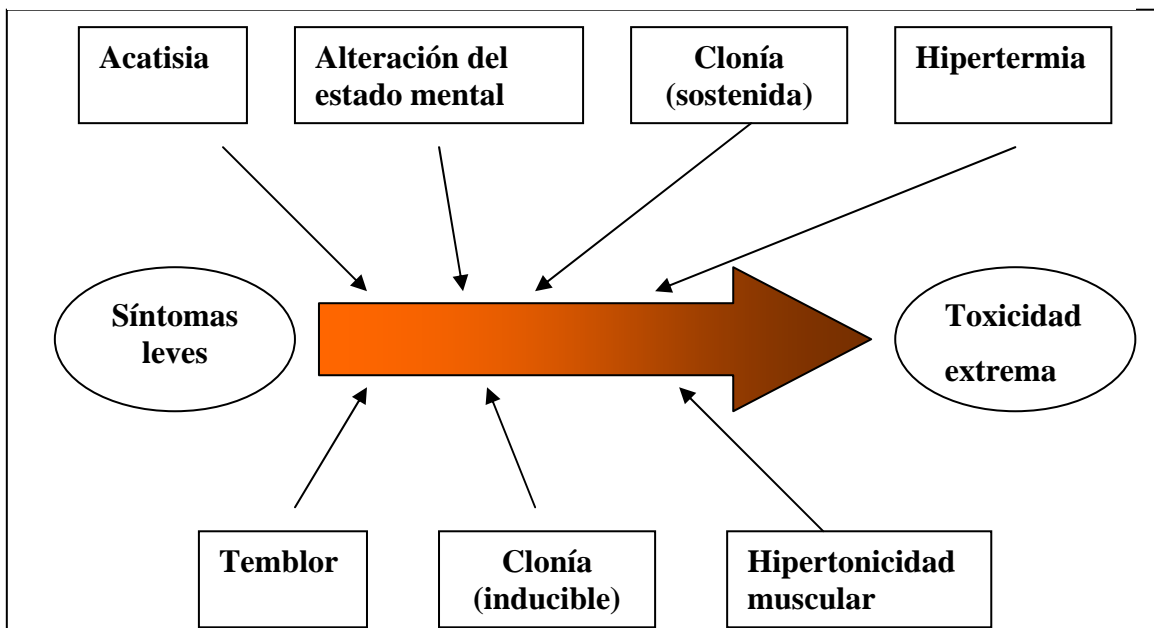
Síndrome serotoninérgico

La serotonina está implicada en procesos psiquiátricos y no psiquiátricos y se ha relacionado con diferentes síntomas patológicos y fisiológicos. Hasta la fecha, se han reportado varios casos de tratamiento con linezolid asociados a SS (87,88). El SS es una potencial reacción adversa secundaria a la administración de fármacos, envenenamientos intencionados o interacciones entre fármacos. Tres hechos del SS son claves para comprender en que consiste este síndrome. Primeramente hay que resaltar que el SS no es una reacción farmacológicamente idiopática. Es una predecible consecuencia del exceso de agonistas serotoninérgicos en los receptores del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico (89,90). En segundo lugar, el exceso de serotonina puede dar lugar a un conjunto de síntomas conocidos (91). En tercer lugar, las manifestaciones clínicas del SS pueden ser desde apenas perceptibles hasta mortales. La muerte de un niño de 18 años, en Nueva York hace más de 20 años, por co-administración de meperidina y fenelzina, es el hecho más dramático que nos muestra la importancia que puede tener la prevención de este síndrome (92).

Definición y epidemiología

El SS es frecuentemente descrito como la manifestación clínica de cambios en el estatus mental, hiperactividad y alteraciones neuromusculares, pero no todos estos síntomas están presentes en todos los pacientes con SS (Figura 3) (93,94). Algunos de los síntomas más frecuentes del exceso de serotonina en el sistema nervioso son temblores, diarrea, delirio, rigidez neuromuscular e hipertermia. La dificultad para los clínicos reside en que muchos de estos síntomas se manifiestan con una baja intensidad y pueden pasar inadvertidos. Y ello conllevar el aumento de dosis o la prescripción de fármacos que incrementen los niveles de serotonina, lo cual podría provocar un importante deterioro clínico y/ o mental del paciente. En la Figura 3 se muestran las distintas manifestaciones del SS, desde las más leves hasta las extremas.

Figura 3. Espectro de síntomas clínicos del síndrome serotoninérgico.



La incidencia de SS se piensa que refleja el incremento en el número de agentes pro-serotoninérgicos que se están utilizando en los últimos años en la práctica clínica (95). En el año 2002, el "Toxic Exposure Surveillance System", el cual recibe la

descripción de los casos de toxicidad que ocurren, recibió la comunicación de 26733 casos de exposición a agentes selectivos de la recaptación de serotonina, que causaron efectos tóxicos evidentes en 7349 personas, produciéndose 93 muertes (96,97).

El seguimiento del SS en la utilización terapéutica de fármacos se ha introducido en los estudios postcomercialización de supervivencia, uno de los cuales identificó una incidencia de 0,4 casos/ 1000 pacientes-mes en pacientes tratados con nefazodona (98). La realización de un riguroso estudio del SS resulta algo complicado, más aún cuando en un 85% de los casos los clínicos no son capaces de distinguir si los síntomas que presenta el paciente son secundarios a un SS (98). El SS ocurre aproximadamente en un 15% de las personas con sobredosificación de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (96). Sin embargo, este síndrome ha tenido lugar en un amplio margen de condiciones clínicas, son varios los obstáculos que limitan a los clínicos a la hora de diagnosticarlo. Primeramente, el síndrome puede pasar desapercibido por la levedad de las manifestaciones clínicas. Los clínicos y los pacientes pueden menospreciar síntomas como temblor con diarrea o hipertensión y no asociarlos a la terapia que están recibiendo; la ansiedad y la acatisia pueden ser mal asociadas al estado mental del paciente (93,98). En segundo lugar, una estricta aplicación del criterio diagnóstico propuesto por Sternbach excluye potencialmente aquellos casos en los que la sintomatología es leve, temprana o subaguda (89,99). En tercer lugar, los clínicos no pueden diagnosticar un desorden el cual desconocen, más allá de lo que se piensa el SS no es tan raro y se ha identificado en pacientes de todas las edades, incluyendo ancianos, niños y neonatos (98,100-102).

Un amplio número de fármacos y combinaciones se han asociado con la manifestación del SS (Tabla 5). Podríamos incluir a los IMAO, antidepresivos

tricíclicos, ISRS, analgésicos opiáceos, antibióticos, adelgazantes, antieméticos, antimigrañosos, drogas de abuso, productos herbales y sobredosificación de estos fármacos. La retirada de esta medicación se ha asociado con la aparición del SS (89,92,100,103-111). Una única dosis de un fármaco serotoninérgico se ha observado que ha producido este síndrome (100). Más aún, la adición de fármacos que inhiben el citocromo P450, en concreto las isoformas CYP2D6 y CYP3A4, a dosis terapéuticas de ISRS se han asociado a este síndrome (104,112,113). La administración de agentes serotoninérgicos dentro de las cinco semanas tras la discontinuación de fluoxetina ha producido una interacción farmacológica que ha dado lugar al SS, presumiblemente como consecuencia de la desmetilación de la fluoxetina a norfluoxetina, un metabolito serotoninérgico con una semivida de eliminación más prolongada que el fármaco del que procede (101). Fármacos específicos, como los IMAO, los cuales son irreversibles, no selectivos, y que inhiben la MAO A, son fuertemente asociados con casos graves del síndrome, especialmente cuando esos agentes son utilizados en combinación con meperidina, dextrometorfano, ISRS o metilendioximetanfetamina (MDMA o “éxtasi”) (92,96,103,114,115).

Tabla 5. Fármacos e interacciones farmacológicas asociadas al síndrome serotoninérgico

Fármacos asociados al síndrome serotoninérgico.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y citalopram.

Fármacos antidepresivos: trazodona, nefazodona, buspirona, clomipramina y venlafaxina.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO): fenelzina, moclobemida, clorgilina e isocarboácidos.

Anticonvulsivantes: valproico.

Analgésicos: meperidina, fentanilo, tramadol y pentazocina.

Antieméticos: ondasetrón, granisetrón y metoclopramida.

Antimigrañosos: sumatriptán.

Medicación bariátrica: sibutramina.

Antibióticos: linezolid (un inhibidor de la MAO).

Antiretroviral: ritonavir (a través de la inhibición del CYP3A4).

Sobredosificación y remedios anticatarrales: dextrometorfano.

Drogas de abuso: metilendioximetanfetamina (MDMA o “éxtasi”), dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 5-metoxidiisopropiltriptamina, preparados con harmina y harmalina (ambos IMAO).

Suplementos dietéticos y productos herbales: triptófano, Hypericum perforatum (hierba de San Juan), Panax ginseng (ginseng).

Otros: litio.

Interacciones farmacológicas asociada a graves manifestaciones del síndrome serotoninérgico.

Zoloft, prozac, sarafem, luvox, paxil, celexa, decirle, serzone, buspar, anafranil, effexor, nardil, manerix, marplan, depakote, demerol, durogesic, sublimaze, ultram, talwin, zofran, kytril, reglan, imitrex, meridia, redux, pondimin, zyvox, norvir, parnate, tofranil, remeron.

Fenelzina y meperidina.

Tranilcipromina e imipramina.

Fenelzina e ISRS.

Paroxetina y buspirona.

Linezolid y citalopram, paroxetina, sertralina, venlafaxina y fluoxetina.

Moclobemida e ISRS

Tramadol, venlafaxina y mirtazapina.

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Manifestaciones clínicas del síndrome serotoninérgico

El SS comprende un rango de sintomatología clínica. Los pacientes con ligeras manifestaciones serotoninérgicas pueden encontrarse agitados, afebriles con taquicardia, y presentar diarreas; con un examen físico pueden detectarse síntomas autónomos tales como temblor, diaforesis o midriasis. Un examen neurológico puede revelar temblores intermitentes o mioclonía, así como hiperreflexia. Estos tres últimos síntomas generalmente más exacerbados en extremidades inferiores.

Un ejemplo representativo de un caso moderado de SS presenta la siguiente sintomatología, taquicardia, hipertensión e hipertermia. Una temperatura corporal de 40°C puede presentarse en la intoxicación moderada. Los hallazgos más comunes tras la exploración física son midriasis, hiperactividad intestinal, diaforesis y color normal de piel. Es interesante observar que la hiperreflexia y clonías observadas en casos moderados de este síndrome pueden ser considerablemente más importantes en las extremidades inferiores que en las superiores; los reflejos del tendón patelar profundo frecuentemente son clonías durante varios segundos tras una simple palpación del mismo. Los pacientes pueden presentar clonía ocular horizontal. Los cambios en el estado mental incluyen ligera agitación, estado de hipervigilancia, así como una ligera aceleración al hablar. Los pacientes pueden fácilmente adoptar una conducta caracterizada por la rotación repetitiva de su cabeza, sosteniendo su cuello en moderada extensión.

En contraste, un paciente con un caso de grave SS puede tener una importante hipertensión y taquicardia que puede agravarse hasta el shock. Estos pacientes pueden presentar delirio con agitación así como rigidez muscular e hipertonicidad. De nuevo, el incremento en el tono muscular es considerablemente más importante en las extremidades inferiores. La hiperactividad muscular puede producir, en casos extremos, un incremento de la temperatura corporal superior a los 41,1 °C. Algunas alteraciones analíticas que ocurren en los casos de mayor gravedad del síndrome incluyen acidosis metabólica, rhabdomiolisis, elevación de las transaminasas y creatinina, ataque cardíaco, fallo renal y coagulación intravascular diseminada. Muchas de estas alteraciones se pueden incrementar como consecuencia de un deficiente tratamiento antitérmico.

Para delimitar mejor los signos y síntomas que definen el SS, los hallazgos clínicos de 2222 casos consecutivos de envenenamientos con fármacos serotoninérgicos fueron rigurosamente analizados en base a la información procedente de un exhaustivo registro toxicológico (90). Estos resultados fueron comparados con el “gold standard” y la asignación de SS por un médico toxicólogo (90). Los resultados clínicos que tuvieron relevancia estadística asociados al diagnóstico del síndrome fueron primariamente neuromusculares, incluyendo hiperreflexia, clonía inducible, mioclonía, clonía ocular, clonía espontánea, hipertonicidad periférica y temblores (90). Dentro de los síntomas del sistema nervioso autónomo destacaron taquicardia al ingreso, midriasis, diaforesis, y la presencia de ruidos intestinales y diarrea (90). Las alteraciones del estado mental que fueron significativamente asociadas al SS fueron delirio y agitación (90). La hipertermia que fue causada por hipertonicidad muscular fue definida como una temperatura superior a 38°C. Pese a que no fue fuertemente asociada al diagnóstico del SS ocurrió en los casos de intoxicación grave (90).

El inicio de los síntomas es generalmente rápido, con signos y síntomas clínicos que se manifiestan generalmente en pocos minutos tras un cambio de medicación o sustancia tóxica (116). Aproximadamente el 60% de los pacientes con SS los presentan dentro de las seis horas tras el inicio de la medicación, sobredosis o cambio de dosis (116). Los pacientes con manifestaciones leves pueden presentar una sintomatología subclínica o crónica, mientras los casos graves pueden evolucionar rápidamente hacia la muerte del paciente. No parece que se pueda producir una resolución espontánea del SS si las sustancias responsables de su aparición continúan siendo administradas.

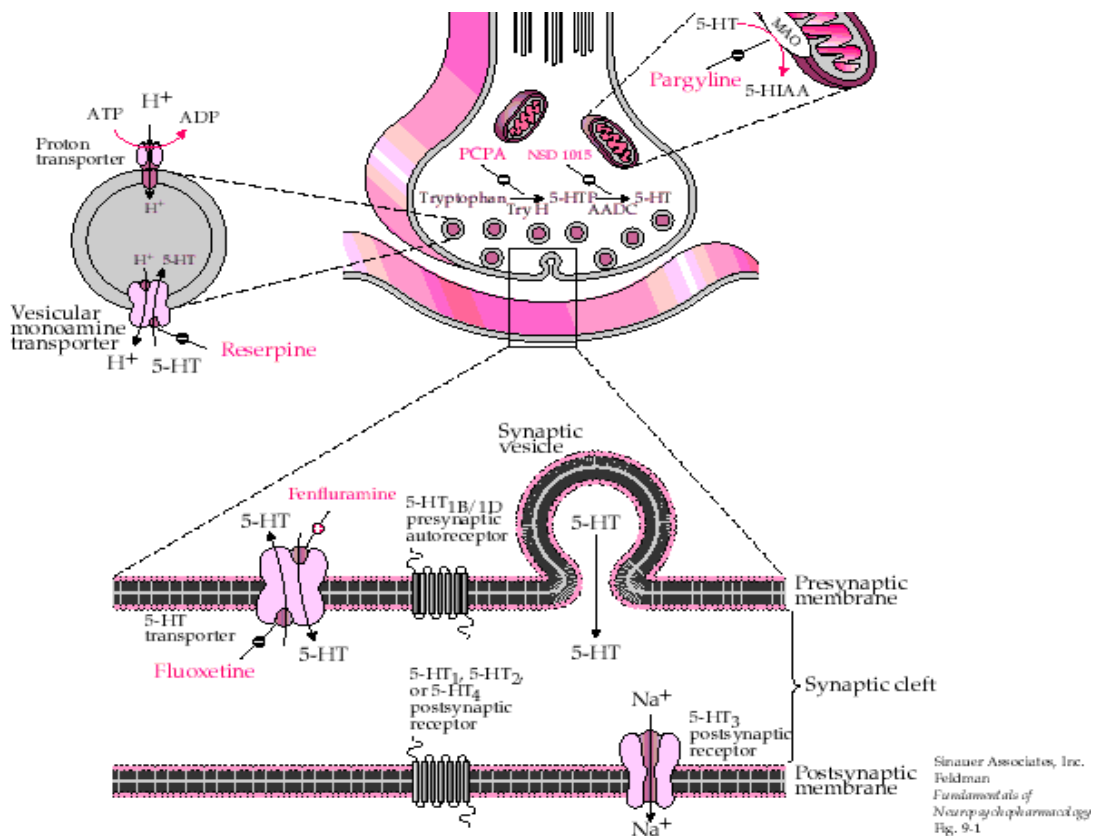
Patofisiología y mecanismos moleculares

La biosíntesis de la serotonina ocurre en el espacio presináptico neuronal por descarboxilación e hidroxilación del L-triptófano. La serotonina es a continuación introducida en el interior de vesículas, donde quedará almacenada hasta que sea necesaria su participación en el proceso de neurotransmisión. Tras la estimulación del axón neuronal, la serotonina es vertida al espacio intrasináptico; los receptores del espacio presináptico mantienen inhibida la exocitosis de las vesículas mediante un mecanismo de retroalimentación. La serotonina se une entonces a los receptores postsinápticos para intervenir en la neurotransmisión. Un mecanismo de recaptación devuelve la serotonina al citoplasma de la neurona presináptica, donde es reintroducida en vesículas. La serotonina es entonces metabolizada por la MAO subtipo A a ácido hidroxiindolacético (Figura 4). La síntesis y acción de la serotonina está estrechamente regulada por la combinación de mecanismos de recaptación, retroalimentación y metabolismo enzimático. Los receptores de la serotonina se dividen en siete familias de 5-hidroxitriptamina (5-HT) que van del 5-HT₁-5-HT₇, varios de los cuales tienen

múltiples subfamilias (ej: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}). La diversidad estructural y operacional se consigue mediante el polimorfismo de alelos, isoformas de receptores o la formación de receptores heterodímeros (117).

Las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central se localizan primariamente en el núcleo rafénico medio, situado en la rama que va del cerebro medio a la medula espinal (118). El sistema serotoninérgico se encuentra implicado en los biorritmos de vigilia/ sueño, conducta afectiva, apetito, termorregulación, migraña, emesis y conducta sexual (118). Las neuronas del núcleo rafénico y la médula participan en la regulación de la nocicepción y el tono motor (118). En la periferia, el sistema serotoninérgico participa en la regulación del tono vascular y motilidad gastrointestinal (118).

Figura 4. Patofisiología y mecanismos moleculares de la serotonina



No parece que un solo receptor esté implicado en el desarrollo del SS, sin embargo parece que el agonismo sobre los receptores 5-HT_{2A} contribuyen substancialmente a la aparición del síndrome (119-123). Otros subtipos de receptores de la serotonina, tales como el 5-HT_{1A}, pueden contribuir mediante una interacción farmacodinámica al incremento de la concentración sináptica de agonistas serotoninérgicos que puede saturar todos los subtipos de receptores. La hiperactividad noradrenérgica del sistema nervioso central puede tener una gran importancia ya que la noradrenalina, que se encuentra incrementada en el SS, podría relacionarse con la sintomatología clínica (121,123,124). Otros neurotransmisores, incluidos los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), pueden afectar al desarrollo del síndrome, pero el papel de esos agentes no está claro (121,125). Los receptores dopaminérgicos han sido implicados en el síndrome y esta asociación puede incrementarse debido a interacciones farmacodinámicas, interacciones directas entre la serotonina y receptores dopaminérgicos, y otros mecanismos, o confusión en el diagnóstico del SS como ocurre con el síndrome neuroléptico maligno (114,121,126,127).

Diagnosis

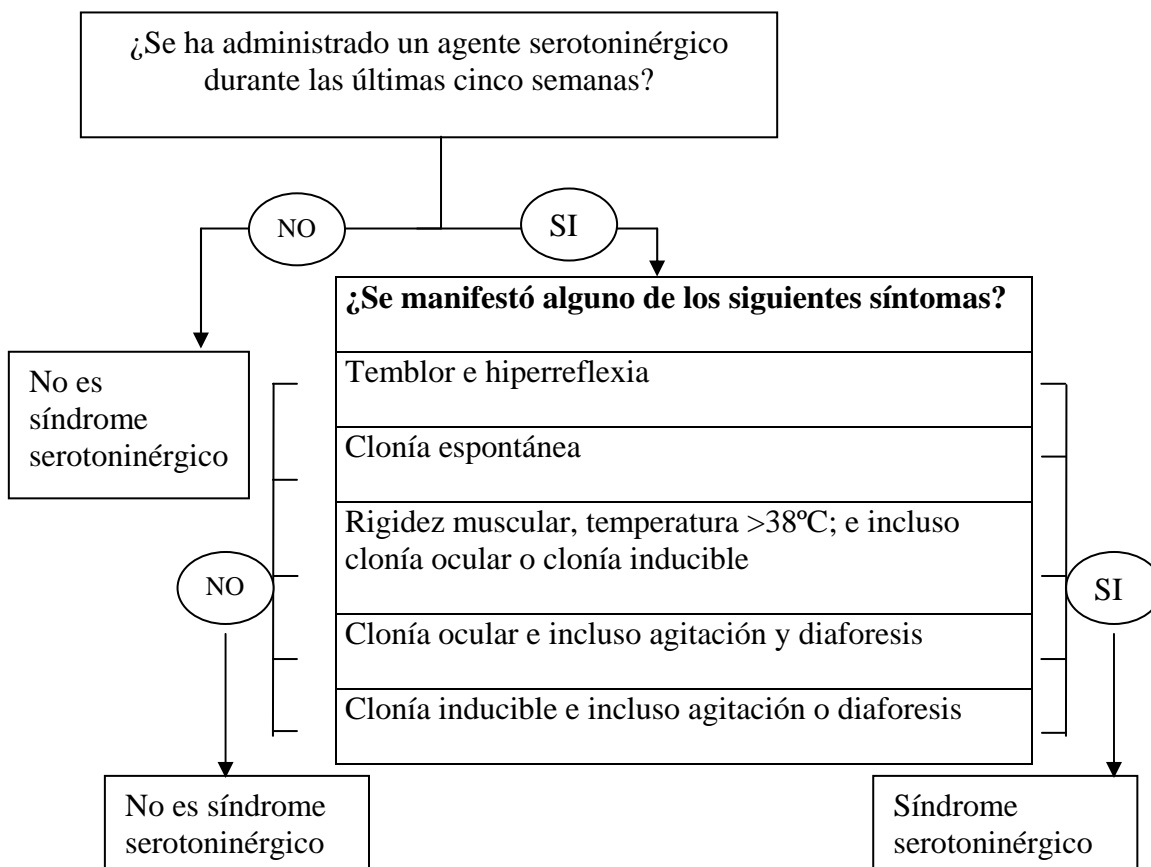
No hay datos del laboratorio que confirmen el diagnóstico del SS. Además, la presencia de temblores, clonías o acatisia sin síntomas extrapiramidales debería permitir a los clínicos realizar el diagnóstico, manifestaciones que pueden deducirse de la historia de los pacientes y de la exploración física. Cuando se obtienen de la historia del paciente, los clínicos deberían sospechar sobre la prescripción o sobredosificación de sustancias no deseables o suplementos nutricionales como posibles factores implicados en el desarrollo del SS. La aparición de los síntomas y su evolución deberían también

ser revisadas. La exploración física debería incluir el reflejo de tendones profundos, clonía, rigidez muscular, evaluación del tamaño y reactividad pupilar, sequedad de la mucosa oral, intensidad de los sonidos intestinales, color de piel, y presencia o ausencia de diaforesis.

Sin embargo, varios criterios diagnósticos han sido desarrollados basándose, uno de ellos en aplicar el diagrama descrito en la Figura 5 (90,99,102,128). Esas reglas, cuando comparan el criterio diagnóstico original, son más simples, más sensibles (84% vs. 96%) para el diagnóstico del SS (89,90). Clonía (inducible, espontánea y ocular) es la reacción más importante para establecer el diagnóstico de SS (90,115,129). Los clínicos deberían siempre ser cautelosos, en especial con la hipertermia e hipertonicidad en los casos más graves, sin embargo la rigidez muscular puede dificultar la capacidad para distinguir entre clonía e hiperreflexia, y por lo tanto permitir el diagnóstico (90,130).

El diagnóstico diferencial incluye tóxicos anticolinérgicos, hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno, cada uno de los cuales pueden ser rápidamente distinguible del SS, tanto en la base a la clínica como por el historial farmacológico del paciente (Tabla 6). Los pacientes con el síndrome anticolinérgico tienen reflejos normales y muestran el "síndrome tóxico" de midriasis; agitación con delirio; sequedad de la mucosa oral; calor, sed, eritema cutáneo; retención urinaria; y ausencia de ruidos intestinales. La hiperactividad intestinal con ruidos, durante las alteraciones neuromusculares, diaforesis y normocolor cutáneo, permiten distinguir el SS de la toxicidad anticolinérgica (90). La hipertermia maligna es un desorden farmacogenético caracterizado por la elevación de las concentraciones de dióxido de carbono al final de la expiración, hipertonicidad, hipertermia y acidosis metabólica.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico. Los síntomas neuromusculares de clonía e hiperreflexia son frecuentemente diagnosticados en el síndrome serotoninérgico. Su manifestación tras la utilización de fármacos serotoninérgicos puede determinar su diagnóstico. Los clínicos deben tener precaución con la rigidez muscular, ya que puede anteceder a otros síntomas neuromusculares y enmascarar el diagnóstico.



Estas alteraciones ocurren en los cinco minutos tras la exposición a los agentes anestésicos inhalados (131). Tras una exploración física, en la piel, se llegan a observar áreas cianóticas que contrastan con zonas más rojizas por el rápido flujo sanguíneo (131). La rigidez de los músculos esqueléticos, similar al rigor mortis, e hiperreflexia que se han observado en la hipertermia maligna permiten distinguirla del SS (131). El síndrome neuroléptico maligno es una reacción idiopática a los antagonistas dopaminérgicos, caracterizada por un lento inicio de los síntomas, bradiquinesia o acatisia, rigidez muscular, hipertermia, estado de consciencia fluctuante e inestabilidad autónoma (132). Los signos y síntomas del síndrome neuroléptico maligno se

mantienen durante varios días, en contraste con el rápido inicio de los síntomas e hiperquinesia del SS. El conocimiento de las reacciones adversas que pueden producir los diferentes fármacos o sustancias pueden orientar también a discernir el tipo de síndrome que se está manifestando. Los antagonistas de la dopamina producen bradiquinesia, mientras los agonistas serotoninérgicos producen hiperquinesia (133).

Control del síndrome serotoninérgico

Para controlar el SS, lo primero es retirar aquellos fármacos o sustancias potencialmente responsables de su aparición, aportar los cuidados necesarios, controlar la agitación, la administración de antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}, el control de la inestabilidad autónoma y controlar la hipertermia (133). Muchos casos de SS se resuelven tras 24 horas tras iniciar la terapia y retirar los fármacos serotoninérgicos, pero los síntomas pueden persistir en pacientes que están tomando fármacos con prolongada semivida de eliminación, metabolitos activos o prolongada duración de acción. La atención médica engloba la administración de fluidos intravenosos y normalización de signos vitales. Un importante deterioro del estado del paciente, el cual ha recibido un tratamiento conservador, indica la necesidad de una respuesta agresiva (89,90,133). La intensidad de la terapia depende de la gravedad de la enfermedad. Casos leves (ej: pacientes con hiperreflexia y temblor, pero sin fiebre) pueden usualmente ser abordados con atención especial, la retirada de los fármacos implicados y el tratamiento con benzodiazepinas. A los pacientes con manifestación moderada del síndrome se les debería corregir todas las alteraciones cardiorrespiratorias y térmicas, y beneficiarse de la administración de los antagonistas 5-HT_{2A}. Los pacientes con hipertermia grave, superior a 41,1°C, deben considerarse como muy graves y deberían recibir la oportuna terapia, incluyendo inmediata sedación, parálisis neuromuscular e intubación orotraqueal.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas del síndrome serotoninérgico grave

Diagnóstico	Historial medicación	Inicio de los síntomas	Síntomas	Pupilas/ Mucosa	Piel	Ruidos intestinales	Tono neuro-muscular	Reflejos	Estado mental
Síndrome serotoninérgico	Proserotonérgicos	<12h	Hipertensión, taquicardia, taquiapnea, hipertermia (>41,1°C)	Midriasis/ Sialorrea	Diaforesis	Hiperactividad	Aumentan, predominantemente en extremidades inferiores	Hiperreflexia, clonía (salvo confusión por incremento del tono muscular)	Agitación, coma
Síndrome anti-colinérgico	Anti-colinérgicos	<12h	Hipertensión, taquicardia, taquiapnea, hipertermia (38,8°C o <)	Midriasis/ Sed	Eritema, calor y sequedad al tacto	Disminuyen o desaparecen	Normal	Normal	Agitación, delirio
Síndrome neuroléptico maligno	Antagonistas dopaminérgicos	1-3 días	Hipertensión, taquicardia, taquiapnea, hipertermia (>41,1°C o <)	Normales/ Sialorrea	Palidez, diaforesis	Normales o disminuyen	Rigidez muscular presente en todos los grupos musculares.	Bradirreflexia	Estupor, incapacidad para articular palabra, coma
Hipertermia maligna	Anestésicos inhalados	30min-24h tras adm. de anestésicos inhalados o succinilcolina	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipertermia (hasta 46°C)	Normales/ Normales	Manchas, diaforesis	Disminuyen	Rigidez similar al rigor mortis	Hiperreflexia	Agitación

El control de la agitación con benzodiazepinas es esencial en el manejo del SS. Se ha observado que las benzodiazepinas, como el diazepam, mejoran la supervivencia en animales y minimizan los efectos hiperadrenérgicos del síndrome (125,133). Es necesario que el paciente mantenga una moderación física porque, en caso contrario, puede aumentar la mortalidad por contracción muscular isométrica, la cual se asocia a acidosis láctica grave e hipertermia (134).

La administración farmacológica está directamente relacionada con la administración de antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} (95,133). Ciproheptadina es la terapia recomendada para el tratamiento del SS, sin embargo su eficacia no ha sido determinada (95,133). El tratamiento del SS en adultos puede precisar de 12-32 mg del fármaco cada 24 horas, una dosis que se une entre 85-95% a los receptores de la serotonina (135). Los médicos deberían considerar una dosis inicial de 12 mg de ciproheptadina y continuar con 2mg cada 2 horas si los síntomas continúan. La dosis de mantenimiento es de 8mg cada 6 horas. Ciproheptadina está disponible únicamente vía oral, pudiendo los comprimidos ser triturados y administrados por sonda nasogástrica. Los agentes antipsicóticos con actividad antagonista sobre los receptores 5-HT_{2A} pueden ser beneficiosos para el tratamiento del SS. La administración sublingual de 10 mg de olanzapina ha dado buenos resultados, pero su eficacia no ha sido determinada con exactitud (136). Los médicos que deseen utilizar la vía parenteral deberían considerar la administración intramuscular de 50-100 mg de clorpromacina (133). A pesar de que la utilización de esta fenotiazina no está suficientemente documentada y su prescripción ha sido reemplazada en la práctica psiquiátrica por nuevos agentes, su indicación puede, sin embargo, ser considerada en varios casos (133).

El control de la inestabilidad del sistema autónomo abarca la estabilización del pulso fluctuante y tensión arterial. La hipotensión incrementada por las interacciones con IMAO debería ser tratada con bajas dosis de agentes directos como aminas simpaticomiméticas (ej: noradrenalina, fenilefrina y epinefrina). Los agonistas directos no precisan de metabolismo intracelular para generar una amina vasoactiva, pero su concentración en la sinapsis es regulada por la catecolamina-orto-metiltransferasa. Agentes indirectos como la dopamina son metabolizados a epinefrina y norepinefrina. Bajo condiciones normales, la MAO limita la concentración intracelular de esos metabolitos. Cuando es inhibida, la MAO no puede controlar el incremento de epinefrina y norepinefrina producidas, y puede producirse una exagerada respuesta hemodinámica. Los pacientes que desarrollan hipertensión y taquicardia, incluso como consecuencia de la terapia vasopresora o intoxicación, deberían ser tratados con agentes de acción corta como nitroprusiato y esmolol.

El control de la hipertermia se relaciona con la pérdida excesiva de masa muscular. A pesar de ello, las benzodiazepinas tienen un determinado efecto beneficioso en casos moderados y en casos graves con hipertermia (temperatura mayor a 41,1°C) debería inducirse parálisis flácida inmediata con agentes no despolarizantes tales como vecuronio, seguido de intubación orotraqueal y ventilación. Los médicos deberían evitar la succinilcolina, ya que aumenta el riesgo de arritmias con rabdomiolisis asociadas a hiperkalemia. Casos recientes reportados han mostrado que el cese prematuro de la parálisis neuromuscular fue asociada con un agravamiento de la hipertermia (137). No existe una terapia antipirética establecida en el manejo del SS; el incremento de la temperatura corporal es debido a la actividad muscular, no a una alteración del centro termorregulador hipotalámico.

Errores potenciales por parte de los médicos incluyen fallos en el diagnóstico del SS, un fallo que conllevaría una rápida progresión, y efectos adversos derivados del tratamiento farmacológico. El diagnóstico puede confundirse por la presencia de rigidez muscular grave, que enmascararía la mioclonía e hiperreflexia. Si el diagnóstico de certeza no está claro, una estrategia acertada consistiría en mantener una terapia antagonista y proporcionar cuidados médicos agresivos, sedación con benzodiazepinas, y si es necesario, intubación y parálisis flácida (95). Según la velocidad con la que los pacientes revierten los síntomas, los médicos deberían considerar anticipar la necesidad de una terapia agresiva antes de alcanzar la situación clínica.

No están recomendados los tratamientos con propranolol, bromocriptina, y dantroleno (95,133). El propranolol, un antagonista 5-HT_{2A}, con acción prolongada, puede producir hipotensión y shock en pacientes con inestabilidad del sistema nervioso autónomo. Además, propranolol puede disminuir la taquicardia, que puede ser usada para determinar la duración y efectividad de la terapia (90). Bromocriptina, un antagonista dopaminérgico, y dantroleno no son fármacos muy utilizados; en algunos casos reportados citan su uso, probablemente relacionados con un mal diagnóstico de otra patología como el SS (95,123,133). Bromocriptina ha sido relacionada con el desarrollo del SS, y su utilización en pacientes en los que el síndrome neuroléptico maligno no está bien diagnosticado puede empeorar los signos serotoninérgicos (115,138). Según un caso reportado, la administración de bromocriptina y dantroleno a un paciente con SS causó un repentino incremento de la temperatura, culminando con resultado de muerte (127). Estos hallazgos son avalados por la observación de que el dantroleno no tiene efecto sobre la supervivencia en modelos animales (122,123).

La terapia antagonista con ciproheptadina y clorpromazina puede tener efectos no deseados. Las dosis de ciproheptadina utilizada para el tratamiento del SS puede producir sedación, pero este efecto es frecuente con esta terapia y pese a ello no debería desanimar a los médicos a utilizar este fármaco. La clorpromacina es un fármaco asociado a hipotensión ortostática grave y se cree que agrava la hipertermia. Los pacientes que precisan terapia parenteral aguda para el SS presentan frecuentemente hipertensión y no ser ambulatorios, el riesgo de hipotensión ortostática es mínimo. La hipertermia en respuesta a la administración neuroléptica es idiopática; el resultado normal es hipotermia. Sin embargo, la clorpromacina no debe ser administrada a un paciente con hipotensión o síndrome neuroléptico maligno, ya que el fármaco podría exacerbar los síntomas clínicos.

Prevención

El SS puede ser evitado mediante la combinación de investigación farmacogenómica, conocimiento de los clínicos, modificaciones en la práctica de prescripción y la utilización de nuevas tecnologías. La aplicación de los principios de la farmacogenómica puede proteger potencialmente a los pacientes del riesgo de aparición del síndrome, previamente a la administración de los agentes serotoninérgicos. Una vez que la toxicidad se ha manifestado habría que diagnosticar el síndrome con prontitud e intentar discernir cuales fueron las causas que lo desencadenaron, así como intentar minimizar sus efectos. Cuando varios agentes se combinan, sería conveniente utilizar sistemas de detección de interacciones con el fin de disminuir la "posible" clínica derivada de una posible interacción.

Dosis, administración y coste de linezolid

La dosis recomendada de linezolid para administración oral o intravenosa es de 600 mg cada 12 horas. En pacientes con infecciones no complicadas de piel y anejos, la dosis es de 400 mg dos veces al día; sin embargo, la dosis oral de 400 mg no está comercializada en Estados Unidos. La duración del tratamiento está en un rango de 10-14 días para todas las indicaciones excepto en las infecciones causadas por *E. faecium* resistente a vancomicina, para las cuales la duración del tratamiento es de 14-28 días. El fabricante recomienda la administración intravenosa de linezolid en alrededor de 30 minutos. Linezolid no ha sido aprobado para el uso en niños o adolescentes menores de 12 años (5), a pesar de que se han descrito algunos estudios con buenos resultados (39). Cuando se administró linezolid a 78 lactantes y niños hospitalizados (de 8 meses a 13 años) a dosis de 10 mg/kg cada 12 horas durante 12,12 días la respuesta clínica fue del 95,3% (39). Los pacientes sometidos a hemodiálisis deberán recibir la dosis de linezolid después de la sesión de diálisis (5,139).

Linezolid está disponible en bolsas de administración intravenosa de un solo uso, libres de látex, precargadas con 300 mL de volumen que contienen 600 mg de linezolid. Linezolid oral está disponible en comprimidos de 600 mg, recubiertos y de color blanco. Linezolid oral en suspensión está disponible como polvo con sabor a naranja. Cada botella contiene 150 mL de suspensión que proporcionan 100 mg de linezolid por cada 5 mL (5). El coste de adquisición, expresado en precio de venta libre (PVL), de linezolid, vancomicina, y quinupristina-dalfopristina se muestra en la Tabla 7 (140).

Tabla 7. Precios promedio mayorista de linezolid, vancomicina y quinupristina-dalfopristina ⁽¹⁴⁰⁾

Agente y dosificación	Dosis (mg/día)	Duración media del tratamiento (días)	Coste del tratamiento (€)	
			Diario	Total
Linezolid oral	1200	10-14	133,3	1333-1866
Linezolid i.v	1200	10-14	133,3	1333-1866
Vancomicina i.v	2000	10-14	30,8	308-431
Quinupristina-dalfopristina i.v	1000-1500 ^a	4-14	133,1	532-1863

^aCalculado para un peso corporal aproximado de 70 Kg; i.v: intravenoso

En los últimos años, las infecciones causadas por microorganismos Gram positivos han emergido de forma rápida, tanto en el ámbito de la asistencia hospitalaria como en el de atención primaria. La mayoría de estos microorganismos han ido desarrollando resistencias a los antibióticos que, clásicamente, se han empleado para erradicarlos (penicilinas, cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, macrólidos, etc.). Este problema es especialmente importante en el ámbito hospitalario, donde entre el 15 y el 30% de *Staphylococcus aureus* son resistentes a meticilina (SARM), así como, más del 80 % de los *Staphylococcus epidermidis* (141,142). Como consecuencia de este incremento de microorganismos Gram positivos multirresistentes implicados en las infecciones hospitalarias, el uso de los antibióticos glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) ha aumentado notablemente en los últimos años (143). En nuestro país, se han detectado algunas cepas resistentes o con sensibilidad disminuida a estos antibióticos (144), problema que podría incrementarse en el futuro de forma progresiva (145,146), tal como ha sucedido en E.E.U.U. (147). En la actualidad se dispone de varios estudios que han demostrado que en cepas de SARM frente a las que vancomicina presenta una CMI $\geq 1,5$ mcg/mL, este glucopéptido debe evitarse y recurrir a otras alternativas como linezolid.

El uso de glucopéptidos no está exento de problemas. Por una parte, dado que por vía oral no son activos para este tipo de infecciones, han de administrarse exclusivamente por vía parenteral, lo que suele conllevar molestias para el paciente, riesgo de efectos adversos y un incremento de los costes secundarios a la estancia hospitalaria necesaria durante su administración intravenosa.

Linezolid, la primera oxazolidinona comercializada, es un antibiótico especialmente activo frente a microorganismos Gram positivos con una actividad antibacteriana muy similar a la de vancomicina en diferentes patologías estudiadas. Frente a los glucopéptidos presenta la ventaja de poder ser administrado tanto por vía intravenosa como oral y de poseer un perfil farmacocinético con un amplio volumen de distribución y una elevada penetración tisular (2,3,39,148).

Lugar en la terapéutica

Debido al crecimiento del número de infecciones graves causadas por microorganismos Gram positivos resistentes, surge la necesidad de desarrollar nuevos agentes antimicrobianos. Los fármacos antimicrobianos disponibles con actividad frente a estos microorganismos son limitados y a menudo relacionados con efectos adversos, ausencia de formas orales y resistencias. Linezolid es activo frente a un amplio espectro de patógenos Gram positivos, incluyendo aquellos resistentes a otros fármacos disponibles. Linezolid tiene un mejor perfil de tolerabilidad que quinuprostina-dalfopristina. Sin embargo, no se dispone de estudios comparativos entre estos antibióticos. Linezolid es un fármaco útil para el tratamiento de infecciones por SARM en pacientes que no toleren vancomicina. Su presentación oral puede ser una opción para pacientes con SARM que requieran terapia prolongada. Linezolid se ha relacionado con un menor consumo de recursos sanitarios, básicamente por poder

finalizar el tratamiento ambulatoriamente con la consiguiente disminución de la estancia hospitalaria y por presentar una mayor eficacia frente a los antibióticos con los que se ha comparado en algunas indicaciones (72,149,150,151). Linezolid podría convertirse en el fármaco preferente para el tratamiento de infecciones por ERV.

Información para los pacientes

Las comidas no interfieren en la toma de linezolid. Los pacientes deben ser avisados para que informen a su médico si tienen historia previa de hipertensión o están tomando medicaciones que contengan pseudoefedrina, fenilpropanolamina, ISRS, u otros antedepresivos. Los pacientes que inicien tratamiento con linezolid deben evitar consumir alimentos que contengan más de 100 mg de tiramina por ración como queso curado, carnes ahumadas, chucrut, salsa de soja, vino tinto y cerveza de barril (5,152). Puesto que no hay datos en humanos sobre la seguridad del linezolid durante el embarazo, se recomienda que esta oxazolidinona se use durante el embarazo solamente si los beneficios justifican el riesgo potencial para el feto. Los pacientes con fenilcetonuria deben ser avisados que hay 20 mg de fenilalanina en cada 5 mL de suspensión oral de 100 mg/ mL. Las otras formulaciones de linezolid no contienen fenilalanina.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

En base a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y en diferentes estudios postcomercialización es de esperar un incremento en la utilización de linezolid en la práctica clínica. Por ello, es de especial importancia monitorizar la correcta utilización de este antibiótico y sus efectos adversos, así como la aplicación de estudios farmacoeconómicos llevados a cabo en nuestro medio que evalúen la idoneidad de su prescripción.

Los objetivos planteados para la consecución de esta Tesis doctoral son los siguientes:

- 1.-** Evaluar la idoneidad de prescripción de linezolid en un hospital y si ésta se ajusta a las IAE.
- 2.-** Analizar la incidencia de trombocitopenia en pacientes ingresados tratados con linezolid en una UCI.
- 3.-** Analizar la incidencia de anemia en pacientes tratados con linezolid en una UCI, así como la evolución de los niveles de Hemoglobina (Hb) sérica durante el tratamiento antibiótico.
- 4.-** Valorar si linezolid produce alteraciones de la estabilidad hemodinámica (tensión arterial sistólica (TAs) y diastólica (TAd), presión venosa central (PVC) y frecuencia cardíaca (FC)) en el paciente crítico.
- 5.-** Estudiar el riesgo de producir SS en pacientes en tratamiento con antidepresivos.

6.- Evaluar la posible influencia de linezolid en pacientes con función renal alterada previamente a la instauración del tratamiento con este antibiótico.

7.- Revisión de las evaluaciones farmacoeconómicas de linezolid frente a teicoplanina en el tratamiento de bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos en España.

Actualmente, linezolid ha demostrado ser una opción más coste efectiva que vancomicina en el tratamiento de infecciones por microorganismos Gram positivos (153). Es preciso averiguar si este hallazgo es extrapolable cuando se compara linezolid con otros glucopéptidos disponibles en nuestro país. Por ello, se ha efectuado una revisión bibliográfica sobre el posicionamiento de este antibiótico frente a teicoplanina en las infecciones causadas por microorganismos Gram positivos en España.

El hecho de considerar únicamente datos procedentes de bacteriemias vino motivado por ser estas la infección que conlleva un mayor compromiso vital para los pacientes y por lo tanto la más importante para ser evaluada desde el punto de vista farmacoeconómico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se efectuó en el Hospital del Mar de Barcelona. Se trata de un centro universitario de 3^{er} nivel y 450 camas, 14 de las cuales son de UCI.

1.- Evaluar la idoneidad de prescripción de linezolid en un hospital y si ésta se ajusta a las IAE.

Se estudiaron retrospectivamente todos los pacientes tratados con linezolid, desde enero de 2002 hasta marzo de 2003. La información recogida para el estudio incluido en el primer objetivo 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; especies de microorganismos Gram positivos aislados; infección por microorganismos Gram positivos resistentes a glucopéptidos, indicación que dio lugar al tratamiento con linezolid; si cumplía, o no, con las IAE; servicio prescriptor; número de prescripciones de linezolid en indicaciones aprobadas y no aprobadas en España y presencia de insuficiencia renal (considerada como $\text{Clcr} < 25 \text{ mL/ min}$) previa al tratamiento o tras tratamiento con glucopéptidos; dosis diaria definida por 100 estancias-día (DDD/ 100 estancias-día) de vancomicina, teicoplanina y linezolid. Duración del tratamiento (días), previo a linezolid, con vancomicina y teicoplanina. Duración del tratamiento (días) con linezolid. Alergia a glucopéptidos. Mortalidad cruda.

Para el tratamiento estadístico de los datos se aplicó el test exacto de Fischer para la mortalidad. Se consideraron significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

2.- Analizar la incidencia de trombocitopenia en pacientes ingresados tratados con linezolid en una UCI.

Se estudiaron retrospectivamente todos los pacientes tratados con linezolid, desde enero de 2002 hasta marzo de 2003. Los datos recogidos correspondientes al estudio incluido en el segundo objetivo fueron los siguientes:

Datos demográficos (nº pacientes, sexo, edad) y estancia hospitalaria en UCI. Duración del tratamiento con linezolid. Gravedad de los pacientes, estimada a través del “Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II” (APACHE II) (154). Número de plaquetas al inicio y al final del tratamiento con linezolid y la diferencia entre ambos valores para cada paciente. Se tuvieron en cuenta otros factores de riesgo que pudieran producir trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada (CID), sepsis y número de fármacos potencialmente inductores de trombocitopenia, administrados de forma concomitante con linezolid. Se consideró trombocitopenia un recuento de plaquetas < 150000 cels/ mL.

Para el tratamiento estadístico de los datos se aplicó la T-student y la prueba de Chi-cuadrado. Se consideraron significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

3.- Analizar la incidencia de anemia en pacientes tratados con linezolid en una UCI, así como la evolución de los niveles de Hb sérica durante el tratamiento antibiótico.

Se estudiaron retrospectivamente todos los pacientes tratados con linezolid, desde enero de 2002 hasta diciembre de 2005. Los datos recogidos correspondientes al estudio incluido en el tercer objetivo fueron los siguientes:

Datos demográficos (nº pacientes, sexo, edad) y estancia en UCI. Duración del tratamiento con linezolid, gravedad al ingreso, estimada mediante el “Severe Acute Physiology Score II” (SAPS II) (155) y gravedad de los pacientes sépticos, estimada mediante el “Elebute&Stoner Score” (156).

Se recogieron al inicio y al final del tratamiento con linezolid: Hb sérica (mg/ dL), hematíes (cell/mcL), Clcr, albúmina, urea, creatinina, así como la diferencia entre ambos valores para cada paciente. Se tuvieron en cuenta otros factores de riesgo que pudieran producir anemia: CID, sepsis y la gravedad de la misma, número de fármacos potencialmente inductores de anemia, administrados de forma concomitante con linezolid, transfusiones sanguíneas.

El trabajo consistió en estudiar cada una de las variables antes descritas tras agrupar a los pacientes que experimentaban un descenso o incremento en los niveles de Hb sérica antes y tras el tratamiento con linezolid en una UCI.

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

Para el tratamiento estadístico de los datos se aplicó el test de la T-student para muestras independientes y la U-Mann-Whitney para muestras no paramétricas. Para el estudio de datos apareados se utilizó el test de la T-Student, en caso de distribución normal, y la prueba de Wilcoxon para muestras no paramétricas. Se consideraron significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

4.- Valorar si linezolid produce alteraciones de la estabilidad hemodinámica (TAs, TAd, PVC y FC) en el paciente crítico.

Se estudiaron prospectivamente todos los pacientes tratados con linezolid desde enero-junio 2006. Los datos recogidos correspondientes al estudio incluido en el cuarto objetivo fueron los siguientes:

Demográficos, estancia hospitalaria, diagnóstico, duración del tratamiento con linezolid, sepsis, gravedad al ingreso, estimada mediante el SAPS II y gravedad de los pacientes sépticos, estimada mediante el “Elebute&Stoner Score”, CID, exitus. Para el estudio de las constantes hemodinámicas, se recogieron, al inicio y final del tratamiento con vasopresores (dopamina, dobutamina, noradrenalina) y/o linezolid los valores de TA, FC y PVC. Estos datos fueron registrados cada 4h desde el inicio del tratamiento y durante la administración de los mismos, durante un periodo máximo de 3 días. También se registró el balance hídrico diario (entradas y salidas, cuantificando tanto las pérdidas sensibles como insensibles) derivado del volumen de sueros o soluciones hidroelectrolíticas, la nutrición artificial administrada entre cada determinación y el tipo de ventilación que recibieron los pacientes. Datos recogidos de vasopresores: duración del tratamiento antes y junto con linezolid, TA al inicio y fin de su administración, FC al inicio y fin de su administración, variaciones en la velocidad de perfusión, tipo de cambio realizado en dicha velocidad de perfusión, ritmo de la perfusión antes y después del cambio (mL/h). Se fijó la TAs en 150 mmHg y la TAd en 100, la FC en 110 pulsaciones/ minuto, y se registraron las distintas incidencias relacionadas con la alteración de constantes hemodinámicas, así como la velocidad de perfusión de propofol si lo llevase. Los pacientes expuestos a variaciones en las perfusiones de vasopresores > 2 mL/ h durante 24h se excluyeron para el análisis.

También se excluyeron aquellos pacientes con alteración del balance hídrico > 1 L en 24h. Se recogieron aquellos fármacos, que pudieran afectar a las constantes hemodinámicas. Se descartaron aquellos valores en los que la variación en las constantes hemodinámicas fueran debidas a otros factores (tos, variación de posición del paciente, etc...). Por su inicio de acción tardío, los datos relativos a inhibidores de la recaptación de aminas biógenas, benzodiazepinas y antiepilépticos, no fueron recogidos.

Para el tratamiento estadístico de los datos se aplicó el test de la T-student para muestras independientes y la U-Mann-Whitney para muestras no paramétricas. Para el estudio de datos apareados se utilizó el test de la T-Student, en caso de distribución normal, y la prueba de Wilcoxon para muestras no paramétricas. Se consideraron significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

5.- Estudiar el riesgo de producir SS en pacientes en tratamiento con antidepresivos.

Se revisaron los casos de linezolid asociados al SS en las siguientes bases de datos, MEDLINE, EMBASE e IDIS. Se emplearon dos estrategias de búsqueda: mediante términos "Medical Subject Headings" o "MeSH" y una búsqueda libre sin restricciones excepto para trabajos publicados en humanos. La última búsqueda se realizó el 30/07/2005. Inicialmente no fue excluido ningún artículo. En segunda instancia, los casos reportados en los que el diagnóstico de SS asociado a linezolid no estaba claro fueron descartados. En el resto de los artículos, se consideró para su análisis los datos demográficos, factores de comorbilidad, parámetros relacionados con el tratamiento farmacológico, como fármacos concomitantes, tiempo de inicio de los síntomas, y tiempo de resolución del SS.

Para el análisis estadístico de los datos se aplicó el test de Spearman para correlacionar variables cuantitativas no paramétricas y el test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, cuando fue necesario, para el estudio de variables dicotómicas no paramétricas. Se consideraron significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

6.- Evaluar la posible influencia de linezolid en pacientes con función renal alterada previamente a la instauración del tratamiento con este antibiótico.

Se estudiaron retrospectivamente todos los pacientes tratados con linezolid, desde enero de 2002 hasta marzo de 2003. Los datos recogidos correspondientes al estudio incluido en el sexto objetivo fueron los siguientes:

Datos demográficos (nº pacientes, sexo, edad). Ingresos en UCI, estancia hospitalaria, duración del tratamiento con linezolid, creatinina sérica, urea, Clcr al inicio y al 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 experimentada en el Clcr ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), tras el tratamiento con linezolid, en pacientes con afectación renal previa ($\text{Clcr} < 50 \text{ mL}/\text{min}$) a la instauración del tratamiento antibiótico. Para el cálculo del Clcr se aplicó la fórmula de Levey (157).

Se excluyeron los pacientes tratados simultáneamente con antibióticos nefrotóxicos y linezolid. Las causas previas que pudieron originar la insuficiencia renal no fueron evaluadas. De forma rutinaria todas las prescripciones de linezolid se consensuaron entre el médico prescriptor y el Servicio de Farmacia.

Para el tratamiento estadístico de los datos se aplicó el test de la T-student para datos apareados. Se consideraron significativos aquellos valores de $p < 0,05$.

7.- Revisión de las evaluaciones farmacoeconómicas de linezolid frente a teicoplanina en el tratamiento de bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos en España.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE e IDIS. Las palabras clave o términos “MeSH” utilizados fueron: Pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, Gram-positive bacteremia, linezolid, teicoplanin. La última búsqueda se realizó el 31/12/2008. Se excluyeron aquellos estudios que no fueron realizados en nuestro país. No se seleccionaron aquellos trabajos realizados fuera de España para evitar la limitación que supone aplicar datos procedentes de sistemas sanitarios distintos al nuestro. Finalmente, atendiendo a los criterios de inclusión sólo un estudio fue seleccionado para su revisión (158).

En dicho estudio farmacoeconómico, se tomó como referencia un ensayo clínico, comparativo, controlado, aleatorizado, multinacional y multicéntrico que comparó linezolid con teicoplanina en diversas infecciones por microorganismos Gram positivos incluyendo infecciones de herida, bacteriemias, IPTB, endocarditis derecha y neumonía (149,150). Los autores decidieron realizar este estudio, utilizando los datos de bacteriemias, porque sólo en los pacientes con bacteriemias la diferencia entre linezolid y teicoplanina fue estadísticamente significativa. Además, la bacteriemia fue la infección de mayor riesgo para la vida de los pacientes y por lo tanto la más importante para ser evaluada desde el punto de vista farmacoeconómico.

RESULTADOS

1.- Evaluar la idoneidad de prescripción de linezolid en un hospital y si ésta se ajusta a las IAE.

A continuación se detallan los resultados particulares de cada estudio.

1. Los resultados del primer estudio en enfermos tratados con linezolid en UCI quedan recogidos en la Tabla 8a y 8b.

Tabla 8a. Características de los pacientes	
Nº pacientes	24
Hombres	14 (58,3%)
Edad	63,2 años (rango 21-79) (IC 95%: 54,6 – 66,9)
Estancia hospitalaria UCI	56,6 días (rango 11-130) (IC 95%: 43,7 – 69,3)
Cultivos positivos a MGP:	89 (3,71%)
- hemocultivos	28 (31,5%)
- frotis piel	10 (11,2%)
- catéter periférico	10 (11,2%)
- otros	41 (46,1%)
MGP aislados:	
- <i>S. epidermidis</i>	39 (33,6%)
- <i>S. aureus</i>	33 (28,4%)
- <i>S. coagulasa negativo</i>	16 (13,8%)
- Otros	28 (24,1%)

MGP: microorganismos Gram positivos

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

El motivo del tratamiento con linezolid en indicaciones no aprobadas fue: mala evolución del tratamiento con glucopéptidos 4 (44,4 %), insuficiencia renal 2 (22,2 %), insuficiencia renal en pacientes que tomaron previamente glucopéptidos 2 (22,2 %), resistencia a glucopéptidos 1 (11,1 %).

Tabla 8b. Características de los pacientes	
Servicio prescriptor	
- UCI	22 (91,6 %)
- Traumatología	1 (4,2 %)
- Nefrología	1 (4,2 %)
Prescripciones en indicaciones aprobadas en España	15 (62,5 %)
- Neumonía	9 (60,0 %)
- Infección de piel y tejidos blandos	6 (40,0 %)
Prescripción en indicaciones no aprobadas en España	9 (37,5 %)
- Sepsis por MGP de foco desconocido	2 (22,2 %)
- Infección urinaria	2 (22,2 %)
- Osteomielitis	2 (22,2 %)
- Infección abdominal	2 (22,2 %)
- Infección de catéter	1 (11,1 %)
Mortalidad cruda	9 (37,5 %)
- En indicaciones aprobadas en España	5 (33,3 %)
- En indicaciones no aprobadas en España	4 (44,4 %)

MGP: microorganismos Gram positivos

La dosis diaria definida (DDD) / 100 estancias día para este grupo de pacientes correspondientes a vancomicina fue de 24,13, para teicoplanina 9,12 y 0,15 para linezolid. Los pacientes recibieron, previamente a iniciar el tratamiento con linezolid, una media de 4,54 días en tratamiento con vancomicina y 2,20 días con teicoplanina.

La duración del tratamiento con linezolid fue de 14,25 días.

Cabe señalar que no se observaron diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes del grupo de indicaciones aprobadas con respecto al grupo de indicaciones no aprobadas en España ($p = 0,678$). No se registró ningún caso de alergia a los glucopéptidos.

2.- Analizar la incidencia de trombocitopenia en pacientes ingresados tratados con linezolid en una UCI.

Los resultados del estudio de incidencia de trombocitopenia en enfermos tratados con linezolid en UCI quedan recogidos en la Tabla 9.

Tabla 9. Características de los pacientes	
Número de pacientes incluidos	17
Hombres	9 (52,9 %)
Edad (años)	67,4 (IC95%: 60,2-74,5)
Estancia en UCI (días)	36,7 (IC95%: 23,8-49,6)
Duración media del tto con linezolid (días)	16,2 (IC95%: 10,8-21,6)
APACHE II	16,9 (IC95%: 14,9-19,0)
Recuento de plaquetas (cell/ mL): - Al inicio del tto con linezolid - Al final del tto con linezolid	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/ mL)	-56,7 (IC95%: -129,6-16,2)
Factores de riesgo: - Sepsis - Coagulación intravascular diseminada - Número de fármacos concomitantes potencialmente trombocitopénicos	 13 (76,5 %) 0 3,6 fármacos (IC95%: 2,8-4,3)
Pacientes con disminución en el recuento plaquetario (con valores superiores a 150.000 mg/ dL)	12 (70,6 %)
Trombocitopenia	1 (5,9 %)

Apache II: "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II"; tto: tratamiento; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

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

3.- Analizar la incidencia de anemia en pacientes tratados con linezolid en una UCI, así como la evolución de los niveles de Hb sérica durante el tratamiento antibiótico.

Los resultados del estudio de incidencia de anemia en enfermos tratados con linezolid en UCI quedan recogidos en la Tabla 10.

Tabla 10. Características de los pacientes			
	↓ Hb tras tto con linezolid	↑ de Hb tras tto con linezolid	p
Número de pacientes incluidos	34 (55,7%)	27 (44,3%)	
Hombres	21 (56,8%)	16 (43,2%)	
Mujeres	13 (54,2%)	11 (45,8%)	
Edad (años)	69,1 (IC95%:65,3-72,9)	64,2 (IC95%:58,2-70,2)	NS
Estancia en UCI (días)	34,7 (IC95%:25,9-43,5)	54,7 (IC95%:35,4-74,1)	0,045
Duración media del tto con linezolid (días)	14,5 (IC95%:12,1-16,9)	18,9 (IC95%:13,6-24,2)	NS
SAPS II	41,8 (IC95%:35,8-47,8)	46,0 (IC95%:38,3-53,6)	NS
Recuento de hematíes (cell/mcL)			
- Al inicio del tto con linezolid	3,4 (IC95:3,2-3,6)	2,8 (IC95:2,7-3,0)	<0,001
- Al final del tto con linezolid	2,8 (IC95:2,7-3,0)	3,3 (IC95:3,2-3,5)	<0,001
Diferencia entre el recuento de hematíes al inicio-final del tto con linezolid (cell/mcL)	-0,52 (IC95:-0,69-(-0,35))	0,48 (IC95:0,36-0,60)	<0,001
Hemoglobina (mg/ dL):			
- Al inicio del tto con linezolid	9,8 (IC95%:9,4-10,1)	8,6 (IC95%:8,1-9,0)	<0,001
- Al final del tto con linezolid	8,4 (IC95%:8,0-8,7)	10,0 (IC95%:9,6-10,5)	<0,001
Diferencia entre la Hb del inicio-final del tto con linezolid (mg/ dL)	-1,4 (IC95:-1,8-(-1,1))	1,4 (IC95:1,1-1,8)	<0,001

Diferencia entre la albúmina del inicio-final del tto con linezolid (g/dL)	0,01 (IC95:-0,19-0,21)	0,27 (IC95:0,06-0,48)	0,069
Diferencia entre el Clcr del inicio-final del tto con linezolid (mL/min/1,73m²)	11,6 (IC95:0,9-22,3)	12,3 (IC95:-1,4 –26,0)	NS
Factores de riesgo de anemia			
- Sepsis	9 (69,2%) (E&S:25,9)	4 (30,8%) (E&S:16,3)	
- CID biológica	0	0	
- Número de fármacos concomitantes potencialmente anémicos	1,4 (IC95%:1,0-1,8)	1,8 (IC95%:1,3-2,3)	NS
- Glucopéptidos previos a linezolid	10	7	
Pacientes con disminución en el recuento de hematias	26 (42,6 %)	35 (57,4%)	
Pacientes con disminución de Hb	34 (55,7 %)	27 (44,3 %)	

CID: Coagulación Intravascular Diseminada; Clcr: Aclaramiento de creatinina sérica; E&S: Elebute& Stoner Score; tto: tratamiento; Hb: Hemoglobina; NS: No significativo; SAPS II: Severe Acute Physiology Score; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; ↓: disminución; ↑: aumento

Los pacientes que experimentaron un incremento en los niveles de Hb sérica tuvieron un mayor incremento en los valores de albúmina al final del tratamiento con linezolid ($p = 0,012$). Mientras que los pacientes que experimentaron un descenso en los valores de Hb sérica presentaron un menor Clcr inicial-Clcr final ($p = 0,001$). También presentaron mayor número de casos de sepsis (69,2%) y de mayor gravedad (E&S; $p = 0,091$). El resto de variables y factores potencialmente inductores de anemia estudiados no pareció tener influencia sobre la Hb sérica en pacientes de UCI tratados con linezolid. Ningún paciente abandonó el tratamiento con linezolid como consecuencia de la anemia.

4.- Valorar si linezolid produce alteraciones de la estabilidad hemodinámica (TAs, TAd, PVC y FC) en el paciente crítico.

Los resultados del estudio de incidencia de alteración de constantes hemodinámicas en pacientes tratados con linezolid en UCI quedan recogidos en las tabla 11-13.

Tabla 11. Características generales de los pacientes	
Número de pacientes incluidos	12
Hombres	83,3%
Edad (años)	63,7 (IC95%:51,4-75,9)
Estancia en UCI (días)	49,7 (IC95%:26,0-73,4)
Duración media del tto con linezolid (días)	15,8 (IC95%:10,8-20,8)
SAPS II	34,0 (IC95%:26,8-41,2)
Factores de riesgo	
- Sepsis	3 (E&S: 25,3; IC95%:17,4-33,3)
- CID biológica	1
Exitus	58,3%

CID: Coagulación Intravascular Diseminada; E&S: Elebute&Stoner; tto: tratamiento; NS: No significativo; SAPS II: Severe Acute Physiology Score II; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

El 58,3% de los pacientes ingresaron por neumonía intrahospitalaria, el 25% por complicaciones diversas asociadas a procesos neoplásicos y el 16,7% por otras patologías.

Tabla 12. Constantes hemodinámicas de los pacientes	
TAs-iniLZ	132,5 (IC95%:125,3-139,7)
TAs-finLZ	135,7 (IC95%:124,2-147,1)
Dif-TAs	3,2 (IC95%:-6,6-12,9)

TAd-iniLZ	62,9 (IC95%:58,3-67,5)
TAd-finLZ	65,2 (IC95%:59,5-70,8)
Dif-TAd	2,3 (IC95%:-5,1-9,6)
FC-iniLZ	92,2 (IC95%:81,9-102,4)
FC-finLZ	83,8 (IC95%:73,4-94,3)
Dif-FC	-8,3 (IC95%:-22,6-6,0)
PVC-iniLZ	14,6 (IC95%:11,5-17,8)
PVC-finLZ	11,6 (IC95%:8,0-15,1)
Dif_PVC	-3,1 (IC95%:-6,3-0,10)

TAs-iniLZ: tensión arterial sistólica al inicio del tratamiento con linezolid; TAs-finLZ: tensión arterial sistólica al final del tratamiento con linezolid; Dif-TAs: diferencia entre la tensión arterial sistólica al inicio y final del tratamiento con linezolid; TAd-iniLZ: tensión arterial diastólica al inicio del tratamiento con linezolid; TAd-finLZ: tensión arterial diastólica al final del tratamiento con linezolid; Dif-TAd: diferencia entre la tensión arterial diastólica al inicio y final del tratamiento con linezolid; FC-iniLZ: frecuencia cardiaca al inicio del tratamiento con linezolid; FC-finLZ: frecuencia cardiaca al final del tratamiento con linezolid; Dif-FC: diferencia entre la frecuencia cardiaca al inicio y final del tratamiento con linezolid; PVC-iniLZ: presión venosa central al inicio del tratamiento con linezolid; PVC-finLZ: presión venosa central al final del tratamiento con linezolid; Dif_PVC: diferencia entre la presión venosa central al inicio y final del tratamiento con linezolid

Tabla 13. Constantes hemodinámicas de los pacientes

DIF-TAs	Aumenta	Disminuye	p
<i>SAPSII-iniLZ</i>	42,8 (IC95%:27,1-58,4)	27,7 (IC95%:19,6-35,9)	0,030
<i>DIF-PVC</i>	0,50 (IC95%:-3,3-4,3)	-5,1 (IC95%:-9,3- (-1,0))	0,042
DIF-FC	Aumenta	Disminuye	p
<i>Tot-d-F</i>	4,3 (IC95%:2,1-6,4)	1,7 (IC95%:0,2-3,1)	0,085
DIF-PVC	Aumenta	Disminuye	p
<i>d-UCI</i>	91,7 (IC95%:-15,2-198,5)	34,6 (IC95%:9,4-59,8)	0,067
<i>TAdm</i>	55,3 (IC95%:51,4-59,2)	65,8 (IC95%:61,0-70,6)	0,017
<i>FCm</i>	72,4 (IC95%:46,0-98,7)	96,6 (IC95%:82,4-110,8)	0,033

DIF-FC: diferencia entre la frecuencia cardiaca al inicio y final del tratamiento con linezolid; DIF-TAs: diferencia entre la tensión arterial sistólica al inicio y final del tratamiento con linezolid; DIF-PVC: diferencia entre la presión venosa central al inicio y final del tratamiento con linezolid; d-UCI: días de estancia en UCI; FCm: frecuencia cardiaca media durante el tratamiento con linezolid; TAdm: tensión arterial diastólica durante el tratamiento con linezolid; SAPSII-iniLZ: Severe Acute Physiology Score II al inicio del tratamiento con linezolid; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

En cuanto al resto de variables analizadas no se observaron diferencias significativas.

5.- Estudiar el riesgo de producir SS en pacientes en tratamiento con antidepresivos.

Inicialmente, se encontraron 11 referencias más un artículo adicional en prensa. Dos referencias fueron descartadas. En el primero de los casos, los autores no relacionaron

la manifestación del SS con linezolid (159) y en el segundo caso, los autores consideraron que los síntomas que manifestó el paciente no cumplían con el criterio diagnóstico de SS (160). El resto de los artículos seleccionados incluyeron 12 casos de linezolid asociado al SS (57,87,88,162-168). La edad media de los pacientes fue 52,8 años (IC95%: 37,2-68,5, rango: 4-85). Los pacientes estudiados y las características de los fármacos implicados en el síndrome se detallan en la Tabla 14.

Tabla 14. Características de los casos de síndrome serotoninérgico asociados a linezolid

Edad (años) / Sexo	Infección	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, dosis (semivida) (15)	Otros fármacos serotoninérgicos, dosis (semivida) (15)	Inicio síntomas tras adm. linezolid	Tiempo resolución
45/H(57)	Piel y tejidos blandos	Sertralina, 200 mg /día (23 h)	Trazodona 50 mg /día (6 h)	10 días	2 días
56/M(162)	Piel y tejidos blandos	Paroxetina, NC (17 h)	--	1 día	2 días
81/H(163)	Osteomielitis	Citalopram, 40 mg /día (33 h)	--	21 días	NC Murió
56/M(164)	Pulmonar	Citalopram, 20 mg /día (33 h)	--	13 días	9 días Murió
36/H(164)	Pulmonar	Sertralina, 50 mg /día (23 h)	--	5 días	1 día
85/H(165)	Protésis	Venlafaxina, 150 mg /día (5 h)	--	20 días	2 días
4/M(166)	NC	Fluoxetina, 5 mg /día (NC en niños)	Fentanilo 200 mcg /día (3,7 h)	2 días	2 días
85/M(167)	Osteomielitis	Citalopram, NC (33 h)	--	NC	3 días
38/M(87)	Pulmonar	Venlafaxina, 300 mg /día (5 h)	--	8 días	1 ½ días
37/H(87)	Piel y tejidos blandos	Citalopram, 40 mg /día (33 h)	--	3 días	5 días
39/M(168)	Pulmonar	Fluoxetina, NC (53 h)	--	½ día	2 días
72/M(88)	Colecisto-pancreatitis litiasica	Paroxetina, 20 mg /día (17 h)	Amitriptilina 10 mg /día (21 h)	21 días	2 días

NC: no conocido

Linezolid fue prescrito para el tratamiento de IPTB en 5 pacientes (42%), infección pulmonar en 4 pacientes (33%), osteomielitis en 2 pacientes (17%) e infección de prótesis en un paciente (8%). Las infecciones fueron debidas a SARM (6 aislamientos), ERV (3 aislamientos), SASM (2 aislamientos), SEMR (1 aislamiento) y en un caso no se reportó el microorganismo aislado. En tres casos (25%), la prescripción de linezolid no se ajustó a las indicaciones aprobadas como en el caso osteomielitis e infección de

protesis. Los pacientes recibieron linezolid principalmente por vía intravenosa, sin embargo tres pacientes (25%) recibieron el fármaco por vía oral. Como principal alteración psiquiátrica, los pacientes presentaron depresión, pero dos pacientes también presentaron trastornos bipolares (17%), un paciente esquizofrenia (8%) y un paciente temblor esencial (8%). Los pacientes también presentaron comorbilidad asociada, principalmente diabetes mellitus, hipertensión arterial, leucemia y ventilación mecánica. El número medio de factores de comorbilidad fue 2,0 (IC95%: 1,0-3,0, rango: 0-3). Todos los pacientes recibieron ISRS antes del inicio de la terapia con linezolid. Diez pacientes (83%) continuaron recibiendo un ISRS durante el tratamiento con linezolid. Dos pacientes (17%) suspendieron el tratamiento con ISRS antes del inicio de linezolid, uno de los cuales recibió la última dosis de ISRS tres días antes de iniciar el tratamiento con linezolid (162) y otro paciente, 18 días antes (168). En cinco casos (42%), los pacientes habían sido tratados con ISRS durante un largo periodo de tiempo, de 11 días hasta un año, antes de iniciar el tratamiento con linezolid. Cuatro pacientes (33%) tomaron de uno a tres fármacos con actividad serotoninérgica concomitantemente a linezolid. El inicio de los síntomas del SS fue de 9,5 días tras la prescripción de linezolid (IC95%: 4,0-15,0, rango: 0,5-21) y no fue correlacionado con el número de enfermedades concomitantes o agentes serotoninérgicos, pero si fue directamente correlacionado con la edad (Rho de Spearman = 0,671, p = 0,024). Cuando no se consideró al paciente pediátrico, la correlación permaneció prácticamente sin cambios (Rho de Spearman = 0,689, p = 0,028). Tras el inicio de los síntomas del SS, tres pacientes (25%) suspendieron el tratamiento con linezolid, cuatro pacientes (33%) pararon el tratamiento con linezolid y el ISRS, tres pacientes (25%) pararon el tratamiento con el ISRS, un paciente (8%) redujo la dosis de ISRS, y en un caso (8%) no se comunicó que fármaco fue retirado (164). Los síntomas se resolvieron

en 2,9 días (IC95%: 1,3-4,4, rango: 1-9). El tiempo de resolución no fue correlacionado con ninguna variable. Sin embargo, se observó una tendencia entre el tiempo de resolución y la semivida de los ISRS implicados (Rho de Spearman = 0,555, $p = 0,096$), independientemente si el fármaco fue retirado o no. Cuando se consideraron los fármacos implicados por separado, citalopram fue asociado a un retraso en la resolución de los síntomas, más de dos días, del SS (Test exacto de Fisher, $p = 0,018$). Tres pacientes (25%) recibieron ciproheptadina como tratamiento del síndrome. Ciproheptadina no fue asociada a una más temprana resolución del síndrome (Test exacto de Fisher, $p = 0,402$). El sexo no influyó en ninguna variable. Dos pacientes murieron, sin embargo los autores no relacionaron directamente las muertes con el SS (163,164).

6.- Evaluar la posible influencia de linezolid en pacientes con función renal alterada previamente a la instauración del tratamiento con este antibiótico.

Los resultados del estudio sobre toxicidad renal en enfermos tratados con linezolid en UCI quedan recogidos en las Tablas 15,16.

La urea (mg/ dL) media de los pacientes al inicio y final del tratamiento se ha expresado mediante el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN).

Tabla 15. Características de los pacientes	
Número de pacientes incluidos	13
Hombres	9 (69,2 %)
Edad (años)	61,5 (IC95%: 54,4-68,7)
Estancia hospitalaria media (días)	48,2 (IC95%: 32,3-64,0)
Ingreso en UCI	11 (84,6 %)
Duración tratamiento linezolid (días)	13,2 (IC95%: 9,7-16,7)
Mortalidad cruda	3 (23,1 %)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Tabla 16. Características de los pacientes			
	Al inicio del tratamiento con linezolid	Al final del tratamiento con linezolid	p
Creatinina (mg/ dL)	2,95 (IC95%: 2,1 – 3,9)	2,46 (IC95%: 1,4 – 3,5)	-
BUN (mg/ dL)	119,08 (IC95%: 95,0 – 143,1)	102,85 (IC95%: 67,5 – 138,2)	-
Clcr (mL/ min/ 1,73m²)	21,83 (IC95%: 13,7- 30,0)	32,09 (IC95%: 20,1 – 44,1)	p = 0,024

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; Clcr: aclaramiento de creatinina

La diferencia de Clcr (mL/ min/ 1,73m²) del inicio y al 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.

7.- Revisión de las evaluaciones farmacoeconómicas de linezolid frente a teicoplanina en el tratamiento de bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos en España.

El periodo de estudio fue de un año. Se incluyeron un total de 430 pacientes hospitalizados mayores de 12 años y con un peso mayor de 40 Kg y fueron asignados a dos grupos de tratamiento, 215 a cada grupo. Los resultados del ITT de este estudio demostraron que el éxito terapéutico en el grupo de linezolid fue superior al grupo de teicoplanina en todas las infecciones (95,5% frente a 87,6%, diferencia del 7,9%, p = 0,005) y especialmente en aquellas que cursaban con bacteriemia (26 y 30 pacientes, respectivamente, curación clínica 88,5 % frente a 56,7 %, diferencia del 31,8%, p = 0,009).

Eficacia y tolerabilidad

Los datos fueron obtenidos de los resultados del ensayo clínico citado anteriormente (149,150). La seguridad y tolerabilidad fueron similares en ambos grupos de tratamiento (ratio de efectos adversos: 56,3% frente a 51,2%). Por ello, los costes asociados al manejo de los efectos adversos no fueron incluidos en el análisis del caso base. Sin embargo, dado que el grupo de linezolid tuvo una mayor incidencia de efectos adversos relacionados con la medicación (30% frente a 17%, $p = 0,002$), esto será incluido dentro de los probables costes asociados al manejo de esos efectos adversos en el análisis de sensibilidad. La interrupción del tratamiento por efectos adversos fue del 4,7% en el grupo de linezolid y 3,7% en el grupo de teicoplanina. En el estudio de referencia no se describieron datos específicos sobre efectos adversos en pacientes con bacteriemias. Por ello, los autores del estudio asumieron que la proporción de efectos adversos en pacientes con bacteriemia fue similar al del total de la población del ensayo clínico de referencia.

Consumo de recursos

Los datos (Tabla 17) fueron obtenidos a partir del ensayo clínico mencionado anteriormente (149,150) y del consenso entre los autores para el seguimiento analítico de los pacientes tratados con ambos antibióticos.

Para la administración parenteral de ambos antibióticos, los autores del estudio asumieron que cada vez se empleó un sistema para inyección intravenosa, y una enfermera consumió cinco minutos de su tiempo. Además, en el caso de teicoplanina, dado que su presentación comercial es un liofilizado precisa reconstitución previa a su administración, por lo que se asumió que una enfermera empleó dos minutos de tiempo en esta preparación.

Los autores asumieron que los pacientes tratados con teicoplanina necesitaron dos hemogramas y dos pruebas de función renal (creatinina) para monitorizar los efectos adversos durante el tratamiento antibiótico.

Los pacientes que no respondieron al antibiótico utilizado inicialmente, recibieron un antibiótico de rescate al final del primer ciclo de tratamiento (12 días). Los autores asumieron que los pacientes no respondedores a teicoplanina y quinupristina/dalfopristina o que tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos, fueron tratados con linezolid i.v (600 mg/ 12horas), mientras que los que no respondieron frente a linezolid o que tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos fueron tratados con quinupristina/ dalfopristina i.v (500 mg/ 8horas), permaneciendo en ambos casos 16 días adicionales ingresados en plantas de hospitalización, sin que tuvieran que pasar ningún día en la UCI. Los autores asumieron que quinupristina/dalfopristina fue administrada diluida en 250 mL de glucosa 5% y este antibiótico precisó de la realización de dos determinaciones hematológicas adicionales (CPK y bilirrubina) para monitorizar los efectos adversos.

Costes

En la Tabla 18 se enumeran los diferentes costes de los medicamentos, procedimientos analíticos, así como la fuente de los mismos. En el caso de teicoplanina, la dosis empleada fue de 400 mg/ 12 horas por vía intravenosa durante todo el tratamiento (un total de 12 dosis de 400 mg), lo que resultó en una dosis media de teicoplanina que osciló entre 6,2-6,5 mg/ Kg/ día. La dosis de linezolid fue de 600 mg/ 12 horas por vía intravenosa durante 7 días y de 600 mg/ 12 horas por vía oral durante los 5 días restantes (un total de 14 dosis intravenosas de 600 mg y 10 dosis orales de 600 mg).

Análisis farmacoeconómico

Se aplicó un análisis de coste-efectividad elaborado a través de un modelo farmacoeconómico, habiéndose definido cada unidad de efectividad como “cada paciente curado con éxito de las infecciones que cursaron con bacteriemia”. Para su realización se ha empleado el programa informático Pharma-Decision (versión Hospital 1,1. Pharmacia Spain S.A. Barcelona. 2001) que permite efectuar modelos farmacoeconómicos interactivos.

Para el análisis de los datos, se calculó el cociente coste/ efectividad medio de cada alternativa en estudio, lo que permite conocer qué opción terapéutica es la más eficiente, o sea, cuál presenta mejores resultados clínicos con menores costes asociados.

La perspectiva elegida para este análisis fue el Sistema Nacional de Salud . El horizonte temporal del estudio fue de 28 días, duración del tratamiento inicial de las infecciones que cursaron con bacteriemia según los datos del ensayo clínico en el que está basado (149,150). Solamente se tuvieron en cuenta los costes directos médicos, sin haber incluido en el análisis los costes directos no-médicos, ni los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad por bajas laborales.

Este estudio farmacoeconómico se basó en la estimación de costes y efectividad de ambos antibióticos obtenidos de los resultados de un ensayo clínico (150). Para ello, se efectuó un análisis de sensibilidad con los parámetros con una mayor influencia en el coste total y porcentaje de éxito terapéutico, asumiendo los valores extremos del intervalo de confianza de 95% del ensayo de referencia (149,150).

Tabla 17- Consumo de recursos derivado del empleo de linezolid y teicoplanina

	<i>Linezolid</i>	<i>Teicoplanina</i>
Días de hospitalización	12	12
Duración administración intravenosa (días)	7	12
Administración oral (días)	5	---
Analíticas (*)	2	4

(*) Con linezolid se necesita efectuar 2 hemogramas y con teicoplanina 2 hemogramas y 2 analíticas de función renal

Tabla 18- Costes de los diferentes fármacos, analíticas y otros procedimientos junto a la fuente de los datos

<i>Fármaco</i>	<i>Coste</i>	<i>Fuente</i>
Linezolid	127,0 € día	BOT
Teicoplanina	38,73 € día	Idem
Quinupristina/ dalfopristina	136,24 € día	Idem
Glucosa 5% 250 mL	2,37 € día	Idem
Estancia hospitalaria	249,26 € día	BS
Hemograma	3,80 € test	Idem
Prueba función renal (creatinina)	2,38 € test	Idem
CPK	10,20 € test	Idem
Bilirrubina	2,45 € test	Idem
Sistema administración intravenoso	0,60 €	Idem
Jeringa + aguja	0,40 €	Idem
Hora enfermera	15,15 €/hora	Idem

BOT: Base de datos del Medicamento y Parafarmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2002. BS: Base de datos de costes socio-sanitarios Soikos, 2002

En la Tabla 19, se presentan los costes (€) derivados de emplear linezolid o teicoplanina en el tratamiento de las infecciones que cursaron con bacteriemia causada

por microorganismos Gram positivos. El coste incremental derivado del uso de teicoplanina frente a linezolid fue de 770,39 € paciente.

En la Tabla 20, se detalla el cociente coste/ efectividad medio de cada alternativa en estudio, observándose que la opción linezolid presentó un cociente más bajo, siendo por lo tanto la opción dominante frente a teicoplanina.

Los parámetros que más influyeron en el coste/ efectividad de linezolid fueron el coste de hospitalización (53,8% del total), el coste de adquisición de los fármacos (27,4%) y el coste de los fracasos terapéuticos (12,9%). En la Tabla 21 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad efectuado una vez que se modificó el valor de estos parámetros, a excepción del coste de adquisición de los fármacos estudiados. En concreto, se modificó el coste de cada día de hospitalización (226,42 ó 272,10 € día) (rango de valores en la base de datos de costes), los antibióticos de rescate (vancomicina o quinupristina/ dalfopristina en todos los casos), el número de días de ingreso hospitalario en el tratamiento de los fallos terapéuticos (10 ó 22 días) y la diferencia de éxito terapéutico de linezolid frente a teicoplanina (53,4% ó 10,2%). Además, el coste del tratamiento de los efectos adversos relacionados con los medicamentos se incorporó al análisis de sensibilidad. Los autores asumieron, siendo conservadores en el análisis farmacoeconómico, que el coste en el grupo de linezolid fue de 453 € y el coste del grupo de teicoplanina de 258 € (cada paciente con efectos adversos relacionados con la medicación tuvo un coste aproximado de 1500 € incluyendo medicamentos, procedimientos analíticos especiales y días adicionales de estancia hospitalaria) en el análisis de sensibilidad. El cociente coste/ efectividad medio de linezolid fue más bajo que el de teicoplanina en todos los casos, siendo la

opción dominante, incluso asumiendo el valor mas elevado de éxito terapéutico para teicoplanina.

Tabla 19 - Coste por paciente (€), asociado al tratamiento con ambas alternativas, de las bacteriemias causadas por microorganismos Gram positivos

<i>Procesos</i>	<i>Linezolid</i>	<i>Teicoplanina</i>
Adquisición antibiótico	1524,0 €	467,77 €
Estancia hospitalaria	2991,12 €	2991,12 €
Administración intravenosa	24,88 €	26,13 €
Analíticas	7,60 €	12,36 €
Fracaso terapéutico	719,49 €	2610,02 €
Interrupción del tratamiento por efectos adversos	292,87 €	223,03 €
Total/ paciente	5557,04 €	6.327,43 €
Coste incremental frente a linezolid -----		770,39 €

Tabla 20 - Coste, efectividad y cociente coste/efectividad medio de linezolid y teicoplanina en el tratamiento de la bacteriemia causadas por Gram positivos

	<i>Linezolid</i>	<i>Teicoplanina</i>
Coste	5557,04 €	6327,43 €
Efectividad	88,5 %	56,7 %
Coste-efectividad	6279,1 €	11159,5 €
IC95%	5960,2-6510,4 €	10865,2-12647,3 €
Coste-efectividad incremental (CEI)	Opción dominante	

Tabla 21- Análisis de sensibilidad, tras la modificación de las variables con mayor incertidumbre y/o capacidad de influencia en los resultados

	Ratio coste-efectividad	
	<i>Linezolid</i>	<i>Teicoplanina</i>
Coste de cada día de ingreso hospitalario: 216,42 €	5902,3	10373,2
Coste de cada día de ingreso hospitalario: 271,10 €	6655,5	11945,8
Uso de vancomicina como antibiótico de 2ª línea	6046,1	9945,3
Uso de quinupristina/ dalfopristina como antibiótico de 2ª línea	6279,1	11314,8
Tratamiento de fallo terapéutico requiere 10 días de hospitalización extra	5976,7	9435,4
Tratamiento de fallo terapéutico requiere 22 días de hospitalización extra	6581,5	12883,5
Diferencia en el éxito terapéutico: 10,2%	8018,0	8409,5
Diferencia en el éxito terapéutico: 53,4%	4918,5	15203,6
Efectos adversos relacionados con la medicación están incluidos	6790,9	11614,5

DISCUSIÓN

1.- Evaluar la idoneidad de prescripción de linezolid en un hospital y si ésta se ajusta a las IAE.

En nuestro estudio, el perfil del paciente tratado con linezolid (14,25 días) coincide con el de un hombre de unos 65 años, ingresado en UCI, con una estancia hospitalaria prolongada y una elevada mortalidad. Sin embargo, un 37,5 % de las prescripciones de linezolid fueron en indicaciones no aprobadas en España (INAE). La mitad de éstas se realizaron en infecciones por microorganismos Gram positivos sensibles a glucopéptidos que no evolucionaron satisfactoriamente con estos antibióticos.

En el estudio de Birmingham et al. (169), que analizó las prescripciones de este antibiótico en indicaciones no aprobadas por la FDA en USA, de las 828 infecciones tratadas, un 10,7 % fueron osteomielitis, frente a un 22,2% en nuestro estudio, y un 4,8 % endocarditis. Un 67,8 % de los casos recibieron 14,0 días de tratamiento antibiótico, similar a nuestro estudio, y un 1,2% de los microorganismos tratados con linezolid desarrollaron resistencias, todas frente ERV en infecciones de difícil acceso para el antibiótico (abscesos, material extraño no extraído), mientras que en nuestro estudio no observamos resistencias.

Pese a ello, teniendo en cuenta tanto la buena actividad *in vivo* e *in vitro* de linezolid, así como el bajo número de resistencias descritas hasta el momento, parece aconsejable seguir utilizándolo como alternativa a otros fármacos en el tratamiento de infecciones graves causadas por microorganismos Gram positivos resistentes a glucopéptidos (12).

Pese a la baja incidencia de insuficiencia renal (<1%) con la que se relaciona a linezolid (2,63,169), su prescripción en insuficiencia renal tras tratamiento previo con glucopéptidos o tras resistencia a éstos fue muy baja en nuestro estudio.

2.- Analizar la incidencia de trombocitopenia en pacientes ingresados tratados con linezolid en una UCI.

En nuestro estudio el 70,6 % de los pacientes experimentaron una disminución del número de plaquetas, si bien la diferencia entre el recuento de plaquetas al inicio y final del tratamiento con linezolid no fue estadísticamente significativa. A pesar que se desconoce el mecanismo por el que se produce la trombocitopenia, se sospecha de una supresión reversible de la médula ósea (169).

En estudios en fase III, linezolid se ha asociado a mielosupresión moderada, que incluye leucopenia, pancitopenia, anemia y trombocitopenia (39,63,64,75,77-80). La incidencia observada de trombocitopenia reversible a la supresión del antibiótico es del 2,4 % (rango 0,3-10 %), asociándola a una duración del tratamiento superior a 2 semanas (39,61,63,64,75,78).

Como se observa en el estudio realizado, la incidencia de trombocitopenia del 5,6 % coincide con la descrita en la bibliografía. Recientemente, ha sido descrito algún caso en el que aumentó la sideremia y saturación del hierro seguidos de una disminución en el recuento de eritrocitos y vacuolización de eritroblastos en pacientes que tomaban linezolid (170). Por tanto, ya que linezolid puede administrarse durante periodos prolongados de tiempo y a pacientes ambulatorios, deberían considerarse estos resultados para realizar un seguimiento de la sideremia y eritrocitos y suspender el tratamiento si fuese necesario (22). Otras causas potencialmente responsables de

originar trombocitopenia en pacientes tratados con linezolid no han sido evaluadas en profundidad en nuestro estudio.

En función de la ligera recuperación de plaquetas observada en nuestros pacientes, nuevos estudios más profundos deberían realizarse para verificar esta posibilidad.

3.- Analizar la incidencia de anemia en pacientes tratados con linezolid en una UCI, así como la evolución de los niveles de Hb sérica durante el tratamiento antibiótico.

En este estudio, el 55,7 % de los pacientes experimentaron un descenso de Hb sérica tras el tratamiento con linezolid. En este grupo de pacientes la diferencia en el recuento de hematíes al inicio-final del tratamiento antibiótico fue de -0,52 (IC95:-0,69-(-0,35)). El incremento en los valores séricos de Hb sérica tras el tratamiento con linezolid se asoció a un aumento significativo de la estancia en UCI. En el trabajo de Kuter y Tillotson (75), se describe que muchos de los pacientes tratados con linezolid tras su comercialización y que desarrollaron mielosupresión estaban en riesgo, por presentar citopenias o tener deprimida la actividad de la médula ósea. En estudios en fase III, linezolid se ha asociado a mielosupresión moderada-grave, que incluye anemia reversible a la supresión del antibiótico, asociándola a una duración de tratamiento ≥ 2 semanas (5,75). Este efecto adverso rara vez ocurre durante los primeros 14 días de tratamiento con linezolid. En el estudio realizado, pese a que todos los pacientes estaban anémicos al inicio del tratamiento con linezolid, una duración del tratamiento con linezolid > 14 días no se relacionó con un empeoramiento del estado anémico. La mayoría de estudios refieren una recuperación de los niveles hematológicos tras la supresión del tratamiento con linezolid. Pero, en nuestro estudio ningún paciente recuperó sus cifras de hematíes $> 4 \cdot 10^6$ cells/ mL ni niveles de Hb sérica > 13 mg/ dL durante su estancia en UCI, tras la supresión del tratamiento. Este hecho podría

explicarse por las características fisiopatológicas tan especiales que presentan los pacientes críticos. Los pacientes cuya Hb sérica descendió (55%) presentaron una función renal más comprometida al inicio del tratamiento antibiótico, mayor número de eventos sépticos y de mayor gravedad. La recuperación de los valores de albúmina sérica fue más acentuada en los pacientes que experimentaron un incremento de Hb sérica. Estos datos coinciden con lo publicado en la literatura, donde la corrección de la anemia se asocia a una mejoría del estado clínico de los pacientes (171). En el estudio realizado, ningún paciente abandonó el tratamiento como consecuencia de la anemia. Sin embargo, Senneville E. et al (81) observaron que la anemia fue responsable de un tercio de las suspensiones del tratamiento con linezolid en pacientes tratados de osteomielitis crónica durante más de 4 semanas.

4.- Valorar si linezolid produce alteraciones de la estabilidad hemodinámica (TAs, TAd, PVC y FC) en el paciente crítico.

En este estudio, no se observó que linezolid alterara las constantes hemodinámicas (PAs, PAd, PVC, FC) en pacientes críticos. Estos resultados son difícilmente comparables ya que, hasta el momento, no se han publicado en la literatura otros trabajos que hayan incluido este objetivo. Sin embargo, en estudios en fase III se ha descrito una incidencia de hipertensión en pacientes tratados con linezolid del 0,3%. La mayoría de los pacientes tomaban algún fármaco que interaccionaba con la MAO (7,70). Cantarini MV et al (172), en su estudio, observó que el incremento medio de PAs de los pacientes tratados con linezolid fue mayor que en los tratados con placebo. También observó que tanto linezolid como moclobemida tenían similar efecto sobre la PAs en respuesta a la administración de tiramina i.v. Pese a que en el estudio realizado, no se observó alteración significativa en las constantes hemodinámicas, la PVC al

inicio del tratamiento con linezolid con respecto al final fue ligeramente distinta ($p = 0,054$). Los pacientes cuya DIF-PVC aumentó presentaron una mayor estancia en UCI ($p = 0,067$). Se observó una mayor gravedad en los pacientes que experimentaron un incremento en la DIF-PAs ($p = 0,030$). Así mismo, se observó un mayor número de días de tratamiento con fármacos vasopresores en los pacientes que experimentaron un incremento en la DIF-FC ($p = 0,085$). La realización de un estudio de este tipo no está exenta de dificultades, y aún más en este tipo de pacientes, expuestos a un gran número de factores que pueden alterar sus constantes hemodinámicas: fármacos, sueroterapia, patología ...

5.- Estudiar el riesgo de producir SS en pacientes en tratamiento con antidepresivos.

El SS parece ser inducido por la activación, principalmente, de los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina, además de otros subtipos de receptores como los 5-HT_{1A} en combinación con un incremento de los niveles de norepinefrina en sistema nervioso central. La estimulación o modificación de esos receptores en la parte media y dorsal del núcleo rafénico del tronco cerebral y médula espinal juega un importante papel en la patofisiología del síndrome. Altas dosis de ISRS o una combinación de agentes serotoninérgicos podría inducir el SS. Muchos casos se resuelven rápidamente tras suspender uno de los fármacos implicados, pero en algunos pacientes esta recuperación puede llevar más tiempo.

El SS no se ha descrito en los ensayos clínicos de linezolid. Pero varios trabajos postcomercialización han asociado el tratamiento con linezolid al desarrollo del SS (87,88).

La mortalidad observada en pacientes en tratamiento con ISRS que desarrollan toxicidad significativa fue del 1,27% (173). En relación a linezolid, no se pudo correlacionar el inicio del SS con ninguno de los parámetros estudiados excepto con la edad. Los pacientes de edad más avanzada desarrollaron el SS más tardíamente que los más jóvenes. Estos resultados concuerdan con los cambios en la actividad serotoninérgica que ocurren fisiológicamente con la edad. El número de receptores 5-HT_{2A} de la serotonina en el cerebro humano disminuye con la edad, un 18% por década, dando lugar a un descenso en la actividad serotoninérgica (174). Además, también se ha descrito un descenso en la síntesis de neurotransmisores, especialmente serotonina, catecolaminas y opioides, y sensibilidad de los receptores postsinápticos (175). Ambos mecanismos hacen necesario más tiempo para la estimulación de la transmisión serotoninérgica en pacientes mayores. Varios pacientes recibieron ISRS durante un tiempo prolongado antes de la prescripción de linezolid. Esto podría incrementar el riesgo de desarrollar un SS por un incremento basal en la actividad serotoninérgica. Es bien conocida la interacción de los IMAO y los ISRS. Un periodo de lavado anterior a la introducción del nuevo fármaco es generalmente recomendado cuando ambos grupos farmacológicos se alternan. Sin embargo, este periodo de lavado no ha sido estrictamente establecido y varias recomendaciones diferentes se han realizado cuando linezolid ha estado implicado en el desarrollo del síndrome (87,163,164,167,168). No siempre es posible esperar un tiempo prolongado ante una infección o pronóstico para suspender el posible fármaco responsable de la interacción, como se recomienda en algunos casos (164,168). En esos casos, otras alternativas podrían ser contempladas como una reducción de la dosis de los ISRS. En un caso, las dosis de los ISRS fue reducida empíricamente a la mitad con la consiguiente resolución del SS (87). A los pacientes incluidos en nuestro estudio, a los que en varios

casos se les prescribió linezolid en INAE y en especial a los que recibieron concomitantemente linezolid e ISRS o fármacos con actividad serotoninérgica, se les debería haber realizado un seguimiento especial, así como utilizar en la medida de lo posible antibióticos alternativos. Se observó que cuando citalopram está implicado en el desarrollo del SS la resolución del mismo se retrasa. Los ISRS con una semivida prolongada, como citalopram, prolongarían su efecto serotoninérgico a pesar de la suspensión para prevenir una rápida resolución del SS. En los casos estudiados, la semivida de los ISRS presentan una correlación con el tiempo de resolución.

6.- Evaluar la posible influencia de linezolid en pacientes con función renal alterada previamente a la instauración del tratamiento con este antibiótico.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio tras 13,2 días de tratamiento con linezolid presentaron una disminución del Clcr estadísticamente significativa ($p = 0,024$). Sin embargo, este hecho no pudo ser atribuido directamente al uso de linezolid. En estudios publicados recientemente, este antibiótico no parece requerir ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hemodiálisis (46). Se ha observado que los pacientes con insuficiencia renal avanzada y tratados con linezolid presentan un mayor riesgo de trombocitopenia. Pese a que este hecho puede estar relacionado con un incremento en los niveles séricos de los metabolitos de linezolid, ello no ha sido suficientemente demostrado (46).

El bajo número de pacientes incluidos en este estudio es un factor limitante a la hora de establecer las conclusiones de los resultados. Se precisan estudios que incluyan un número mayor de pacientes que confirmen el posible papel protector de linezolid en la función renal de los pacientes tratados con este antibiótico.

7.- Revisión de las evaluaciones farmacoeconómicas de linezolid frente a teicoplanina en el tratamiento de bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos en España

En este estudio, linezolid se posiciona como una alternativa más coste-efectiva que teicoplanina en el tratamiento de bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos. El coste incremental derivado del uso de teicoplanina frente a linezolid en el tratamiento de este tipo de infecciones fue de 500,7 € paciente. En la actualidad, el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos Gram positivos multirresistentes o infecciones que evolucionan desfavorablemente con los antibióticos convencionales o las producidas por Gram positivos multirresistentes ha generado la necesidad de recurrir a nuevas alternativas terapéuticas. Actualmente, en España están disponibles linezolid y quinupristina/ dalfopristina, ambos antibióticos presentan en general una buena actividad frente a estos microorganismos, pero quinupristina/ dalfopristina es prácticamente inactiva frente a *Enterococcus faecalis*, además de tenerse que administrar mayoritariamente por vía central (176). Ello hace que linezolid se plantee inicialmente como una buena alternativa en estas situaciones, pero como ocurre con casi todos los nuevos fármacos, su precio es más elevado que el de los tratamientos convencionales. La limitación de los recursos sanitarios existentes en la actualidad hace necesario la realización de estudios farmacoeconómicos que no contemplen únicamente el coste de adquisición del medicamento. Ello llevará a emplear siempre aquellas alternativas terapéuticas que demuestren ser más coste-efectivas.

Linezolid, en varios estudios, ha demostrado ser la alternativa más coste-efectiva en estudios farmacoeconómicos en los que se comparó frente a vancomicina

(153,177). Ya que este antibiótico es ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones por microorganismos Gram positivos (143), los autores se plantearon la posibilidad de realizar un estudio para evaluar si linezolid es también una opción más coste-efectiva que teicoplanina en el tratamiento de las bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos. Se evaluó únicamente el cociente coste/ efectividad, donde se encontraron las diferencias entre los antibióticos comparados en el estudio de base. Sin embargo, los resultados obtenidos del análisis farmacoeconómico no contemplaron el resto de indicaciones, en las que ambos antibióticos tuvieron el mismo éxito terapéutico, por lo que no se podrían extrapolar dichos resultados a otras indicaciones.

Una de las limitaciones de los estudios farmacoeconómicos es no relacionar los resultados y costes con el riesgo basal en la población tratada (178). En muchos casos tampoco se estratifican los pacientes por medio de indicadores de gravedad como SAPS, “Mortality Prediction Model” (MPM) o APACHE. Esta limitación presente en nuestro estudio no invalida, sin embargo, los resultados del análisis farmacoeconómico. En el estudio de referencia (149,150) no se reportó ninguna muerte en los grupos de tratamiento lo que indicaría un cierto grado de similitud en la gravedad de los pacientes y por otra parte la diferencia en coste/ efectividad entre ambas opciones es lo suficientemente amplia para mantenerse en escenarios donde la gravedad de los pacientes fuera relativamente distinta entre los grupos de tratamiento.

Linezolid se ha propuesto como tratamiento de elección en las siguientes indicaciones (179):

- a) Infecciones por microorganismos Gram positivos con resistencia disminuida a los glucopéptidos.

- b) Pacientes con grave deterioro de la función renal o cuando la administración de glucopéptidos no es posible.
- c) Intolerancia o fallo en tratamiento con glucopéptidos.
- d) Infecciones por microorganismos Gram positivos multirresistentes que puedan tratarse ambulatoriamente.
- e) En terapia secuencial de glucopéptido intravenoso a rifampicina/ cotrimoxazol oral cuando esta última no sea factible.

En España, dada la baja incidencia de resistencias a glucopéptidos de microorganismos Gram positivos (180), no parecería justificable la prescripción “rutinaria” de oxazolidinonas. Sin embargo, no siempre la sensibilidad *in vitro* a los antibióticos convencionales (cloxacilina o glucopéptidos) se traduce en una buena evolución de la infección *in vivo*. Se ha descrito tolerancia a estos antibióticos por parte de estafilococos y enterococos (147). Esta tolerancia se produce por la modificación en el cromosoma bacteriano del gen que codifica la liberación de autolisinas cuando el microorganismo se expone al glucopéptido (181). En estos casos, la interrupción del tratamiento antimicrobiano lleva consigo una nueva replicación bacteriana que se traduce en un empeoramiento en la evolución del paciente. Esto implicaría un porcentaje de fallos terapéuticos más alto que los derivados únicamente de la resistencia. Posiblemente, estos mecanismos pudieron influir en el éxito terapéutico superior con linezolid frente a la teicoplanina en el estudio en el que se basa este análisis farmacoeconómico (149,150).

En el ámbito hospitalario, el tratamiento de las infecciones ocupa una de las primeras posiciones en cuanto al gasto en medicamentos, siendo necesario racionalizar su uso e incrementar la utilización de aquellos con una mejor relación coste/ efectividad, ya que

van a conseguir mejores resultados clínicos con iguales o menores costes asociados. En este estudio farmacoeconómico, se han valorado los costes asumiendo que los pacientes recibían todo el tratamiento ingresados, pero los antibióticos estudiados permitirían un alta hospitalaria “precoz” con la finalización del tratamiento ambulatoriamente. En este supuesto, teicoplanina debería ser administrada por vía intramuscular mientras que linezolid podría serlo por vía oral. La vía intramuscular conlleva unos gastos asociados (material de administración, tiempo de personal sanitario, posibles efectos adversos relacionados con la vía, etc.) así como una incomodidad para el paciente. Esta situación justificaría la realización de estudios tanto clínicos como farmacoeconómicos en los que se realizase parte del tratamiento de forma ambulatoria comparando linezolid con otros antibióticos.

CONCLUSIONES

1.- Evaluar la idoneidad de prescripción de linezolid en un hospital y si ésta se ajusta a las IAE.

Dada la alta tasa de prescripción de linezolid en INAE (37,5 %) detectadas en este estudio, principalmente derivada de la mala evolución de los pacientes en tratamiento con glucopéptidos (44,4 %) frente a cepas de *Staphylococcus* spp., parece necesario plantearse la posibilidad de ampliación de dichas indicaciones con el fin de cubrir con mayor garantía el tratamiento de las infecciones por microorganismos Gram positivos.

2.- Analizar la incidencia de trombocitopenia en pacientes ingresados tratados con linezolid en una UCI.

Linezolid produce un 5,9 % de trombocitopenia, similar a lo observado con otros antibióticos utilizados en las mismas indicaciones. Sepsis y fármacos potencialmente inductores de trombocitopenia administrados concomitantemente no parecen tener influencia en la incidencia de trombocitopenia en pacientes de UCI tratados con linezolid.

3.- Analizar la incidencia de anemia en pacientes tratados con linezolid en una UCI, así como la evolución de los niveles de Hb sérica durante el tratamiento antibiótico.

En este estudio no se pudo establecer una relación entre la incidencia de anemia y la duración del tratamiento con linezolid, ya que todos los pacientes estaban anémicos al inicio del tratamiento. Sin embargo, más del 50% de los pacientes sufrieron un descenso en los niveles de Hb sérica. Por ello, deberían realizarse nuevos estudios, con un mayor número de pacientes, para valorar cómo se afecta la serie hematológica.

4.- Valorar si linezolid produce alteraciones de la estabilidad hemodinámica (TAs, TAd, PVC y FC) en el paciente crítico.

Pese a los casos de hipertensión en pacientes tratados con linezolid descritos en la literatura, en nuestro estudio no se observó una diferencia significativa entre el valor de las constantes hemodinámicas de pacientes críticos durante el tratamiento con linezolid.

5.- Estudiar el riesgo de producir SS en pacientes en tratamiento con antidepresivos.

Los médicos deben tener precaución con aquellos pacientes que siendo tratados con ISRS reciben concomitantemente linezolid, ya que pueden tener riesgo de desarrollar un SS. En los pacientes más jóvenes, el SS puede desarrollarse durante los primeros días del tratamiento antibiótico, pero en los ancianos, el inicio podría retrasarse. Un retraso en la recuperación puede esperarse cuando citalopram, un ISRS de semivida prolongada, está implicado en el SS. La ciproheptadina se recomienda como tratamiento del SS, sin embargo su eficacia no ha sido suficientemente establecida. No tuvo efecto sobre el tiempo de resolución y su utilización no parece tener ninguna ventaja en los pacientes estudiados.

6.- Evaluar la posible influencia de linezolid en pacientes con función renal alterada previamente a la instauración del tratamiento con este antibiótico.

La función renal parece mejorar de forma significativa ($p = 0,024$) en pacientes con afectación renal previa tratados con linezolid durante aproximadamente 13 días.

7.- Revisión de las evaluaciones farmacoeconómicas de linezolid frente a teicoplanina en el tratamiento de bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos en España.

Acorde a los resultados de este estudio, linezolid se ha mostrado como una opción más eficiente frente a teicoplanina en el tratamiento de las bacteriemias producidas por microorganismos Gram positivos, ya que presenta un cociente coste/ efectividad medio más bajo, incluso cuándo se modifican las variables con mayor grado de incertidumbre. Además, linezolid produce mejores beneficios clínicos con un menor consumo de recursos asociado, siendo una opción “dominante” con respecto a teicoplanina. Teniendo en cuenta la gravedad de las infecciones que cursan con bacteriemia causada por microorganismos Gram positivos, y que su tratamiento va a generar un elevado consumo de recursos para el hospital, linezolid debería ser considerado como una alternativa de elección en el tratamiento de las bacteriemias producidas por bacterias grampositivas, cuando se compara con teicoplanina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(10): 2132-2136.
2. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000; 59: 815-30.
3. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001; 358: 1975-82.
4. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. *Guía de terapéutica antimicrobiana 2003*. Ed. 13: 97-98.
5. Zyvox (linezolid) package insert. Kalamazoo, MI: Pharmacia & Upjon;2001.
6. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2008. *Consejo General de Colegios de Farmacéuticos*.
7. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, Smith LG, Oliphant TH, Camarata S et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: Comparator-controlled Phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1824-31.
8. Brickner SJ et al. Synthesis and antibacterial activity of U - 100592 and U - 100766, 2 oxazolidonone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *J Med Chem* 1996; 39: 673-9.
9. Shinabarger D. Mechanism of action of the oxazolidinone antibacterial agents. *Expert Opin Invest Drugs* 1999; 8: 1195-202.

10. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC et al. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3251-3255.
11. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD et al. In vitro activities of U - 100592 and U – 100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 839-45.
12. Pedro-Manuel Carmona, Eva Romá et al. Papel de linezolid en terapéutica antimicrobiana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(1): 39.
13. Matassova NB, Rodnina MV, Endermann R et al. Ribosomal RNA is the target for oxazolidinones, a novel class of translational inhibitors. *RNA* 1999; 5: 939-46.
14. Lin AH, Murray RW, Vidmar TJ et al. The oxazolidinone eperzolid binds to the 50S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2127-31.
15. European Comite 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.
16. Jones RN, Pfaller MA, Erwin ME et al. Antimicrobial activity of linezolid (U-100766) tested against 7.599 recent clinical isolates from over 50 medical center laboratories. Paper presented at 39th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, CA;1999.
17. Brown BA, Ward SC, Crist CJ et al. *In vitro* activities of linezolid against multiple *Nocardia* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1295-7.

18. Bowersock TL, Salmon SA, Ponis ES et al. MICs of oxazolidinones for *Rhodococcus equi* strains isolated from humans and animals. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1367-9.
19. 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.
20. 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.
21. Prystowszky J, Millichap J, Siddiqui F et al. Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2154-6.
22. Paladino JA. Linezolid: una oxazolidinona antimicrobiana. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 2(3): 151-160.
23. Xiong L, Kloss P, Douthwaite S 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.
24. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001; 358: 207-8.

25. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T et al. *In vitro* activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin/dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin intermediate and –resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1062-6.
26. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs* 2000; 59: 7-16.
27. Mason EO Jr, Lamberth LB, Kaplan SL. *In vitro* activities of oxazolidinones U-100592 and U-100766 against penicillin resistant and cephalosporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1039-40.
28. Mulazimoglu L, Drenning SD, Yu VL. *In vitro* activities of two novel oxazolidinones (100592 and U-100766), a new fluoroquinolone (trovafloxacin), and dalfopristin-quinupristin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2428-30.
29. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC, and the SENTRY Participants Group. Comparative activity of 27 antimicrobial compounds against 698 *Streptococcus pneumoniae* isolates originating from 20 European University Hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 450-3.
30. Williams JD, Maskell JP, Whiley AC et al. Comparative *in-vitro* activity of quinupristin/dalfopristin against *Enterococcus* spp. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39(suppl A): 41-6.
31. Von Eiff C, Peters G. Comparative *in vitro* activities of moxifloxacin, trovafloxacin, quinupristin/dalfopristin and linezolid against staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 569-73.

32. Jones RN, Jonson DM, Erwin ME. In vitro antimicrobial activities and spectra of 100592 and U-100766, two novel fluorinated oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 720-6.
33. Munckhof WJ, Giles C, Turnridge ID. Postantibiotic growth suppression against grampositive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 879-83.
34. Andes D, Vesga O, Batts D et al. Pharmacodynamic activity of an oxazolidinone is an animal infection model. Paper presented at 36th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, LA;1996.
35. Gemmell CG, Ford CW. Expression of virulence factors by gram-positive cocci exposed to sub-MIC levels of linezolid. Paper presented at 39th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, CA;1999.
36. Stalker DJ , Wajszczuk CP, Batts DH. Linezolid safety, tolerance, and pharmacokinetics following oral dosing twice daily for 14.5 days. Paper presented at 37th *Interscience Conference on Antimicrob Agents Chemother*. Toronto, Ontario; 1997.
37. Stalker DJ , Wajszczuk CP, Batts DH. Linezolid safety, tolerance, and pharmacokinetics following intravenous dosing twice daily for 7.5 days. Paper presented at 37th *Interscience Conference on Antimicrob Agents Chemother*. Toronto, Ontario; 1997.
38. Cirincione B, Phillips L, Grasela T et al. The development of a population pharmacokinetic (PK) model for linezolid. Paper presented at 39th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, CA;1999.

39. Perry CM, Jarvis B. Linezolid. A review of its use in the management of serious Gram-positive infections. *Drugs* 2001; 61: 525-52.
40. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with various degrees of renal function and on dialysis. Paper presented at *Fifth International Conference on Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides, and Oxazolidinones* . Sevilla, Spain; 2000.
41. Welshman I.R., Sisson TA, Jungbluth GL et al. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharm. Drug Dispos* 2001; 22: 91-97.
42. Gee T, Ellis R, Marshall G et al. Pharmacokinetic and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1843-6.
43. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 477-82.
44. Johnson AP et al. Activity of linezolid against multi-resistant gram-positive bacteria from diverse hospitals in the United Kingdom. *J. Antimicrob Chemoter* 2000; 45(2): 225-230.
45. Andes D, van Ogtrop ML, Peng J et al. *In vivo* pharmacodynamics of a new oxazolidine (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3484-9.
46. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with Renal Dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2775-2780.

47. Goldstein EJC, Citron DM, Merina CV. Linezolid activity compared to those of selected macrolides and other agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1469-74.
48. Conte JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of Linezolid. *Antimicrob Agents Chemoter* 2002; 46: 1475-80.
49. Pawsey SD, Daley-Yates PT, Wajszczuk CP et al. U-100766 safety toleration and pharmacokinetics after oral and intravenous administration. Paper presented at *First European Congress on Antimicrobial Chemotherapy*. Glasgow, Scotland;1996.
50. Wienkers LC, Wynalda MA, Feenstra KL et al. In vitro metabolism of linezolid (FNU-100766) : lack of induction or inhibition of cytochrome P450 enzymes and studies on the mechanism of formation of the major human metabolite, PNU-142586. Paper presented at *39th Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy*. San Francisco, CA; 1999.
51. Slatter JG, Stalker DI, Feenstra KL et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following oral dose of (14 C) linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 1136-45.
52. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57: 793-7.
53. Hendershot PE, Jungbluth GL, Cammarata SK et al. Pharmacokinetics of linezolid in patients with liver disease. Paper presented at *Fifth International Conference on*

Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidiones. Seville, Spain; 2000.

54. Álvarez-Lerma F, Grau S, Calizaya M. Utilidad de linezolid en pacientes críticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 1: 40-8.

55. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH et al., for the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU - 100766) *versus* vancomycin in the treatment of hospitalised patients with nosocomial pneumonia: a randomised, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402-12.

56. Hartman CS, Leach TS, Le VH et al. Lack of dysautonomia with use of linezolid and monoamine oxidase (MAO) interacting meds. Paper presented at 10th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Stockholm, Sweden; 2000.

57. Lavery S, Ravi H, McDaniel WW et al. Linezolid and serotonin syndrome. *Psychosomatics*. 2001; 42: 432-4.

58. Hicks K, Hachem RY, Huen A et al. Myelosuppression and serotonin syndrome associated with linezolid and selective serotonin re-uptake inhibitors (ISRSs). Paper presented at 39th Annual Meeting of the Infections Diseases Society of America. San Francisco, CA; 2001.

59. Hendershot PE, Antal EJ, Welshman IR et al. Linezolid pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of coadministration with pseudoephedrine HCl, phenylpropanolamine HCl, and dextromethorphan HBr. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 563-72.

60. Cada DJ, Baker DE, Levien T. Linezolid. *Hosp Pharm* 2000; 35: 980-93.
61. 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>
62. García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MJ. Nuevos antibióticos activos frente a grampositivos. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13: 344-51.
63. 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>.
64. Physicians Desk Reference, 55th Ed. USA: Medical Economics Company 2001.
65. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. A Pharmacokinetic evaluation of concomitant administration of linezolid and aztreonam. *J Clin Pharmacol.* 1999; 39: 1277-82.
66. Cammarata SK, Hafkin B, Demke DM et al. Efficacy of linezolid in skin and soft tissue infections. *Clin Microbiol Infect.* 1999; 5 (suppl 3): 133. Abstract.
67. Cammarata SK, Hafkin B, Todd WM et al. Efficacy of linezolid in community acquired *S. pneumoniae* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159 (suppl 2): 844. Abstract.
68. Cammarata SK, Schueman LK, Timm JA et al. Oral linezolid in the treatment of community-acquired pneumonia: a Phase III trial. Paper presented at *American Thoracic Society Meeting*. Toronto, Ontario; 2000.

69. Cammarata SK, San Pedro GS, Oliphant TH et al. Linezolid *versus* ceftriaxone/cefepodoxime in patients hospitalised for the treatment of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2002; 34(10): 720-8.
70. Stevens DL, Smith LG, Bruss LB et al., for the Linezolid Skin and Soft Tissue Infections Study Group. Randomized comparasion of linezolid (PNU-100766) *versus* oxacillicn/dicloxacillin for the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44: 3408-13.
71. Stevens DL, Herr D, Lampiris H et al., and the Linezolid SARM Study Group. Linezolid *versus* vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (SARM) infections. *Clin Infect Dis*. 2001; 34: 1481-90.
72. Li JZ, Willke RJ, Pinto LA et al. Comparison of lenght of hospital stay in patines with known or suspected methicillin resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomised, multicenter trial. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 263-74.
73. Hartman CS, Leach TS, Kaja RW et al. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant enterococcus: a dose comparative, multicenter Phase III trial. Paper presented at 40th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ontario; 2000.
74. Bruss JB, Smith LG, Duvall SE et al. Safety and tolerance of linezolid: adverse events reported in Phase III trials. Paper presented at 40th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ontario; 2000.

75. Kuter DJ, Tillotson GS. Hematological effects of antimicrobials, a focus on the oxazolidinone, linezolid. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1010-3.
76. Zyvox (linezolid) package insert. Rydaimere, New South Wales: Pharmacia Australia. 2002.
77. Cupo-Abbott J. Linezolid: A synthetic oxazolidinone antimicrobial for treatment of serious Gram-positive infectious. *Formulary* 2000; 35: 483-97.
78. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information ASHP. Bethesda 2001.
79. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 695-8.
80. Waldrep TW, Skies DJ. Linezolid-Induced anemia and thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 109-12.
81. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Beltrand E, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J Antimicrob Chemoter* 2004; 54: 798-802.
82. Alanis A, Weinstein AJ. Adverse reactions associated with the use of oral penicillins and cephalosporins. *Med Clin North Am.* 1983; 67: 113-29.
83. Kuruppu JC, Le TP, Tuazon C. Vancomycin-associated thrombocytopenia: case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1999; 60: 249-50.
84. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J et al., for the Synercid Emergency Use Study Group. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of

infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 44: 251-61.

85. Winston DJ, Emmanouilides C, Kroeber A et al. Quinupristin/dalfopristin therapy for infections due to vancomycin resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 790-7.

86. Fagon JY, Patrick H, Haas DW et al., and the Nosocomial Pneumonia Group. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia: prospective randomised comparison of quinupristin/ dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 753-62.

87. Bergeron L, Boule M, Perrault S. Serotonin toxicity associated with concomitant use of linezolid. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 956-61.

88. Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Grau Cerrato S, Marín Casino M. Likely serotonergic syndrome from an interaction between amitryptiline, paroxetine, and linezolid. *Farm Hosp* 2005; 29(4): 292-3.

89. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-13.

90. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, White IM. The hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003;96:635-42.

91. Oates JA, Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology* 1960; 10: 1076-8.

92. Asch DA, Parker RM. The libby zion case: one step forward or two steps backward?. *New Engl J Med* 1998; 318: 771-5.
93. Sampson E, Warner JP. Serotonin syndrome: potentially fatal but difficult to recognize. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 867-8.
94. Martin T. Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med* 1996; 28: 520-6.
95. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998; 16: 615-9.
96. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (ISRSs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 277-85.
97. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2002 Annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 353-421.
98. Mackay FJ, Dunn NR, Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 871-4.
99. Hegerl U, Bottlender R, Gallinat, Kuss HJ, Ackenheil M, Moller HJ. The serotonin syndrome scale: first results on validity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 96-103.
100. Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 457-9.

101. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM, Prior FH, Clancy C, Smith AJ. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 85: F147-F148.
102. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 720-6.
103. Parrott AC. Recreational Ecstasy/NMDA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 837-44.
104. Lee DO, Lee CD. Serotonin syndrome in a child associated with erythromycin and sertraline. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 894-6.
105. Gardner MD, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 33-8.
106. Giese SY, Neborsky R. Serotonin syndrome: potential consequences of Meridia combined with demerol or fentanyl. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 293-4.
107. DeSilva KE, Le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001; 15: 1271-5.
108. Callaway JC, Grob CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse reactions. *J Psychoactive Drugs* 1998; 30: 367-9.

109. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61: 2163-75.
110. Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 440-1.
111. Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. Possible-serotonin síndrome in association with 5-HT(3) antagonist agents. *Psychosomatics* 2001; 42: 258-60.
112. Kaneda Y, Kawamura I, Fujii A, Ohmori T. Serotonin síndrome-“potential” role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 105-6.
113. Michell PB. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Saf* 1997; 17: 390-406.
114. Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 157-64.
115. Gillman PK. Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia. *Med J Aust* 1997; 167: 109-11.
116. Masson PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 201-9.

117. Hoyer D, Clarke DE, Forzard JR, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994; 46: 157-203.
118. Saper CB. Brain stem modulation of sensation, movement, and consciousness. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000: 896.
119. Van Oekelen D, Megens A, Meert T, Luyten WH, Leysen JE. Functional study of rat 5-HT_{2A} receptors using antisense oligonucleotides. *J Neurochem* 2003; 85: 1087-100.
120. Isibister GK. Serotonin syndrome, mydriasis, and cyproheptadine. *Ann Pharmacoter* 2001; 35: 1672-3.
121. Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. Memantine, an NMDA antagonist, prevents the development of hyperthermia in an animal model for serotonin syndrome. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 57-62.
122. Isibister GK, White IM. Serotonin toxicity and malignant hyperthermia: role of 5-HT₂ receptors. *Br J Anaesth* 2002; 88: 603-4.
123. Nisijima K, Yoshino T, Yui K, Katoh S. Potent serotonin (5-HT_(2A)) receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of the 5-HT syndrome. *Brain Res* 2001; 890: 23-31.
124. Done CJ, Sharp T. Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic activity by 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat. *Neuropharmacology* 1994; 33: 411-21.

125. Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. *Neurochem Int* 2003; 43: 155-64.
126. Fink M. Toxic serotonin syndrome or neuroleptic malignant syndrome? *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 159-61.
127. Kline SS, Mauro LS, Scala-Barnett DM, Zick D. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clin Pharm* 1989; 8: 510-4.
128. Kaneda Y, Ohmori T, Fujii A. The serotonin syndrome: investigation using the Japanese version of the Serotonin Syndrome Scale. *Psychiatry Res* 2001; 105: 135-42.
129. Baloh RW, Dietz J, Spooner JW. Myoclonus and ocular oscillations induced by L-tryptophan. *Ann Neurol* 1982; 11: 95-7.
130. Whyte I, Dawson A. Redefining the serotonin syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 668-9.
131. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 519-33.
132. Guze BH, Baxter LR Jr. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 163-6.
133. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 100-9.

134. Hick JL, Smith SW, Lynch MT. Metabolic acidosis in restraint-associated cardiac arrest: a case series. *Acad Emerg Med* 1999; 6: 239-45.
135. Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Wilson AA, DaSilva JD, Houle S. Cyproheptadine: a potent in vivo serotonin antagonist. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 884.
136. Boddy R, Ali R, Dowsett R. Use of sublingual olanzapine in serotonin syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 725.
137. Olsen D, Dart R, Robinett M. Severe serotonin syndrome from escitalopram overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 744-5.
138. Snider SR, Hutt C, Stein B, Fahn S. Increase in brain serotonin produced by bromocriptine. *Neurosci Lett* 1975; 1: 237-41.
139. Linezolid (Zyvox). *Med Lett*. 2000; 42: 45-8.
140. Red book. Montvale, NJ: Medical Economics; 2000.
141. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Sáez JA, Baquero F y miembros españoles del Grupo del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus* aislados de sangre de 31 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (2000). *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 361-5.
142. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Rosselló J, Arribas JL y grupo de trabajo EPINE. Etiología de las infecciones hospitalarias en España (EPINE, 1990-1999). *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 725-30.

143. Cantón R, Asensio A. Prevalencia del uso de antimicrobianos. En: Vaqué J, Roselló J, eds. Evolucion de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en hospitales españoles. *EPINE* 1990-1999, 299-336.
144. Bouza E. European antimicrobial resistance surveillance system. EARSS. *Newsletter* 2000; 1-8.
145. Cantón R, Mir N, Martínez-Ferrer M, Sánchez del Sanz B, Soler I, Baquero F. Estudio prospectivo de *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos. *Rev Esp Quimioter* 1999; 12: 48-53.
146. Aymerich M, García Altes A, Jovell AJ. Las resistencias bacterianas: ¿algo más que un problema clínico? La resistencia del enterococo a la vancomicina como ejemplo. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 553-5.
147. Schentag JJ. Antimicrobial management strategies for Gram-positive bacterial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29(Suppl): 100-7.
148. Bain KT, Wittbrodt ET. Linezolid for the treatment of resistant Gram positive cocci. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 566-75.
149. Wilcox M, Tang L, Hafkin B. Linezolid versus teicoplanin for the treatment of hospitalized patients with Gram positive infections poster 1481. *41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago. December 2001.
150. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 335-344.

151. Li JZ, Balan D, Willke R, Mozaffari E, Rittenhouse B, Hafkin B, et al. Comparison of hospital resource use between linezolid and teicoplanin for the treatment of Grampositive bacterial infections: results of a multicentrxe trial. *Clin Microb Infect* 2002; 8 (Supp 1): 83.
152. Shulman KJ, Walker SE, MacKenzie S et al. Dietary restriction, tyramine, and the use of miniamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 397-402.
153. Shorr AF, Susla GM, Kollef MH. Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: a cost-effective alternative to vancomycin. *Crit Care Med* 2004; 32: 137-43.
154. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 819-829.
155. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993 Dec 22-29; 270(24): 2957-63.
156. Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983 Jan; 70(1): 29-31.
157. Levey AS et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine. A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
158. Grau S, Mateu-de Antonio J, Soto J, Marín-Casino M, Salas E. Pharmacoeconomic evaluation of linezolid *versus* teicoplanin in bacteremia by Gram-positive microorganisms. *Pharm World Sci* 2005; 27: 459-64.

159. Aga VM, Barklage NE, Jefferson JW. Linezolid, a monoamine oxidase inhibiting antibiotic, and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 609-11.
160. Ferry T, Ponceau B, Simon M, Issartel B, Petiot P, Boibieux A. Possibly linezolid-induced peripheral and central neurotoxicity: report of four cases. *Infection* 2005; 33: 151-4.
161. Lavery S, Ravi H, McDaniel WW, Pushkin YR. Linezolid and serotonin syndrome. *Psychosomatics* 2001; 42: 432-4.
162. Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1651-2.
163. Hachem RY, Hicks K, Huen A, Raad I. Myelosuppression and serotonin syndrome associated with concurrent use of linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 8-11.
164. Bernard L, Stern R, Lew D, Hoffmeyer P. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1197.
165. Jones SL, Athan E, O'Brien D. Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and venlafaxine. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 289-290.
166. Thomas CR, Rosenberg M, Blythe V, Meyer WJ 3rd. Serotonin syndrome and linezolid. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 790.
167. Tahir N. Serotonin Syndrome as a consequence of drug-resistant infections: an interaction between linezolid and citalopram. *J Am Med Dir Assoc* 2004; 5: 111-3.

168. Morales N, Vermette H. Serotonin syndrome associated with linezolid treatment after discontinuation of fluoxetine. *Psychosomatics* 2005; 46: 274-5.
169. Birmingham MC, Rayner CR, Meager AK, Flavin SM, Batts DH & Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 159-68.
170. Green SL, Madox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 2001; 285: 1291.
171. Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: An overview. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(13 Suppl 8): S3-7; quiz S23-5.
172. Cantarini MV, Painter CJ, Gilmore EM, Bolger C, Watkins CL, Hughes AM. Effect of oral linezolid on the pressor response to intravenous tyramine. *Br J Pharmacol* 2004; 58(5): 470-5.
173. Boyer EW, Shannon M. Current concepts: the serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-20.
174. Sheline Y, Mintun MA, Moerlein SM, Snyder AZ. Greater loss of 5-HT_{2A} receptors in midlife than in late life. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 430-435.
175. Guyton, A and Hall J. Organization of the nervous system; basic functions of synapses and transmitter substances. In: *Guyton & Hall, eds. Textbook of Medical Physiology*. 10th edition. Philadelphia: Interamericana Mc Graw-Hill; 2001. P 525.

176. Delgado G, Neuhauser MM, Bearden DI, Dazinger LH. Quinupristin-Dalfopristin: An overview. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1469-85.
177. Nathwani D, Li JZ, Balan DA, Willke RJ, Rittenhouse BE, Mozaffari E et al. An economic evaluation of a European cohort from a multinational trial of linezolid versus teicoplanin in serious Gram-positive bacterial infections: the importance of treatment setting in evaluating treatment effects. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 315-24.
178. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ; Levine M, Heyland D. Users guides to the medical literature. XIII How to use an article on economic analysis of clinical practice. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1552-57.
179. Nathwani D. Economic impact and formulary positioning of linezolid: A new anti-Gram-positive antimicrobial. *J Hosp Infect* 2001; 49 (suppl A): s33-s41.
180. Del Campo R, Tenorio C, Zarazaga M, Gómez-Lus R, Baquero F, Torres C. Detection of a single vanA-containing *Enterococcus faecalis* done in hospitals in different regions in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 735-48.
181. Normark BH, Novak R, Ortquist A, Källenius G, Tuomanen E, Normark S. Clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* that exhibit tolerance of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 552-58.

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTA TESIS.

Mateu-de Antonio J, Grau S, Morales-Molina JA, Marín-Casino M. Thrombocytopenia and anemia associated to linezolid in patients with kidney failure. *Clin Infect Dis*, 2006;42(10):1500.

Morales-Molina JA, Grau S, Jiménez-Martín J, Mateu-de Antonio J, Zarzuelo A, Salas E. Linezolid: idoneidad de prescripción y afectación de la función renal y hematológica. *Ars Pharm* 2006;47(4):363-374.

José Antonio Morales-Molina, Javier Mateu-de Antonio, Mónica Marín-Casino, Santiago Grau. Linezolid-associated serotonin syndrome: what we can learn from cases reported so far. *J Antimicrob Chemother*, 2005;56(6):1176-8.

Morales-Molina JA, Mateu-de Antonio J, Grau S, Marín Casino M, Salas Sánchez E. Probable síndrome serotoninérgico por interacción entre amitriptilina, paroxetina y linezolid. *Farm Hosp* 2005;29(4):292-3.

Santiago Grau, José A. Morales-Molina, Javier Mateu-de Antonio, Mónica Marín-Casino, Francisco Álvarez-Lerma. Linezolid: low pre-treatment platelet values could increase the risk of thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:440-441.

J.A. Morales, J. Mateu-de Antonio, S. Grau, M. Marín, F. Álvarez-Lerma. *Linezolid in critical patients: risk factors related to thrombocytopenia. 44th Interscience*

Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, USA, october-november 2004.

Grau S, Alvarez-Lerma F, Mateu-de Antonio J, Calizaya M, Morales JA. *Thombocytopenia associated with linezolid in Intensive Care Unit patients.* 32nd European Symposium on Clinical Pharmacy. Valencia, España, octubre 2003. Publicado en *Pharm World Sci*, 2004;26 (2):A74.

