

Papel de linezolid en terapéutica antimicrobiana

Pedro-Manuel Carmona^a, Eva Romá^a, Emilio Monte^a, Javier García^a y Miguel Gobernado^b

Servicios de ^aFarmacia y ^bMicrobiología. Hospital la Fe. Valencia. España.

La aparición progresiva de cepas de microorganismos grampositivos resistentes a los antibacterianos de primera línea ha motivado la búsqueda de nuevas moléculas (quinolonas, estreptograminas, oxazolidinonas, cetóolidos, glucopéptidos, daptomicina) que aumenten el arsenal terapéutico disponible. Linezolid es el primer representante comercializado de la familia de las oxazolidinonas, y se ha mostrado efectivo frente a cepas multiresistentes de microorganismos grampositivos (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *S. aureus* con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos, *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina y cefalosporinas), por lo que se presenta como una nueva opción para el tratamiento de las infecciones por estos microorganismos. En este trabajo se revisan los aspectos microbiológicos y farmacológicos de este fármaco con el fin de ubicarlo en la terapéutica antimicrobiana.

Palabras clave: Linezolid. Oxazolidinonas. Resistencia en grampositivos. Terapia antimicrobiana.

Role of linezolid in antimicrobial therapy

The progressive emergence of multi-resistant gram-positive strains has prompted the search for new molecules (quinolones, streptogramins, oxazolidinones, ketolides, glycopeptides, daptomycin) to add to the current therapeutic arsenal. Linezolid, the first commercially available member of the oxazolidinone family, has evidenced activity against multi-resistant gram-positive strains (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* with decreased glycopeptide sensitivity, vancomycin-resistant *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* with decreased sensitivity to penicillin and cephalosporins), thereby providing a new option for treating infections by these microorganisms. This work reviews the microbiologic and pharmacologic aspects of this agent in order to establish its position among the available options for antimicrobial chemotherapy.

Key words: Linezolid. Oxazolidinones. Gram-positive resistance. Antimicrobial chemotherapy.

Correspondencia: Dr. P.M. Carmona.
Servicio de Farmacia. Hospital la Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: pcarmonag@sefh.es

Manuscrito recibido el 17-04-2002; aceptado el 07-06-2002.

Introducción

Los microorganismos grampositivos se han visto implicados de forma importante en la etiología de las infecciones nosocomiales e infecciones comunitarias que han precisado hospitalización durante la década de 1990 en España. Concretamente, y atendiendo a la frecuencia de su aislamiento en infecciones nosocomiales, los estafilococos coagulasa-negativos ocupan el segundo lugar (13,3% de los aislamientos) tras *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* (11,6%) el tercero, y *Enterococcus* spp. (9,1%) el quinto. Por lo que se refiere a infecciones comunitarias que han requerido hospitalización en este período de tiempo, *Streptococcus pneumoniae* es el tercer microorganismo más frecuentemente aislado (10% de los aislamientos, tras *Mycobacterium tuberculosis* y *Pseudomonas aeruginosa*); y en cuanto a los estafilococos, en este tipo de infecciones predomina *S. aureus* (6-7%) sobre estafilococos coagulasa-negativos (5%)¹.

Otro hecho importante viene determinado por la aparición de resistencias en estos microorganismos a los antibacterianos usualmente utilizados para erradicarlos. En la década de 1940 y poco tiempo después de estar disponible la penicilina G, aparecieron las resistencias de *S. aureus* a la penicilina, mediadas por la producción de una β -lactamasa (penicilinas) que inactivaba el antibiótico. Este hecho motivó la búsqueda y el desarrollo de nuevos antimicrobianos, como los compuestos semisintéticos resistentes a la penicilinas (meticilina, oxacilina, cloxacilina, nafcilina), que resolvieron sólo de manera temporal el problema de la resistencia, ya que en 1961 comenzaron a aislarse cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM)^{2,3}. Más recientemente, a lo largo de la década de 1990 se han descrito en distintas áreas geográficas (Japón, EE.UU., Europa, Hong Kong, Corea) algunas infecciones producidas por *S. aureus* con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos (GISA). Hasta ahora, el número de casos comunicados de aislamiento de GISA es relativamente bajo, y no se ha documentado en Estados Unidos ni en Europa la existencia de brotes nosocomiales (que al parecer sí han ocurrido en Japón). La existencia de las cepas GISA representa un riesgo potencial que obliga a establecer mecanismos de vigilancia y control encaminados a evitar su diseminación³⁻⁸.

En España constituye un problema importante el incremento de cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a penicilina y cefalosporinas. En concreto, la resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina en España ha pasado de cifras del 5-6% a finales de la década de 1970 al 40% en 1990, y a valores próximos al 50% a mediados de la de 1990^{3,4}.

Otra amenaza importante la constituye la resistencia a vancomicina en *Enterococcus* spp., que se da principalmente en *E. faecium* y que agrava el problema de la resistencia de estos microorganismos a los β -lactámicos y a

aminoglucósidos^{4,9}. En Estados Unidos se observan cifras de resistencia a vancomicina en enterococos del orden del 17%, mientras que en Europa (incluida España) no superan el 2%³. No obstante, en estudios recientes realizados en España se sugiere que el 18% de los cerdos sacrificados estarían colonizados en su tracto gastrointestinal por *E. faecium* resistente a vancomicina, lo cual constituye un riesgo potencial en lo que respecta a su posible diseminación al ser humano³.

La existencia de estas cepas de microorganismos grampositivos resistentes a los antibacterianos de primera línea ha motivado la búsqueda de nuevas moléculas (quinolonas, estreptograminas, oxazolidinonas, cetólidos, glucopeptidos, daptomicina) que aumenten el arsenal terapéutico disponible⁴.

En el presente trabajo se realiza una revisión de linezolid, primer representante del grupo de las oxazolidinonas comercializado en nuestro país.

Estructura y mecanismo de acción

Linezolid es el primer representante comercializado de una nueva clase de agentes antibacterianos sintéticos, las oxazolidinonas, y su estructura se muestra en la figura 1. Las oxazolidinonas son una nueva clase de antimicrobianos activos frente a estafilococos, estreptococos y enterococos multirresistentes. Estudios preliminares realizados *in vitro* demostraron que las oxazolidinonas actúan sobre la síntesis proteica bacteriana inhibiendo la traducción en un paso previo a la elongación, pero posterior a la unión de la *N*-formilmietionina a la molécula del ARN de transferencia (ARNt) iniciador¹⁰. El proceso que ocurre entre estos dos pasos se denomina iniciación, el cual requiere la presencia simultánea del complejo *N*-formilmietionina-ARNt, la subunidad 30S del ribosoma, ARN mensajero (ARNm), guanósina trifosfato (GTP), y los factores de iniciación IF1, IF2 e IF3. Linezolid inhibe la formación de complejos

ribosómicos de iniciación en los que participan ribosomas 30S y 50S aislados de *Escherichia coli* (concentración inhibitoria mínima al 50% [CIM₅₀] de 110 y 130 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente) y ribosomas 70S de *S. aureus* (CIM₅₀ de 116 $\mu\text{mol/l}$) sin afectar a otros pasos del proceso de iniciación. Linezolid, en concentraciones de hasta 200 $\mu\text{mol/l}$, no inhibe la unión del ARNm ni del *N*-formilmietionil-ARNt (ARNt^{fMet}) a subunidades 30S de ribosomas aislados ni evita la formación del complejo formado por el factor de iniciación y el ARNt^{fMet} (FI-ARNt^{fMet})¹¹. A la vista de estos hallazgos se propuso como mecanismo de acción que la unión de las oxazolidinonas a la subunidad 50S distorsiona el punto de unión del ARNt^{fMet} que se solapa con las dos subunidades ribosómicas, evitando la formación del complejo de iniciación^{11,12} (fig. 2).

Algunos estudios basados en curvas de letalidad han demostrado que linezolid ejerce un efecto bacteriostático frente a *Staphylococcus* y *Enterococcus*, y bactericida frente a *Streptococcus* spp.¹³⁻¹⁵.

Actividad antibacteriana *in vitro*

La actividad *in vitro* de linezolid se ha evaluado utilizando las CIM necesarias para inhibir el crecimiento bacteriano.

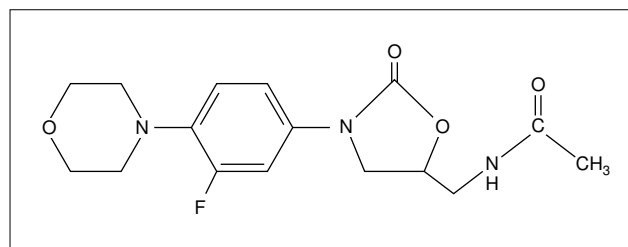
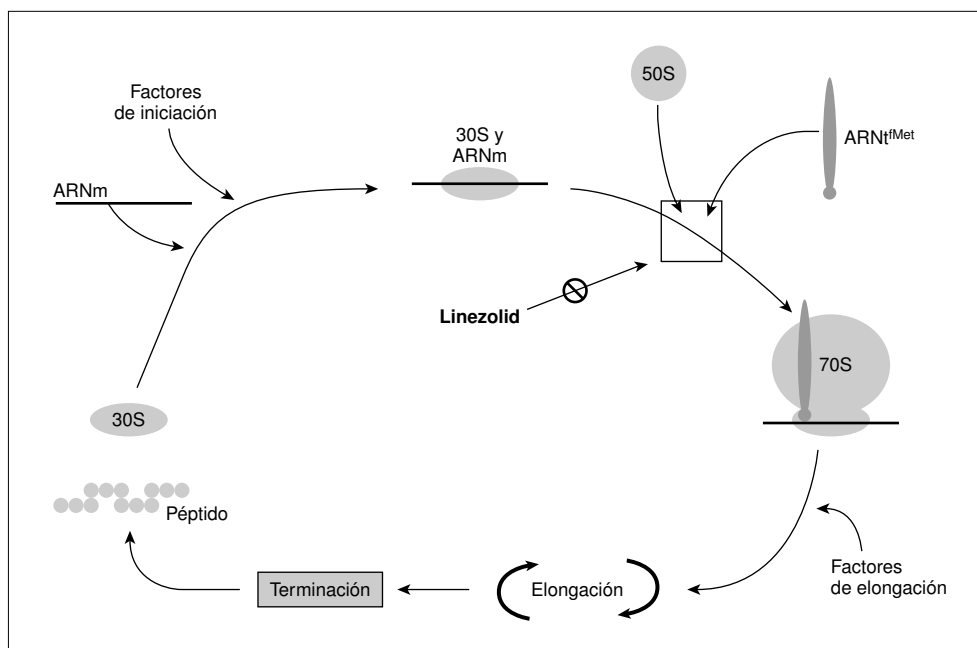


Figura 1. Linezolid.

Figura 2. Representación esquemática del mecanismo de acción propuesto para linezolid. La unión de una oxazolidinona a la subunidad 50S distorsiona el punto de unión al ARNt^{fMet}, inhibiendo la formación del complejo de iniciación ternario, y por consiguiente, evita el inicio de la traducción. 30S: subunidad ribosómica 30S; 50S: subunidad ribosómica 50S; 70S: complejo ribosómico 70S; ARNm: ARN mensajero; ARNt^{fMet}: complejo *N*-formilmietionina-ARN de transferencia. Tomada de Clemett et al¹².



En la tabla 1 se muestran las CIM esperadas del linezolid frente a distintos microorganismos.

Staphylococcus spp.

En un estudio, linezolid fue activo frente a la totalidad de las cepas de *Staphylococcus* spp. procedentes de 25 hospitales del Reino Unido, con CIM menor o igual a 4 mg/l en todos los casos. El número de aislados fue de 1.005 cepas de *S. aureus* (19,2% SARM) y 769 cepas de estafilococos coagulasa-negativos (38,9% resistentes a meticilina)¹⁶. Lo mismo ocurrió en un estudio multicéntrico europeo (que incluye datos procedentes de Reino Unido, Francia, Alemania, Holanda, Italia, Suiza y España), en que el total de cepas de *Staphylococcus* spp. (n = 1.328), fueron sensibles a linezolid, con independencia de su resistencia a otros antibióticos¹⁷.

En otro estudio, linezolid fue activo, con una CIM₉₀ menor o igual a 4 mg/l frente a la totalidad de cepas de *S. aureus* sensible a meticilina (SASM; n = 12), y de SARM (n = 41); y con una CIM₉₀ menor o igual a 2 mg/l frente a la totalidad de cepas de *S. epidermidis* sensible a meticilina (SESM)

TABLA 1. CIM₅₀ y CIM₉₀ (mg/l) esperadas de linezolid frente a bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias

Microorganismo	CIM ₅₀	CIM ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Sensible a meticilina	1	4
Resistente a meticilina	1	2
<i>S. epidermidis</i>		
Sensible a meticilina	0,5	2
Resistente a meticilina	0,5	2
<i>S. haemolyticus</i>		
Sensible a meticilina	0,5	1
Resistente a meticilina	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Sensible a penicilina	0,5	1
Resistente a penicilina	0,5	1
<i>Enterococcus faecalis</i>		
Sensible a vancomicina	1	2
Resistente a vancomicina	2	4
<i>E. faecium</i>		
Sensible a vancomicina	1	2
Resistente a vancomicina	2	4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5	2
<i>S. agalactiae</i>	0,5	2
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,25	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	2
<i>Rhodococcus</i> spp.	2	2
<i>M. tuberculosis</i>	0,01	0,03
<i>Nocardia</i> spp.	2	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	8
<i>Bordetella pertussis</i>	2	4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	8
<i>Legionella</i> spp.	2	8
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4	32
<i>Helicobacter pylori</i>	16	32
<i>Pasteurella multocida</i>	2	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,5	4
<i>Prevotella</i> spp.	1	4
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,5	2
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0,12	1
<i>F. meningosepticum</i>	2	4
<i>Porphyromonas</i> spp.	1	2
<i>Clostridium perfringens</i>	0,5	4
<i>C. difficile</i>	4	8

CIM: concentración inhibitoria mínima. Tomada de Gobernado y Santos²⁴.

(n = 11), así como a las resistentes (SERM) a meticilina (n = 13)¹⁴.

Son varios los estudios en que se comunica que linezolid fue activo frente a la totalidad de las cepas de SARM y SASM, con una CIM menor o igual a 2 mg/l¹⁸⁻²⁰, independientemente de que fueran o no sensibles a ciprofloxacino²¹. Respecto a la actividad frente a *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa-negativos, existen varios autores que comunican una buena actividad (CIM de 1 a 2 mg/l) frente al total de los aislados, independientemente de su sensibilidad o resistencia a meticilina^{15,19,20}.

Otros autores han obtenido datos que confirman una buena actividad de linezolid (CIM ≤ 4 mg/l), frente al total de las cepas testadas de SARM, SASM^{15,22,23}, SESM, SERM²³ y otros estafilococos coagulasa-negativos sensibles y resistentes a meticilina²².

Linezolid mantiene actividad (CIM = 0,5 mg/l) sobre SARM con fenotipo GISA, que se han vuelto resistentes a penicilina, oxacilina, gentamicina, eritromicina, clindamicina, ácido fusídico, rifampicina, cotrimoxazol, ciprofloxacino, moxifloxacino y quinupristina-dalfopristina, y con sensibilidad moderada a la vancomicina y teicoplanina (2-4 mg/l)²⁴.

Enterococcus spp.

En un estudio, linezolid se mostró activo (CIM = 1-4 mg/l) frente a la totalidad de cepas de *Enterococcus* spp. procedentes de 25 hospitales del Reino Unido, en que el 87,9% de los enterococos fueron *E. faecalis*, y el 10,8%, *E. faecium*. La mayoría de los aislados de *E. faecium* (91%) fueron resistentes a ampicilina. La resistencia de alto nivel a gentamicina fue más prevalente en *E. faecium* (38,9%) que en *E. faecalis* (24,2%). La resistencia a vancomicina estuvo presente en el 24,6% de los aislados, correspondiendo la mayoría a *E. faecium*, principalmente asociada a la presencia del gen *VanA*¹⁶. Los mismos resultados se obtuvieron en un estudio multicéntrico europeo sobre un total de 439 aislados de enterococo (316 sensibles a vancomicina, y 123 resistentes)¹⁷.

Linezolid tuvo una excelente actividad antienterocócica (CIM ≤ 4 mg/l) en un trabajo realizado con 90 cepas de enterococo, de las cuales 42 eran *E. faecalis*; 41, *E. faecium*, y 7, *E. gallinarum*. El 76% de las cepas de *E. faecalis* fue resistente a vancomicina, el 52% a teicoplanina, y el 48 y 55% mostraron resistencia de alto nivel a gentamicina y estreptomina, respectivamente. De los aislados de *E. faecium*, el 85% fue resistente a vancomicina, el 66% a teicoplanina, y el 54 y 59% mostró resistencia de alto nivel a gentamicina y estreptomina, respectivamente¹⁸. El mismo resultado se obtuvo en un trabajo realizado con 320 cepas de enterococo (76%, *E. faecalis*; 24%, *E. faecium*)²⁵.

En otro trabajo realizado en un hospital de nuestro entorno todos los enterococos (n = 107), entre los que se incluyeron 25 y 27 cepas resistentes a vancomicina de *E. faecalis* y *E. faecium*, respectivamente, fueron sensibles a linezolid (CIM ≤ 4 mg/l)²².

Existen otros estudios en los que todas las cepas testadas de *Enterococcus* spp. fueron sensibles a linezolid (CIM ≤ 4 mg/l)^{19,23}.

Streptococcus spp.

Los resultados de un estudio realizado en Estados Unidos con 1.531 cepas de *S. pneumoniae* mostraron que linezolid fue activo (CIM \leq 2 mg/l) frente al total de los aislados, sin verse afectado por el grado de sensibilidad a penicilina²⁶.

Linezolid fue activo frente a la totalidad de las cepas de *S. pneumoniae* procedentes de 25 hospitales del Reino Unido (CIM \leq 4 mg/l), de las que el 8,9% fueron resistentes a penicilina (la mayoría con resistencia intermedia y el 1% con resistencia de alto nivel); el 2% fue resistente a cefotaxima y el 12,3% lo fue a eritromicina¹⁶.

La CIM de linezolid fue menor o igual a 1 mg/l para el total de cepas de *S. pneumoniae* (n = 551) en un estudio multicéntrico europeo, sin influir la resistencia a otros antibióticos. De igual modo, fueron sensibles a linezolid todas las cepas de *S. pyogenes* y *S. agalactiae*¹⁷.

En un trabajo realizado en nuestro país con aislados de estreptococo, todas las cepas de *S. pneumoniae* (n = 53), *S. pyogenes* (n = 117), y *S. agalactiae* (n = 101) ensayadas fueron sensibles a linezolid (CIM \leq 2 mg/l), sin influir el hecho de que fueran sensibles o resistentes a eritromicina²⁷.

En otro estudio realizado con 17 cepas de *S. pneumoniae* sensible a penicilina, 36 cepas con sensibilidad intermedia a penicilina y 41 cepas resistentes, con distintos grados de resistencia a cefotaxima, eritromicina y ciprofloxacino, todos los aislados fueron sensibles a linezolid (CIM \leq 2 mg/l). Lo mismo ocurrió con todas las cepas testadas de *Streptococcus* spp. de los grupos A (n = 43), B (n = 15), C (n = 9) y G (n = 17) de Lancefield y de *S. oralis* (n = 6) y *S. sanguis* (n = 5)¹⁸.

Todas las cepas de *Streptococcus* spp. (n = 202) ensayadas en un trabajo en el que se incluyeron 42 cepas de *S. pyogenes*, 35 cepas de *S. agalactiae*, 45 cepas de *S. pneumoniae* sensibles a penicilina, 37 cepas de *S. pneumoniae* con sensibilidad intermedia a penicilina, y 43 cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina, fueron sensibles a linezolid (CIM \leq 2 mg/l)¹⁹. El mismo resultado se obtuvo en un estudio realizado en un hospital español con todas las cepas de *S. pneumoniae* (19 sensibles a penicilina, 27 con sensibilidad intermedia a penicilina, y 45 resistentes), estreptococos del grupo *viridans* (n = 45) y estreptococos del grupo A (n = 34) y del grupo B (n = 18)²².

Los autores de otros trabajos concluyen también que linezolid es activo frente a la totalidad de las cepas de neumococo²³ y de estreptococos del grupo G²⁸.

Otros microorganismos

Linezolid ha demostrado actividad frente a 8 especies de *Nocardia* spp. con CIM entre 2 y 8 mg/l. También se mostró activo frente a *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp, *Listeria*

monocytogenes, *Mycobacterium tuberculosis* y *Rhodococcus* spp.^{12,29,30}.

Linezolid careció de efectos significativos sobre la mayor parte de los patógenos gramnegativos, aunque presentó actividad *in vitro* frente a algunas cepas de *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*^{12,19}, *Legionella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Flavobacterium meningosepticum* y *Pasteurella multocida*. Fueron resistentes las enterobacterias y *Pseudomonas* spp.¹².

En cuanto a la actividad frente a microorganismos anaerobios, linezolid demostró ser similar a vancomicina frente a *Clostridium difficile* y *Clostridium perfringens* (CIM de 1 y 2 mg/l, respectivamente). Además, presentó CIM menores o iguales a 2 mg/l frente a *Fusobacterium nucleatum*, otras especies de *Fusobacterium*, *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., peptoestreptococos, *Bacteroides fragilis* y *B. tectum*^{12,30,31}.

Puntos de corte

Son varios los organismos que han publicado puntos de corte para linezolid, aunque existen algunas diferencias, tal y como se refleja en la tabla 2. Para tratar de aclarar la confusión que pudiera causar este hecho, Livermore et al³² realizaron un estudio utilizando 177 cepas de bacterias grampositivas (21 SASM, 21 SARM, 21 estreptococos coagulasa-negativos sensibles a meticilina y 21 resistentes a meticilina; 11, *E. faecalis* sensible a vancomicina; 10, *E. faecalis* resistente a vancomicina; 11, *E. faecium* sensible a vancomicina; 10, *E. faecium* resistente a vancomicina; 10, *S. pneumoniae* resistentes a penicilina; 10, *S. pneumoniae* intermedios a penicilina; 11, *S. pneumoniae* sensibles a penicilina; 10, *S. pyogenes*, y 10, *S. agalactiae*), para las que determinaron las CIM mediante varios métodos (dilución en caldo, en agar y E-test) y en distintos medios, con o sin adición de sangre completa o hemolizada de oveja o caballo (Mueller-Hinton, IsoSensitest, Diagnostic Sensitivity Test). No se observó resistencia franca (CIM \geq 8 mg/l) en ningún microorganismo, y las variaciones observadas en las CIM para los distintos medios y condiciones utilizados fueron pequeñas, siendo como máximo de dos diluciones (al doble o mitad). Destaca el hecho de que al utilizar el método E-test se obtuvieron CIM correspondientes a una dilución (a la mitad) inferior a las obtenidas por dilución en caldo o agar. Obtuvieron valores modales de CIM para *S. aureus* de 4 mg/l, que fue el valor que se obtuvo mediante el método de dilución en caldo Mueller-Hinton (método NCCLS). También obtuvieron valores de CIM de 4 mg/l para enterococos. Concluyen que el punto de corte de 4 mg/l, adoptado actualmente por British Society for Antimicrobial

TABLA 2. Puntos de corte publicados para linezolid³¹

Agencia	Puntos de corte	Método propuesto
BSAC	S \leq 4 mg/l; R \geq 8 mg/l, todas las especies	BSAC
EUCAST	S \leq 4 mg/l; R \geq 8 mg/l, todas las especies	Ninguno específico
FDA,	S \leq 4 mg/l; R \geq 8 mg/l, estafilococos	NCCLS
NCCLS	S \leq 2 mg/l; I = 4 mg/l R \geq 8 mg/l, estreptococos y enterococos	
MCA	S \leq 2 mg/l; R \geq 8 mg/l, todas las especies	Ninguno específico
	Existen datos que sugieren que los aislados estafilocócicos y enterocócicos, para los cuales la CIM de linezolid es de 4 mg/l, pueden tratarse con éxito. No existen suficientes datos que permitan realizar la misma afirmación para especies de estreptococo	

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

Chemotherapy (BSAC) y European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), parece ser el más apropiado. Este extremo está además apoyado por datos farmacodinámicos, que indican que una dosis de 600 mg de linezolid (cuya posología habitual es 600 mg/12 h) proporciona concentraciones de fármaco superiores a 4 mg/ml a lo largo de las 12 h del intervalo posológico.

Efecto postantibiótico

El efecto postantibiótico *in vitro* (EPA) medio de linezolid frente a cepas de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium* y *S. pneumoniae* fue de 2,2, 1,8, 2,8, 2,0 y 3,0 h, respectivamente. No influyó en la duración final del EPA la resistencia a metilicina (estafilococos), vancomicina (enterococos) y penicilina (neumococos). Estos resultados respaldan la posología basada en dos administraciones diarias de linezolid³³.

Resistencias *in vitro*

Partiendo de 59 cepas de SASM, 130 de SARM, 59 cepas de SESM y 53 de SERM, expuestas a concentraciones dobles a la CIM³⁴, no se recuperaron cepas mutantes y la frecuencia de resistencias espontáneas fue inferior a 10⁻⁹. En otro estudio³⁵ realizado sobre 283 cepas de estafilococos (118, SASM; 59, SARM; 63, SESM; 43, SERM), expuestas a concentraciones 4 veces superiores a la CIM, la frecuencia de desarrollo de mutaciones espontáneas fue de 10⁻⁸ a 10⁻⁹.

Los ensayos diseñados para detectar algún tipo de resistencia cruzada de linezolid con otros inhibidores de la síntesis proteica (cloranfenicol, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, aminoglucósidos y tetraciclinas) sobre una serie de cepas con genes de resistencia a estos agentes, no detectaron para linezolid la presencia de ningún mecanismo de flujo de salida celular, ni de modificación o protección de la molécula diana³⁶.

Indicaciones aprobadas en España

Linezolid está aprobado en nuestro país para el tratamiento de las siguientes infecciones, cuando se tenga la

certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles:

1. Neumonía nosocomial.
2. Neumonía adquirida en la comunidad.
3. Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTB).

Para determinar si linezolid es un tratamiento adecuado, deberán tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencias de las bacterias grampositivas a los antibióticos. El tratamiento sólo debe iniciarse en medio hospitalario y tras consultar con facultativos especialistas en terapia antiinfecciosa^{37,38}.

Posología y modo de administración

En pacientes con infección causada por estafilococos resistentes a vancomicina o SARM, la dosis recomendada de linezolid (intravenosa [IV] u oral) es de 600 mg cada 12 h. Se puede pasar, cuando clínicamente se considere oportuno, de la vía IV a la oral, sin precisarse ajuste de dosis. La duración recomendada del tratamiento para las infecciones por enterococos resistentes a vancomicina es de 14 a 28 días. En pacientes con SARM tratados con linezolid en ensayos clínicos, la duración del tratamiento, definida por el protocolo de estudio, osciló entre 7 y 28 días^{30,37,39}.

La dosis recomendada de linezolid para el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial o adquirida en la comunidad, o IPTB complicadas, es de 600 mg cada 12 h durante 10-14 días. En pacientes con IPTB no complicadas, la dosis recomendada es de 400 mg cada 12 h durante 10-14 días^{30,37,39}.

La formulación de linezolid para inyección IV se suministra en bolsas de perfusión de un solo uso listas para su utilización. El fabricante recomienda la perfusión IV del fármaco durante un periodo de 30 a 120 min. Cuando se administre concomitantemente linezolid con otros fármacos, la administración debe hacerse por separado. Se han detectado incompatibilidades físicas de linezolid con anfotericina B, clorpromacina, diacepam, pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína sódica y cotrimoxazol. Se ha visto que existe incompatibilidad química de linezolid con ceftriaxona^{30,37,39}.

Las formas orales (comprimidos de 600 mg, suspensión oral de 100 mg/5 ml tras reconstitución) pueden ingerirse con alimentos; sin embargo, debe evitarse (aspecto que se detalla más adelante en el apartado de interacciones) la ingestión de grandes cantidades de bebidas o alimentos ricos en tiramina (> 100 mg por comida)^{30,37,39}.

Farmacocinética

El perfil farmacocinético de linezolid se ha establecido sobre individuos sanos. En la tabla 3 se resumen los principales datos farmacocinéticos.

Absorción y distribución

Linezolid se absorbe rápida y completamente después de su administración oral, con una biodisponibilidad absoluta media de aproximadamente el 100%. Los valores de concentración plasmática máxima (C_{máx}) en estado de

TABLA 3. Principales datos farmacocinéticos de linezolid

Parámetro	Resultado
Biodisponibilidad oral	100%
C _{máx}	12 mg/l (en equilibrio tras dosis de 375 mg/12 h) 18 mg/l (en equilibrio tras dosis de 625 mg/12 h) 18,3 mg/l (tras dosis única de 600 mg)
t _{máx}	0,7-2 h
Vd	40-50 l
Unión a proteínas plasmáticas	≈ 31%
Metabolismo	Oxidación. No implicado el citocromo P-450
Aclaramiento	Total: 7,2 l/h Renal: 3 l/h
t _{1/2} de eliminación	4,5-5,5 h

equilibrio después de la administración de dosis orales de 375 y 625 mg, 2 veces al día durante 14,5 días ($n = 24$), fueron de aproximadamente 12 y 18 mg/l respectivamente³⁰; y de 18,3 mg/l, tras una dosis única de 600 mg ($n = 8$)⁴⁰. Las C_{\max} se alcanzan de 0,7 a 2 h después de la administración (t_{\max})³⁰. Las concentraciones valle (C_{\min}) fueron inferiores o iguales a 4 mg/l con las dosis de 375 y 625 mg³⁰. La administración concomitante de alimentos redujo de manera considerable la C_{\max} de linezolid (aproximadamente el 23%) aunque el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC), t_{\max} y la biodisponibilidad no se vieron afectados³⁰. La administración IV de 500 y 625 mg, 2 veces al día durante 7,5 días, a 17 voluntarios consiguió unos valores respectivos de C_{\min} en estado de equilibrio de 3,51 y 3,84 mg/l. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas superaron el valor de 4 mg/l durante al menos el 75% del intervalo posológico. El fármaco tiene un volumen de distribución (Vd) en el estado de equilibrio de aproximadamente 40 a 50 l y se une moderadamente (31%) a las proteínas plasmáticas³⁰. La farmacocinética intrapulmonar de linezolid se ha evaluado en 25 voluntarios que recibieron dosis orales de 600 mg del fármaco cada 12 h (5 dosis en total). Cuatro horas después de la última dosis, las concentraciones de linezolid en el plasma y el líquido que recubre el epitelio pulmonar fueron de 15,5 y 64,3 mg/l, respectivamente. Los valores correspondientes a 12 h después de la última dosis fueron de 10,2 y 33,1 mg/l. Las concentraciones de linezolid en las células alveolares no superaron el valor de 2,2 mg/l en ningún momento. Los cocientes medios entre las concentraciones de líquido tisular/plasma en sudor, saliva y líquido cefalorraquídeo (en C_{\max}) fueron de 0,55, 1,2 (y 1,3) y 0,71, respectivamente³⁰. Se ha demostrado que linezolid presenta una penetración meníngea adecuada (aproximadamente del 38%) en un modelo de meningitis en conejos³⁰.

En otro estudio, realizado sobre 6 voluntarios con dosis de 600 mg de linezolid cada 12 h (5 dosis), su penetración en el exudado inflamatorio de lesiones ampulosas fue muy alta (del orden del 100%); la concentración media a las 12 h en el fluido inflamatorio fue de 4,9 mg/l (superior a la CIM de estafilococos y enterococos). En este estudio se obtuvo una relación AUC_{24}/CIM de 215 para *S. aureus*, y de 107,5 para *S. pneumoniae*. Este cociente refleja la eficacia clínica en otros antibióticos como quinolonas y aminoglucósidos, y su valor deseable es superior a 100; valores superiores a 125 se han asociado con actividad antibacteriana óptima. En cuanto a la relación C_{\max}/CIM se obtienen valores de 9,1 para linezolid. Este cociente se relaciona con la prevención de la aparición de resistencias en aminoglucósidos y quinolonas; valores de 8-10 se han relacionado con baja probabilidad de aparición de resistencias. En cuanto al tiempo en que la concentración de fármaco en plasma permanece por encima de la CIM de un determinado microorganismo, estos autores obtienen que es de 12 h⁴⁰.

Metabolismo y eliminación

Linezolid parece metabolizarse principalmente mediante la oxidación del anillo de morfolina para formar dos metabolitos inactivos del ácido carboxílico (CIM frente a *S. aureus* > 16 mg/l). Los datos disponibles no indican que el metabolismo de linezolid conlleve la afectación del sistema enzimático del citocromo P-450 (CYP) y el fármaco no induce ni inhibe las isoformas humanas de CYP. En

voluntarios, el linezolid no modificado representa el 90% de la dosis circulante y el metabolito principal, menos del 6%. Después de administrar una dosis oral única de 500 mg, se recuperó el 80-85% en orina y el 7-12% en heces durante los 7 días posteriores a la administración del fármaco. En estado estacionario, el 30% de la dosis administrada se excretó inalterado en orina. El aclaramiento total y el renal fueron de 7,2 y 3 l/h (120 y 50 ml/min), respectivamente, después de la administración oral o IV. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue de 4,5 a 5,5 h en estado estacionario o después de una dosis única oral^{30,40} o IV³⁰.

Influencia de la edad, insuficiencia renal y hepática

La edad del paciente no influyó en las propiedades farmacocinéticas de linezolid administrado en dosis de 600 mg por vía oral en voluntarios adultos jóvenes (edad media 30 años; $n = 15$) comparados con mayores (edad media 70 años; $n = 14$). El valor del aclaramiento total fue menor en las mujeres comparadas con los varones en ambos grupos de edad pero los de $t_{1/2}$ fueron similares. Asimismo, las propiedades farmacocinéticas de linezolid administrado a dosis de 1,5 mg/kg IV fueron similares en niños y adolescentes cuando se compararon los grupos de edad de 1-2, 3-6, 7-12 y 13-18 años. Sin embargo, comparados con los adultos, el valor del aclaramiento total aumentó y el de la $t_{1/2}$ fue menor (3-3,7 h) en los pacientes pediátricos que recibieron dosis similares basadas en la relación mg/kg. El Vd en estado de equilibrio fue similar en adultos y niños. Cuando se administró linezolid a lactantes y niños de 3 meses a 16 años de edad, también se obtuvo un valor de aclaramiento total superior al de los adultos; se obtuvieron, además, tras administrar 2 dosis IV únicas distintas (de 1,5 mg/kg, y de 10 mg/kg), valores similares del aclaramiento total (≈ 3 h) y $t_{1/2}$ (0,7 l/kg). Los autores de este último trabajo concluyeron que los datos respaldaban la dosis de linezolid de 10 mg/kg cada 8-12 h en lactantes y niños. Debe destacarse que no se han realizado estudios clínicos de linezolid, 10 mg/kg administrados a intervalos menores de 12 h en pacientes pediátricos³⁰.

Los resultados de un estudio realizado en 24 voluntarios con grados variables de insuficiencia renal indican que no es necesario el ajuste de dosis en caso de alteración leve o moderada de la función renal (aclaramiento de creatinina = 10-39 y 40-79 ml/min). Sin embargo, en pacientes sometidos a hemodiálisis, el aclaramiento de linezolid aumentó el 80%. El cociente de extracción del dializador (valor medio del 38%) se mantuvo constante durante la sesión de diálisis. Estos hallazgos llevaron a sugerir a los investigadores que los pacientes en diálisis deberían recibir la dosis de linezolid después de cada sesión. Es posible que sea necesario administrar una dosis suplementaria de 200 mg de linezolid al final de la diálisis³⁰.

La eliminación de la dosis de linezolid no parece estar afectada en caso de insuficiencia hepática leve a moderada y no parece necesario realizar ajustes de la dosis en este grupo de pacientes. Los parámetros farmacocinéticos no se alteraron significativamente en 7 pacientes con enfermedad hepática comparados con 8 controles que recibieron una dosis oral única de 600 mg. No se ha establecido la influencia de la insuficiencia hepática grave sobre el perfil farmacocinético de linezolid³⁰.

Eficacia clínica

Infecciones causadas por patógenos multirresistentes

Infecciones por SARM

En un estudio aleatorio, abierto y multicéntrico, sobre pacientes con infección conocida o sospecha de infección por SARM (bacteriemia, IPTB, infección del tracto urinario, endocarditis de cavidades derechas, neumonía), se evaluó la eficacia de linezolid en comparación con vancomicina. Se utilizaron dosis IV de 600 mg de linezolid, administradas cada 12 h, con opción de cambiar (a criterio del investigador) a la vía oral; frente a dosis de vancomicina de 1 g/12 h. La duración del tratamiento fue de 7 a 28 días. Recibieron linezolid 240 pacientes, y otros 220 fueron tratados con vancomicina. Las tasas de respuesta clínica en los pacientes clínicamente evaluables fueron mayores con linezolid (94,2% frente a 87,3%), y las tasas de respuesta microbiológica fueron equiparables en ambos grupos³⁰.

Infecciones por enterococos resistentes a vancomicina

En un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y a doble ciego se evaluó la eficacia de linezolid en infecciones causadas por enterococos resistentes a vancomicina, comparando dosis de linezolid (IV u oral) de 600 mg/12 h, con dosis de 200 mg/12 h. Recibieron 600 mg de linezolid 2 veces al día un total de 79 pacientes, mientras que 66 se trataron con 200 mg/12 h. Con la dosis más alta (600 mg/12 h) se obtuvieron mayores tasas de respuesta clínica tanto en los análisis por intención de tratar (81,3% frente a 29%), como en los pacientes clínicamente evaluables (88,1% frente a 62,2%). Lo mismo ocurrió con las tasas de respuesta microbiológica (88,1% frente a 62,2%) y con las de erradicación microbiológica (85,7% frente a 58,6%)³⁰.

Infecciones de piel y tejidos blandos

La administración de linezolid 750 y 1.125-1.250 mg/día (duración media de tratamiento 10,5 y 9,9 días, respectivamente) se acompañó de curación o mejoría clínica en 82 de 94 pacientes (87,2%) y 112 de 125 (89,6%), respectivamente. Las tasas de respuesta microbiológica fueron de 90 y 82,5%. Se llegó a resultados similares en otro estudio en el que se utilizaron dosis de linezolid de 200 y 400 mg/día (curación o mejoría clínica de 75,6 y 89,4%, respectivamente, y respuesta microbiológica de 96,2 y 97,6%)³⁰.

Existen varios estudios que evalúan la eficacia comparativa frente a tratamientos estándar de este tipo de infecciones.

Stevens et al⁴¹ realizaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego sobre la eficacia y seguridad de linezolid frente a oxacilina-dicloxacilina en pacientes con IPTB complicadas. Incluyeron 826 pacientes hospitalizados que fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos. Un grupo recibió 600 mg de linezolid IV/12 h y, tras una mejoría clínica suficiente, 600 mg/12 h por vía oral. El otro grupo fue tratado con oxacilina, 2 g/6 h IV, seguido de dicloxacilina, 500 mg/6 h por vía oral. La tasa de curación clínica en la población resultante de aplicar el análisis por intención de tratar y en los grupos evaluables clínicamente fue de 69,8 y 88,6%, respectivamente, en los pacientes tratados con linezolid frente al 64,9 y 85,8%,

respectivamente, en los tratados con oxacilina-dicloxacilina. La tasa respectiva de respuesta microbiológica en pacientes evaluables microbiológicamente fue del 88,1% para el grupo de linezolid, frente a 86,1% para el de oxacilina-dicloxacilina.

En un estudio realizado sobre 332 pacientes con IPTB, que comparó linezolid con claritromicina oral, se obtuvieron respuestas clínicas similares para ambos fármacos³⁰. Lo mismo ocurrió cuando se comparó linezolid IV/oral con flucloxacilina IV/oral³⁰.

Neumonía

Se han realizado varios ensayos para evaluar la eficacia de linezolid en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). En uno de ellos se dividieron los pacientes en función de la dosis de linezolid que recibieron (dosis baja, 750 mg día; y dosis alta, 1.125-1.250 mg/día) y se consideró que el 94,4% de los pacientes sometidos a dosis bajas (n = 35) y el 96,8% de los que recibieron dosis altas (n = 62) habían mejorado o se habían curado. Al excluir los resultados indeterminados, se consiguió una respuesta microbiológica en el 94,4% de los pacientes sometidos a dosis bajas y en el 97,4% de los sometidos a dosis altas³⁰.

Los resultados conjuntos de dos estudios, que comparan el tratamiento de la NAC con linezolid (n = 481), frente al uso de cefalosporinas (n = 470), muestran que las tasas acumuladas de mejoría o curación clínica fueron similares (90,3 y 89,6%, respectivamente), así como las tasas de respuesta microbiológica (89,1 y 87,9%, respectivamente). Cabe señalar que en un subgrupo de población constituido por pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad producida por *S. pneumoniae* complicada con bacteriemia, el tratamiento con linezolid se asoció a una tasa de respuesta clínica significativamente mayor que el tratamiento con cefalosporinas (93,3% frente a 69,6%)³⁰.

Cuando se administró linezolid a un conjunto de 78 lactantes y niños hospitalizados (de 8 meses a 13 años de edad), con dosis de 10 mg/kg cada 12 h durante un total de 12,12 días de media, por vía IV (durante 4,8 días de media) y por vía oral (8,4 días de media), la tasa de respuesta clínica fue del 95,3%³⁰.

En cuanto a la neumonía nosocomial, se ha evaluado la eficacia y seguridad de linezolid frente a vancomicina en un ensayo multinacional, aleatorizado, a doble ciego y controlado⁴². En este estudio se incluyeron un total de 203 pacientes que recibieron linezolid IV (600 mg/12 h) más aztreonam IV (1-2 g/8 h) y 193 pacientes que recibieron vancomicina IV (1 g/12 h) más aztreonam IV (1-2 g/8 h). La duración del tratamiento fue de 7 a 21 días. El tratamiento con vancomicina se monitorizó según la función renal y el tratamiento con aztreonam estaba sujeto a suspensión en el caso de no identificarse organismos gramnegativos en el cultivo. Los autores concluyen que las tasas de curación clínica (66,4% para linezolid, frente a 68,1% para vancomicina) y de éxito bacteriológico (67,9% frente a 71,8%) fueron equivalentes (aunque ligeramente inferiores en el caso de linezolid) en ambos grupos de tratamiento.

Otras infecciones

Infecciones del sistema nervioso central

En un estudio de meningitis realizado con conejos se ha demostrado que linezolid muestra una penetración meníngea adecuada⁴³.

En un estudio realizado con 5 pacientes que recibieron linezolid IV (600 mg/12 h durante una media de 20 días) para el tratamiento de infecciones posquirúrgicas del sistema nervioso central (SNC) causadas por microorganismos grampositivos resistentes a otros antibióticos, se determinaron los niveles del antibiótico en plasma y en líquido ceforraquídeo (LCR). Las concentraciones valle de linezolid en plasma fueron de 0,54 a 5,3 µg/ml, y en LCR de 1,46 a 7,0 µg/ml. La relación entre concentración de LCR y concentración plasmática siempre fue superior a 1 (media de 1,6). Las concentraciones de linezolid en LCR siempre superaron las CIM de los microorganismos causantes de la infección. Los autores concluyen que la inflamación de las meninges puede influir favoreciendo la penetración de linezolid en LCR y cerebro⁴⁴. En otro trabajo que describe un caso en que se empleó linezolid IV (600 mg/12 h durante 6 semanas) para el tratamiento de una meningitis posquirúrgica por *E. faecium* resistente a vancomicina, se determinaron los niveles valle y pico, en LCR y en plasma a partir de la cuarta dosis y se llegó a resultados similares (relaciones siempre superiores a 1) con evolución satisfactoria del paciente⁴⁵.

Además existen otros trabajos que ponen de manifiesto la posible utilidad de linezolid en infecciones del SNC causadas por microorganismos grampositivos multirresistentes^{3,46}.

Infecciones osteoarticulares

Se han realizado estudios sobre la utilización de linezolid en el tratamiento de infecciones osteoarticulares tanto en animales como en seres humanos.

Patel et al⁴⁷ compararon linezolid con cefazolina y placebo en un estudio experimental en ratas, y concluyeron que no hubo diferencias entre los grupos placebo y el tratado con linezolid, y que ambos fueron significativamente menos eficaces en este modelo que el tratamiento con cefazolina.

Melzer et al⁴⁸ trataron con linezolid intravenoso (600 mg/12 h, durante 6 semanas) un cuadro de osteomielitis vertebral y endocarditis causadas por SARM y enterococos resistentes a vancomicina que no fueron controladas con otros antibióticos. Tras 3 semanas de tratamiento con linezolid se procedió a la desbridación quirúrgica de la vértebra afectada, no recuperándose ningún microorganismo del material desbridado, en el que se detectaron altas concentraciones de linezolid.

Infecciones cardiovasculares

Se han realizado estudios experimentales de endocarditis aórtica por SARM en conejos en que se compara linezolid con vancomicina. Los recuentos bacterianos y las válvulas cuyo cultivo fue negativo fueron similares en ambos grupos. Los resultados sugieren que la eficacia de linezolid en este modelo de infección está relacionada con los valores plasmáticos valle que deben ser siempre superiores a la CIM del microorganismo^{49,50}.

En un estudio experimental de endocarditis por *E. faecium* resistente a vancomicina, realizado con ratas, se comparó la actividad de linezolid administrado por vía

intraperitoneal cada 8 h, con vancomicina intraperitoneal administrada cada 8 h. Se realizó el recuento de unidades formadoras de colonias presentes en las vegetaciones, y se concluye que linezolid es más activo que vancomicina⁵¹.

Existen algunos trabajos que hacen referencia a la utilización satisfactoria de linezolid en el tratamiento de endocarditis en humanos, si bien el número total de pacientes es bajo y por tanto la experiencia en humanos es escasa^{52,53}.

Infecciones por micobacterias

Existen autores que han utilizado linezolid para el tratamiento de infecciones por micobacterias. Concretamente en nuestro país se ha comunicado un caso de tratamiento satisfactorio de infección por *M. bovis* multirresistente en un paciente VIH+ con una combinación de linezolid, metronidazol, ácido fusídico, amoxicilina/ácido clavulánico, tiacetazona y clofacimina⁵⁴. Otros autores han comunicado el tratamiento satisfactorio con linezolid de una infección diseminada por *M. chelonae* resistente a claritromicina en un paciente con miastenia grave sometido a terapia con corticoides⁵⁵.

Programa de uso compasivo

Existen datos derivados de la utilización de linezolid en un programa de uso compasivo, referidos al tratamiento de 160 pacientes que recibieron el fármaco para infecciones causadas por *S. aureus*. De éstos, 131 no toleraron vancomicina y 29 tuvieron infecciones que no respondieron a vancomicina. Se administró linezolid IV u oral en dosis de 600 mg/12 h durante un período no especificado. La eficacia clínica en el grupo de pacientes que no toleraron vancomicina fue, al final del tratamiento, algo superior al 90%, pasando a ser algo superior al 85% en la visita de control de curación. En el grupo en que había fracasado la vancomicina, la eficacia de linezolid fue de aproximadamente el 80% al final del tratamiento y el 85% en la visita de seguimiento. La respuesta bacteriológica fue, en ambos grupos, del orden del 90% al final del tratamiento y de alrededor del 80% en el período de seguimiento³⁰.

Varios informes del programa de uso compasivo de linezolid han expuesto los resultados del tratamiento en pacientes con infecciones importantes por grampositivos y secundarias a cáncer o trasplantes de médula ósea o infecciones intraabdominales. En estos informes, el 90% de las infecciones estaban causadas por enterococos resistentes a vancomicina. Las tasas de respuesta clínica en el período de seguimiento tras la finalización del tratamiento oscilaron entre el 75,6 y el 87,6% (tasas de respuesta microbiológica entre el 72,7 y el 90,8%)³⁰.

Erradicación bacteriológica

Las tasas de erradicación bacteriológica se han obtenido principalmente a partir de los distintos ensayos clínicos de fase III, y se resumen en la tabla 4^{30,41,42}.

Resistencia

Se ha comunicado el desarrollo, durante el tratamiento, de resistencia a linezolid en 2 pacientes que participaron en un programa de uso compasivo del fármaco y recibieron tratamiento durante 4-6 semanas. Ambos pacientes eran portadores de dispositivos permanentes que no podían retirarse y padecían infección por *E. faecium* complicada con

TABLA 4. Eficacia bacteriológica de linezolid frente a patógenos específicos en estudios de fase III

Referencia	Fármaco	Tasa de erradicación bacteriana (%)					
		<i>Staphylococcus</i> spp.			<i>Streptococcus</i> spp.		
		<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	Otros	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Perry y Jarvis ³⁰	Lineolid	60,7	62,4	50	–	–	–
	Vancomicina	–	77,8	50	–	–	–
Perry y Jarvis ³⁰	Linezolid	90	–	–	–	–	88,7
	Ceftriaxona-cefpodoxima proxetilo	76,5	–	–	–	–	89,9
Rubinstein et al ⁴²	Linezolid	61	–	–	–	–	100
	Vancomicina	65,2	–	–	–	–	100
Stevens et al ⁴¹	Linezolid	91,4	–	–	79,3	100	–
	Oxacilina-dicloxacilina	84,5	–	–	84,4	66,7	–

bacteriemia. Las CIM iniciales fueron de 2 mg/l en ambos casos y aumentaron hasta 16 y 32 mg/l durante el tratamiento³⁰.

En la ficha técnica del medicamento para Europa, se hace constar que se recuperaron, a partir de 6 pacientes participantes en ensayos clínicos, cepas de *E. faecium* resistentes a linezolid (4 pacientes recibieron dosis de 200 mg/12 h y 2 pacientes 600 mg/12 h). Lo mismo ocurrió en 9 pacientes participantes en un programa de uso compasivo (8 con infección por *E. faecium* y 1 por *E. faecalis*). Todos los pacientes eran portadores de dispositivos fijos o de abscesos no drenados³⁷.

Interacciones

Inhibición de la monoaminoxidasa

El linezolid y sus metabolitos son inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), aumentando los valores de aminas endógenas en el SNC, con el consiguiente riesgo de elevación de la presión sanguínea. Esto explica el hecho de que linezolid pueda interaccionar con agentes serotoninérgicos y adrenérgicos que actúen directa o indirectamente. Por lo tanto, deben adecuarse las dosis en caso de administrar agentes adrenérgicos como dopamina o adrenalina, asociados a linezolid. En voluntarios se ha observado un incremento de la respuesta vasopresora a seudofedrina y fenilpropanolamina, con un aumento medio máximo de la presión sistólica de 32 y 33 mmHg, respectivamente, cuando se administraron asociados a linezolid^{39,56,57}. Un efecto similar se ha observado tras la ingestión de dosis altas de tiramina (> 100 mg), por lo que resulta conveniente evitar la ingestión junto con alimentos o bebidas ricas en esta amina, para que no se produzcan efectos adversos como una hipertensión grave^{39,57-59}.

Es necesario, también, extremar las precauciones cuando se asocia el linezolid a agentes serotoninérgicos, por el peligro de desencadenar un síndrome serotoninérgico (confusión, delirio, somnolencia, temblores, hiperpirexia), si bien este efecto no se ha observado en ensayos clínicos^{30,56-58}. Dicho síndrome no se ha podido observar en voluntarios sanos sometidos a tratamiento concomitante de linezolid con dextrometorfano. Por el hecho de no haberse estudiado la posible presentación del síndrome serotoninérgico tras la administración conjunta de linezolid con otros inhibidores de la recaptación de serotonina, debe vigilarse estrechamente a los pacientes sometidos a estos tratamien-

tos^{39,57,60}. Los datos del ensayo clínico realizado por Rubinstein et al⁴² en pacientes con neumonía nosocomial no muestran ningún caso de interacción por inhibición de la MAO en 118 pacientes (de un total de 203) que fueron tratados con linezolid y otros fármacos susceptibles de producir este efecto (analgésicos, agonistas beta-adrenérgicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, vasopresores).

Efecto sobre el sistema enzimático del citocromo P-450

Linezolid no parece metabolizarse de forma detectable por el sistema enzimático del citocromo P-450 en humanos y no inhibe de forma clínicamente significativa las isoformas CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4^{57,58,60-62}. En algunos estudios realizados con animales se ha puesto de manifiesto una inducción ligera de las isoenzimas CYP2B y CYP2E, pero no ha tenido repercusiones dignas de consideración en la práctica clínica. Por ello, no son esperables interacciones metabólicas de linezolid con otros fármacos a nivel de la inducción o inhibición de estas enzimas. Cuando se ha administrado conjuntamente linezolid con fármacos como warfarina o fenitoína, que se metabolizan por el sistema CYP2C9, o con otros antibióticos (aztreonam, gentamicina) no se han detectado interacciones farmacocinéticas que afecten a ninguno de ellos, y no resulta necesario ningún ajuste de dosis^{39,56,57,60,61}.

Efectos adversos

Incidencia

La seguridad de linezolid se ha evaluado en 7 ensayos clínicos de fase III, controlados y comparativos con otros antibióticos (vancomicina, cefpodoxima, ceftriaxona, claritromicina, dicloxacilina y oxacilina). Los efectos adversos más frecuentemente relacionados con la administración de linezolid son diarrea, cefalea, náuseas y vómitos^{12,30,39,56,59-61,63-66}.

Se ha observado la presencia de colitis pseudomembranosa con linezolid^{57,61}. Otros efectos descritos son: decoloración de la lengua, candidiasis oral o vaginal, alteración del gusto, hipertensión, dispepsia, dolor abdominal localizado, prurito, estreñimiento, mareo e insomnio^{12,39,57,60,61}. Se han observado algunos efectos graves como elevación de enzimas hepáticas, fibrilación auricular, insuficiencia renal y pancreatitis, pero en menos del 1% de los pacientes^{12,39}.

Linezolid se ha asociado con mielosupresión que incluye trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia y anemia^{30,39,60,61,63,67-69}. La incidencia de trombocitopenia (cifras de plaquetas inferiores al 75% del valor normal o inicial) ha sido del 2,4% (1,5% en antibióticos comparativos) y parece relacionarse con la duración de la terapia, generalmente cuando ésta supera las 2 semanas (los pacientes en que apareció fueron tratados con dosis iguales o inferiores a 600 mg/12 h durante al menos 28 días). Estas cifras bajas de plaquetas suelen recuperarse hasta los valores normales después de finalizar el tratamiento^{30,39,57,60,63,67}. En los primeros 6 meses tras la aprobación de su uso, fueron tratados 55.000 pacientes y se detectaron 72 casos de anomalías hematológicas (32 de trombocitopenia, 19 de anemia, 13 de pancitopenia, dos de leucopenia y cinco de alteraciones complejas como bicitopenia)⁶⁷. Como promedio, se observaron efectos hematológicos en aproximadamente 1 de cada 750 pacientes tratados (trombocitopenia 1/1.700; anemia 1/2.900; pancitopenia 1/6.000). Tras la revisión de los casos, se detectó que linezolid no fue la única causa posible de los efectos hematológicos, los cuales también pudieron estar relacionados con la existencia de ciertas enfermedades de base o de otros factores de riesgo concomitantes. Muchos de los pacientes poseían, antes de la exposición a linezolid, citopenias o reservas medulares disminuidas, siendo, por tanto, más sensibles al efecto depresor del antibiótico⁶⁷. En algún estudio se detectaron hemorragias en pacientes trombocitopénicos, pero no pudo determinarse su relación con linezolid⁶⁷. Aunque el efecto sobre las plaquetas es reversible, se aconseja llevar a cabo recuentos de control en los pacientes con riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas cuando existan antecedentes de trombocitopenia o cuando se requieran más de 2 semanas de tratamiento, así como en el caso de administrar una terapia concomitante con fármacos que disminuyan el recuento plaquetario (diuréticos tiazídicos, citostáticos) o alteren la función plaquetaria (antiinflamatorios no esteroides)^{30,66,67}.

En general, linezolid posee un buen perfil de seguridad. Es bien tolerado tanto en administración oral como intravenosa en dosis de hasta 1.250 mg. Las reacciones adversas se han descrito en alrededor del 22% de los pacientes (hasta alrededor del 75% con al menos un efecto adverso) y en el 3% han motivado la suspensión del tratamiento. La mayoría suelen ser de carácter leve o moderado, se resuelven durante el tratamiento o tras finalizarlo y no parecen ser dependientes de la dosis, requiriendo la interrupción de la terapia en el 2,1 y el 3,5% de los pacientes tratados con 600 mg y 400 mg/12 h por vía oral, respectivamente^{12,42,56-58,60-62,70-72}.

Una publicación reciente⁷³ ha puesto de manifiesto la implicación de los efectos adversos observados inicialmente con linezolid y derivados de la mielosupresión, que ahora parecen similares a la toxicidad reversible asociada a cloranfenicol. Se describen 3 casos en los que se produjeron incrementos de la sideremia y la saturación del hierro seguidos de una disminución en el recuento de eritrocitos y una vacuolización de eritroblastos. Los 3 pacientes estaban siendo tratados con otros fármacos no mielosupresores y linezolid fue el único común entre ellos. Además, la secuencia temporal entre el uso de linezolid, las alteraciones hematológicas y la recuperación tras suspender el tratamiento establece una relación causal con el fármaco.

Puesto que linezolid puede administrarse durante períodos de tiempo prolongados o en pacientes ambulatorios, deberían considerarse estos resultados para realizar un seguimiento de la sideremia y los eritrocitos en tales situaciones y suspender el tratamiento en caso necesario.

Precauciones

La suspensión oral de linezolid contiene fenilalanina, lo que debe tenerse en cuenta en los pacientes con fenilcetonuria^{57,59}.

No se ha evaluado el potencial carcinogénico de linezolid en animales, pero sí se ha observado *in vitro* la ausencia de propiedades mutagénicas o clastogénicas (test de Ames, aberración cromosómica en linfocitos humanos, síntesis de ADN)^{30,39,57}. En cuanto al embarazo, no se ha mostrado teratógeno en animales, llegando a producir toxicidad fetal embrionaria sólo a dosis igualmente tóxicas para la madre^{30,39,57}. Se encuentra clasificado con la categoría C de riesgo fetal según la Food and Drug Administration (FDA)^{30,57,60}.

Ubicación de linezolid en la terapéutica antimicrobiana

El aumento de la prevalencia de infecciones por organismos grampositivos multirresistentes ha motivado la búsqueda de nuevas moléculas para erradicarlos. Actualmente se encuentran comercializados en España dos de estos fármacos: la estreptogramina quinupristina-dalfopristina y la oxazolidinona linezolid. Se encuentran en período de investigación clínica otras moléculas como el peptólido daptomicina, el oligosacárido evernimicina, el glucopéptido LY333328 o la gliciciclina GAR-936. Tanto quinupristina-dalfopristina como linezolid tienen peculiaridades que los diferencian entre sí y que matizan su posicionamiento en la terapéutica antimicrobiana⁷⁴:

1. *Mecanismo de acción.* Ambos fármacos actúan inhibiendo la síntesis proteica, pero se trata de compuestos no relacionados químicamente.

2. *Farmacocinética.* Linezolid no se metaboliza a nivel del citocromo P-450, cosa que sí ocurre con quinupristina-dalfopristina.

3. *Vía de administración.* Quinupristina-dalfopristina sólo está disponible para administración IV, mientras linezolid dispone de forma IV y oral.

4. *Interacciones.* Quinupristina-dalfopristina puede interactuar con fármacos que se metabolizan a nivel del citocromo P-450 (CYP3A4), mientras linezolid puede potenciar la acción de fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos por su actividad IMAO.

5. *Espectro de actividad.* Quinupristina-dalfopristina es activo frente a la mayoría de cepas de estreptococos y estafilococos y frente a la mayoría de cepas de *E. faecium*, si bien *E. faecalis* es resistente. Linezolid tiene un espectro similar, siendo activo, además, frente a *E. faecalis*.

6. *Resistencias.* Se han descrito cepas resistentes a ambos fármacos (con mecanismos distintos de resistencia), si bien parece que esta posibilidad es menor en el caso de linezolid.

7. *Reacciones adversas.* En quinupristina-dalfopristina destaca la aparición de artralgias y mialgias, y la irritación

venosa local, que aconseja administrarlo por vía central; por otra parte, en linezolid destaca la posibilidad de producir mielosupresión.

8. *Eficacia clínica en neumonía nosocomial por SARM.* Linezolid se presenta como una alternativa válida a los glucopéptidos para el tratamiento de la neumonía nosocomial por SARM. En este aspecto puede ser preferible a quinupristina-dalfopristina, la cual ha mostrado menor actividad que vancomicina en neumonías nosocomiales causadas por este patógeno⁷⁵.

Ambos fármacos deben utilizarse como fármacos de reserva para situaciones en que, por cualquier causa, fallan las alternativas disponibles. En este sentido, parece prematuro plantear el uso de estos 2 antibióticos como alternativas excluyentes entre sí, ya que, dado su diferente perfil, y a la espera de una mayor experiencia clínica, ambos pueden ser el antibiótico adecuado para tratar con éxito una infección concreta (por su espectro) en un paciente concreto (por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas).

En conclusión, linezolid, por su buena actividad frente a bacterias grampositivas, incluyendo cepas multirresistentes de estafilococos y enterococos, tanto *in vitro* como *in vivo*, y por su bajo nivel de resistencias (por el momento), debe utilizarse como antibiótico de reserva para:

1. Tratamiento de infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos resistentes a glucopéptidos y otros antibióticos (SARM, GISA, enterococos resistentes a vancomicina).

2. Tratamiento de infecciones por grampositivos en pacientes en que por toxicidad no pueden emplearse los antibióticos de elección.

3. Tratamiento secuencial por vía oral en infecciones por grampositivos resistentes en los cuales no existe otra alternativa por vía oral.

En el caso concreto de la neumonía de la comunidad, y a pesar de tener aprobada la indicación no es apropiado el uso de linezolid como fármaco de primera línea ya que el porcentaje de neumococos con resistencia elevada a β -lactámicos es bajo y por tanto en la mayoría de los casos serán útiles dosis elevadas de β -lactámicos, e incluso en el caso de pacientes alérgicos existen alternativas como glucopéptidos o fluorquinolonas activas frente a grampositivos.

Linezolid se presenta como una alternativa prometedora para el tratamiento de infecciones por grampositivos multirresistentes como las del SNC, osteoarticulares, cardiovasculares, infecciones por micobacterias y otras. Su utilidad debe confirmarse con futuros estudios más amplios.

No debe pasarse por alto su perfil de interacciones y efectos adversos, por lo que habrá que vigilar la administración concomitante de fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos, la posible ingestión de alimentos ricos en tiramina y la posibilidad de producción de mielosupresión. Se trata de un fármaco de uso hospitalario con un coste superior al de las otras alternativas y entendemos debe someterse a especial control mediante la elaboración de normas o protocolos de prescripción, dispensación y utilización, en los que deben implicarse todos los estamentos y servicios hospitalarios relacionados con la política de antibióticos de cada centro.

Bibliografía

- Grupo de trabajo EPINE, Vaqué J, Roselló J. Evolución de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles – Proyecto EPINE 1990-1999. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, 2001.
- Waldogel FA. *Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell Douglas Benneet's Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. New York: Churchill-Livingstone, 1995; p. 1755-6.
- García-Rodríguez JA, Muñoz Bellido JL. Epidemiología de la resistencia de grampositivos en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;1:1-7.
- Grau S, Álvarez-Lerma F, Marín M, Gimeno JL. Problemática y soluciones actuales en el tratamiento de las infecciones por microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:393-8.
- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;350:1670-3.
- CDC Update. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin – United States 1997. *MMWR* 1997;46:813-5.
- Rybak MJ, Akins RL. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance: Clinical significance and treatment options. *Drug* 2001;61:1-7.
- Tenover FC. Implications of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 1999;43(Suppl):S3-7.
- Cetinkaya Y, Falk P, Glen C. Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:686-707.
- Shinbarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM, et al. Mechanism of Action of Oxazolidinones: Effects of Linezolid and Eperzolid on Translation Reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 2132-6.
- Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinbarger DL. The Oxazolidinone Linezolid Inhibits Initiation of Protein Synthesis in Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3251-5.
- Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000;59:815-30.
- Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T, Aeschlimann JR, Kaatz GW. Comparative *in vitro* activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperzolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase negative Staphylococci, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:721-4.
- Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, et al. *In vitro* activities of U-100592 and U-100766, Novel Oxazolidinone Antibacterial Agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:839-45.
- Jorgensen JH, Mcelmeel ML, Trippy CW. *In vitro* activities of the oxazolidinone antibiotics U-100592 and U-100766 against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:465-7.
- Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP, James D, Warner M, Gardiner A, et al. Susceptibility of Gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:931-40.
- Gemmell CG. Susceptibility of a variety of clinical isolates to linezolid: A European inter-country comparison. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:47-52.
- Johnson AP, Warner M, Livermore DM. Activity of linezolid against multi-resistant Gram-positive bacteria from diverse hospitals in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:225-30.
- Tubau F, Fernández-Roblas R, Liñares J, Martín R, Soriano F. *In vitro* activity of linezolid and 11 other antimicrobials against 566 isolates and comparison between NCCLS microdilution and Etest methods. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:675-80.
- 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.
- Jones ME, Visser MR, Klootwijk M, Heisig P, Verhoef J, Schmitz FJ. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, saprofloxacina, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin-dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:421-3.
- Cercenado E, García-Garrote F, Bouza E. *In vitro* activity of Linezolid against multiply resistant Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:77-81.
- Noskin GA, Siddiqui F, Stosor V, Hacek D, Peterson LR. *In vitro* activities of linezolid against important gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 2059-62.
- Gobernado M, Santos M. Estudio comparativo de Linezolid con otros antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap* 2001;14(Supl 1):En prensa.
- Hällgren A, Abednazari H, Ekdahl C, Hanberger H, Nilsson M, Samuelsson A, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci in intensive care

- units in Sweden evaluated by different MIC breakpoint systems. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:53-62.
26. Doern G, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 1721-9.
 27. Betriu C, Redondo M, Palau ML, Sánchez A, Gómez M, Culebras E, et al. Comparative *in vitro* activities of linezolid, quinupristin-dalfopristin, moxifloxacin and trovafloxacin against erythromycin-susceptible and resistant streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1838-41.
 28. Zaoutis T, Moore LS, Furness K, Klein JD. *In vitro* activities of linezolid, meropenem, and quinupristin-dalfopristin against group C and G streptococci, including vancomycin-tolerant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1952-4.
 29. Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ. *In vitro* activities of linezolid against multiple *Nocardia* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1295-7.
 30. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: revisión de su uso en el tratamiento de las infecciones graves por grampositivos. *Drugs* 2001;61:525-52.
 31. 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.
 32. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M. Susceptibility testing with linezolid by different methods, in relation to published 'general breakpoints'. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:452-4.
 33. Munchhof WJ, Giles C, Turnidge JD. Post-antibiotic growth suppression of linezolid against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2001;47: 879-83.
 34. Kaatz GW, Seo SM. *In vitro* activities of oxazolidinone compounds U100592 and U100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:799-801.
 35. Mulazimoglu L, Drenning SD, Yu VL. *In vitro* activities of two novel oxazolidinones (U100592 and U100766), a new fluorquinolone (trovafloxacin), and dalfopristin-quinupristin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2428-30.
 36. Fines M, Leclercq R. Activity of linezolid against Gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2000;47:797-802.
 37. Zyvoxid Ficha Técnica para Europa. Farmacia Spain 2001.
 38. Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid 2002. Consulta febrero 2002. Disponible en <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
 39. Linezolid. Drug Evaluation Monographs. DRUGDEX® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System. Englewood, Colorado 2002; Vol 111. Consultada febrero 2002. Disponible en: <http://www.sefh.es/micromedex.htm>.
 40. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Linezolid following Multiple Oral Doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1843-6.
 41. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin A, Duvall SE, Todd WM, et al. Randomized Comparison of Linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3408-13.
 42. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: A randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12.
 43. Cottagnoud P, Gerber CM, Acosta F, Cottagnoud M, Neffel K, Tauber MG. Linezolid against penicillin-sensitive and -resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:981-5.
 44. Villani P, Regazzi MB, Marubbi F, Viale P, Pagani L, Cristini F, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:936-7.
 45. Shaikh ZH, Peloquin CA, Ericsson CD. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid: Case report and literature review. *Scand J Infect Dis* 2001;33:375-9.
 46. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: Case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;33:477-82.
 47. Patel R, Piper KE, Rouse MS, Steckelberg JM. Linezolid therapy of *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3438-40.
 48. Melzer M, Goldsmith D, Grandsen W. Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in a patient receiving hemodialysis and with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremias. *Clin Infect Dis* 2000;31:208-9.
 49. Dailey CF, Dileto-Fang CL, Buchanan LV, Oramas-Shirey MP, Batts DH, Ford CW, et al. Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2304-8.
 50. Oramas-Shirey MP, Buchanan LV, Dileto-Fang CL, Dailey CF, Ford CW, Batts DH, et al. Efficacy of linezolid in a staphylococcal endocarditis rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:349-52.
 51. Patel R, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM. Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:621-3.
 52. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2000;30:146-51.
 53. Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001;32:1373-5.
 54. Valencia ME, Moreno V, Laguna F, González-Lahoz JM. Tuberculosis multirresistente por *Mycobacterium bovis* e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ¿Existen nuevas posibilidades terapéuticas? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:37-9.
 55. Brown-Elliott B, Wallace RJ, Blinkhorn R, Crist CJ, Mann LB. Successful treatment of disseminated *Mycobacterium chelonae* infection with linezolid. *Clin Infect Dis* 2001;33:1433-4.
 56. Cada DJ, Baker DE, Levien T. Linezolid. *Hosp Pharm* 2000;35:980-93.
 57. Linezolid USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex Computerized Clinical Information System. Englewood, Colorado 2002; Vol 111. Consultada febrero 2002. Disponible en: <http://www.sefh.es/micromedex.htm>.
 58. García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MJ. Nuevos antibióticos activos frente a grampositivos. *Rev Esp Quimioter* 2000;13:344-51.
 59. Anon. Linezolid (Zyvox). *Med Lett Drug Ther* 2000;42:45-6.
 60. Physicians Desk Reference, 55th Ed. USA: Medical Economics Company, 2001.
 61. Cupo-Abbott J. Linezolid: A synthetic oxazolidinone antimicrobial for treatment of serious Gram-positive infections. *Formulary* 2000;35:483-97.
 62. Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeimi BO. Linezolid: An oxazolidinone antimicrobial agent. *Clin Ther* 2001;23:356-91.
 63. American Health-System Pharmacists Society. Drug Information ASHP. Bethesda 2001.
 64. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones. A review. *Drug* 2000;59:7-16.
 65. Xiong YQ, Yeaman MR, Bayer AS. Linezolid: A new antibiotic. *Drug of Today* 2000;36:631-39.
 66. Bain KT, Wittbrodt ET. Linezolid for the treatment of resistant gram-positive cocci. *Ann Pharmacother* 2001;35:566-75.
 67. Kuter DJ, Tillotson GS. Hematologic effects of antimicrobials: Focus on the oxazolidinone linezolid. *Pharmacotherapy* 2001;21:1010-3.
 68. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002;34:695-8.
 69. Waldrep TW, Skies DJ. Linezolid-Induced anemia and thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2002;22:109-12.
 70. Norrby R. Linezolid-A review of the first oxazolidinone. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:293-302.
 71. UK Medicines Information Pharmacists Group. Linezolid. Evaluated information for the NHS, June 2001. Disponible en: <http://www.ukdipg.org.uk/docs/linezolid.pdf>.
 72. Plouffe JF. Emerging Therapies for Serious Gram-positive Bacterial Infections: A Focus on Linezolid. *Clin Infect Dis* 2000;31(Supl 4):S144-9.
 73. Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 2001;285:1291.
 74. Livermore DM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: Where, when, which and whether to use? *J Antimicrob Chemother* 2000;46:347-50.
 75. Fagon JY, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:753-62.