Farm Hosp. 2011;35(6):322–325

Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp

ORIGINAL BREVE

Efectividad y uso del linezolid en planta de hospitalización

R. Rivas*, M. Barrera, L. González, V. Domínguez, R. Sánchez y M.M. Romero

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Recibido el 30 de julio de 2010; aceptado el 4 de abril de 2011
Disponible en Internet el 27 de octubre de 2011

PALABRAS CLAVE
Staphylococcus aureus;
Linezolid;
Utilización de medicamentos

Resumen
Objetivo: Linezolid supone una alternativa frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Describir la utilización y efectividad de linezolid.
Métodos: Se recogieron datos demográficos, clínicos y de seguridad de los pacientes hospitalizados. Las fuentes de información fueron las historias clínicas y el programa de gestión de farmacia.
Resultados: Treinta pacientes recibieron tratamiento con linezolid (mediana de edad 69,5 años, 63% varones). La mediana de días con tratamiento fue de 8. La indicación más prevalente fue infección de piel y partes blandas (46,7%). En un 40%, las indicaciones no se ajustaban a las aprobadas por la agencia reguladora. Linezolid se utilizó como tratamiento dirigido (53%) mayoritariamente frente a *Staphylococcus* coagulasa-negativo. La curación clínica se obtuvo en el 83,3% de los casos, y curación microbiológica en el 40%. En 3 pacientes (10%) se describieron reacciones adversas asociadas al tratamiento.
Conclusión: La efectividad y seguridad de linezolid es parecida a la descrita en los ensayos. Su uso fuera de indicación y el elevado número de tratamientos empíricos debe plantearnos el desarrollo de estrategias.
© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Staphylococcus aureus;
Linezolid;
Drug use

Effectiveness and use of linezolid in hospitalisation wards

Abstract
Objective: To describe the use and effectiveness of linezolid as an alternative treatment for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
Method: Demographic, clinical and safety data were collected from hospitalised patients. The information sources were the clinical records and the pharmacy programme.
Results: Thirty patients were treated with linezolid (median age 69.3, 63% male). The median duration of treatment was 8 days. The most prevalent indication was soft tissues and skin infections (46.7%). The indications were off-label in 40% of cases. Linezolid was used as a

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: lukasiskariote@yahoo.es (R. Rivas).

1130-6343/$ - see front matter © 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.farma.2011.04.001

targeted therapy in 53%, especially for coagulase-negative Staphylococcus. Clinical healing occurred in 83.3%, and microbiological healing in 40%. Three patients (10%) experienced side effects from using linezolid.
Conclusion: The effectiveness and safety of linezolid is similar to that described in the trials. Its off-label use and the high number of empirical treatments mean that new strategies must be developed.
© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Linezolid es un antibiótico perteneciente a las oxazolidinonas. Tiene actividad frente a organismos grampositivos y anaerobios, aunque su importancia radica ante todo por su actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). La formulación oral (biodisponibilidad 100%) permite realizar terapia secuencial[1–3].

Linezolid es un fármaco aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (en julio de 2001, modificándose en abril de 2007) para[1]:

- Neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid.
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos **solo** cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a linezolid.

El 26 de abril de 2007 la AEMPS emitió un comunicado en el que se advierte del incremento de mortalidad en pacientes tratados con linezolid y posible infección por gramnegativas o infección mixta, esta nota provocó modificaciones en la ficha técnica[4].

Los estudios de utilización de medicamentos son estudios descriptivos cuya finalidad es examinar en qué grado se pueden transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos; además de una forma de auditoría terapéutica que permite mejorar la calidad de la práctica clínica[5,6].

Este estudio va a describir la efectividad, seguridad y uso de linezolid, en un hospital de segundo nivel en Andalucía (600 camas, 490 en dosis unitaria), tras las modificaciones realizadas en la ficha técnica. Fue aprobado por el Comité Ético del Centro.

Métodos

Población

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. La población diana fue el 100% de los pacientes ingresados durante el año 2008. Los criterios de inclusión fueron pacientes $\geq$ 14 años ingresados en planta de hospitalización y que al menos recibieron una dosis de linezolid. Se excluyeron los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), ginecología y pediatría. Las fuentes de información fueron las historias clínicas de los pacientes y el programa de gestión de unidosis (*MultiBase-TransTOOLs*, versión 4.3-Rev. 7.08).

Variables

Se recogieron datos demográficos: edad, sexo, así como la unidad a la que pertenece el paciente y el servicio prescriptor; datos clínicos: indicación, tratamiento empírico o dirigido, curación clínica (resolución de los signos y síntomas de la infección al final del tratamiento) y microbiológica (negativización de los cultivos al final del tratamiento), duración del tratamiento; datos de seguridad: reacción adversa al medicamento (RAM), muerte.

Estadística

Las variables cualitativas se analizaron descriptivamente mediante frecuencias y las cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión (mediana y rango). Para todos los análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS 12.0.

Resultados

Durante 2008, ingresaron 16.399 pacientes, el 0,18% estuvo en tratamiento con linezolid. Un total de 36 pacientes recibieron linezolid en planta de hospitalización, solo en 30 de ellos se pudo recuperar la historia y cumplían las condiciones mínimas para evaluar al paciente (historia completa del episodio, más de una administración del fármaco).

La mediana de edad de los pacientes, sexo, unidad responsable y servicio prescriptor aparece en la tabla 1.

Las indicación más prevalente fue la de infección de piel y partes blandas (IPPB) con un total de 14 (46,7%) casos (tabla 2), de los que 5 fueron infecciones de herida quirúrgica; seguida de neumonía nosocomial (NN) con 9 (30,0%) casos.

En 12 (40%) pacientes la indicación no se ajustaba a las aprobadas por la AEMPS. De estos 12 pacientes, 6 eran infecciones de partes blandas tratadas de forma empírica. Dos pacientes tenían insuficiencia renal y otro era alérgico a vancomicina, en todos ellos se optó por linezolid.

Se comenzaron de forma empírica 14 tratamientos y 16 de forma dirigida. De los tratamientos empíricos en 5 pacientes hubo desencalado terapéutico, adaptándose al antibiograma; en 5 pacientes se inició linezolid por fracaso terapéutico (en 4 pacientes no se cubría SARM y en uno estaba con vancomicina). De los 16 pacientes que recibieron terapia dirigida, 15 eran microorganismos multirresistentes: 8 (50,0%) *Staphylococcus* cogulasa-negativo, 3 (18,7%) SARM,

Tabla 1 Características de nuestra población

Mediana edad, años (rango)	69,5 (72)
Sexo	
Varón, n (%)	19 (63)
Hembra, n(%)	11 (37)
Unidad a la que pertenece el paciente	
Medicina interna, n (%)	5 (18)
Cirugía general, n (%)	4 (14)
Cardiología, n (%)	4 (16)
Nefrología, n (%)	2 (5)
Neumología, n (%)	1 (2)
Neurocirugía, n (%)	2 (6)
Cirugía vascular, n (%)	9 (30)
Traumatología, n (%)	2 (7)
Urología, n (%)	1 (2)
Servicio prescriptor	
Medicina interna, n (%)	28 (93)
Cirugía vascular, n (%)	2 (7)

Tabla 2 Indicaciones de uso de linezolid

N (%)	Indicación
14 (46,7)	Infección de partes blandas[a]
9 (30,0)	Neumonía nosocomial
3 (10,0)	Bacteriemia[b]
1 (3,3)	Neumonía asociada a la comunidad
1 (3,3)	Osteomielitis[b]
1 (3,3)	Meningitis[b]
1 (3,3)	Peritonitis[b]

[a] En 6 pacientes se trató de forma empírica, por lo que no se ajusta a las indicaciones aprobadas en la ficha técnica.
[b] Indicación no aprobada en la ficha técnica.

2 (12,5%) *E. faecium*, 2 (12,5%), *Enterococcus faecalis*; todos sensibles a vancomicina (CIM≤1), cotrimoxazol, clindamicina o teicoplanina, dependiendo del microorganismo. En 3 de estos pacientes se inició linezolid por fracaso a la vancomicina. Solo en un paciente con neumonía nosocomial se aisló SARM, se cambió vancomicina por linezolid.

La mediana de días con tratamiento fue de 8 (rango 29). Tan solo un paciente se trató por un período mayor a 28 días (30 días).

La curación clínica del episodio se obtuvo en 25 pacientes (83,3%). Solo se pudo constatar curación microbiológica en 12 pacientes (40% del total de los pacientes). En el resto de los pacientes no tenemos información de cultivos negativos tras el tratamiento, ya sea por mejoría clínica del paciente e irse de alta sin sacarle una nueva muestra, o por fallecimiento.

En 3 pacientes (10%) se describen RAM. Una trombocitopenia, clasificada como condicional por el algoritmo de Karch-lasagna modificado, que obligó a la suspensión del tratamiento con linezolid. Dolor durante la administración intravenosa de linezolid, clasificada como probable por el algoritmo, que obligó también a su suspensión. Y una candidiasis clasificada como probable que se resolvió sin influir en la duración del tratamiento o el estado del paciente. Las RAM detectadas fueron notificadas al Centro Andaluz de Farmacología. Fallecieron durante el episodio infeccioso 5 (16,7%) pacientes.

Discusión

El aumento incipiente en la flora microbiana hospitalaria multirresistente[7,8] así como la dudable eficacia de antibióticos tradicionales para estos organismos en determinados casos (el uso controvertido de vancomicina con sensibilidad intermedia en infecciones por SARM[9,10]) hacen que nuevos agentes antibacterianos tengan cabida dentro del arsenal terapéutico tradicional. Por ello es importante realizar un uso racional de las nuevas alternativas terapéuticas, para que en un futuro cercano no pierdan su eficacia.

Nuestro estudio nos pretende mostrar una foto de la situación de este antibiótico, con ello podremos detectar posibles usos irregulares y aplicar una mayor racionalidad a la terapia antimicrobiana.

En cuanto al uso de linezolid, la indicación más prevalente es la IPPB, la mayoría de estos pacientes pertenecen al servicio de cirugía vascular y podemos sospechar que muchas de estas infecciones están en relación con infecciones del pie diabético (dato que no ha sido recogido en nuestra hoja de datos).

En los estudios de Ziglam et al.[15] y Walker et al.[16] de uso de linezolid, podemos destacar varios datos respecto al actual. En ambos, la infección de tejidos y partes blandas fue la indicación más frecuente (26 y 32%) al igual que en el nuestro. Diferente es el caso de los microorganismos aislados siendo el más prevalente en ambos el SARM (56 y 44,7%). Nuestra mediana de días de tratamiento, 8 (rango 29), es muy inferior a la demostrada en estos estudios (14,4 y 22 días). En nuestro estudio el valor de adherencia a las indicaciones aprobadas en la ficha técnica (40%) es más parecido a Walker et al. (53%) que al estudio de Ziglam et al. (tan solo indica que la adherencia a las recomendaciones es muy buena). Debemos destacar que en los artículos reseñados la adherencia, se refiere a una serie de recomendaciones propias, diseñadas por expertos del hospital, habitualmente un equipo multidisciplinario (infectólogo, farmacéutico de enfermedades infecciosas, microbiólogo, preventivista, etc.). En nuestro hospital las únicas recomendaciones son las indicaciones de la ficha técnica, al no poseer un programa activo de control de uso de antibióticos. Su uso fuera de indicación (40% de las pacientes), así como casi un 50% de tratamientos empíricos, debe hacernos replantearnos su manejo en el hospital. La mayoría de los pacientes eran seguidos por medicina interna.

En la tabla 3 se muestran los resultados en cuanto a curación clínica, microbiológica y duración del tratamiento obtenidos en diferentes ensayos que apoyaron la aprobación de linezolid para las diferentes indicaciones. Los estudios no son comparables entre sí, pues las poblaciones son diferentes y el estudio no estaba diseñado para tal fin, pero sirven de referencia. Debemos resaltar que en nuestro estudio no se hace una diferenciación entre las diferentes enfermedades ya que el número de pacientes no es lo suficiente alto en cada una de ellas para establecer una comparación. En nuestro estudio, linezolid parece tener una efectividad parecida a la descrita en los ensayos clínicos. Evidentemente sin un grupo control estos datos deben manejarse con precaución

Tabla 3 Estudios aportados para la aprobación de las diferentes indicaciones

Curación clínica (%)	Curación microbiológica (%)	Días de tratamiento	Indicación	Autor
88,6	88,1	13,4 ± 5,4	Infección de piel y tejidos blandos	Stevens (2000)[11]
66,4	67,9	11,6 ± 3,4	Neumonía nosocomial	Rubinstein (2001)[12]
86,3	87,0	11 ± 4	Neumonía adquirida en la comunidad	San Pedro (2002)[13]
73,2	58,9	12,6 ± 7,1	Infección piel y tejidos blandos, neumonía y urinaria, podían estar asociadas a bacteriemia	Stevens (2002)[14]

y son meramente orientativos, sin poder ser utilizados a la hora de tomar decisiones.

Las RAM detectadas están descritas ampliamente en la bibliografía y en la ficha técnica.

Nuestro estudio tiene las limitaciones de un estudio descriptivo y retrospectivo, el cual se ha basado en la revisión de historias clínicas. Nuestra población se haya muy limitada, sobre todo, porque solo hemos escogido a los pacientes que habían ingresado en planta de hospitalización. Los pacientes de UCI quedan excluidos, siendo un servicio con un alto consumo de linezolid (el 15% del total del hospital).

Una colaboración más estrecha entre el servicio de medicina interna y farmacia debe conducir a un mejor manejo del medicamento. Aunque en nuestro centro el uso no sea excesivo ni contemos con una alta tasa de microorganismos multirresistentes, puede ser útil el uso de políticas de control a posteriori, tras la primera prescripción del facultativo, o usarlo como antibiótico de uso restringido. El incremento de SARM, incluso cepas resistentes a linezolid[17,18], su elevado coste (114,70 €/día tratamiento) y el limitado número de antibióticos del que disponemos debe indicarnos utilizarlo solo en infecciones bien documentadas (IPPB y NN) y cuando otras alternativas no sean posibles (alergia o contraindicación a glucopéptidos).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Zyvoxid® [citado 14-11-2009]. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64109&formato=pdf&formulario=FICHAS.
2. Vardakas KZ, Ntziora F, Falagas ME. Linezolid: effectiveness and safety for approved and off-label indications. Expert Opin Pharmacother. 2007;8:2381–400.
3. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. Clin Pharmacokinet. 2003;42:1129–40.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Alertas Farmacovigilancia [citado 20-11-2009]. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2007-07.pdf.
5. Altimiras J, Bautista J, Puigventos F, Farmacia Hospitalaria Tomo I. Capitulo 2.9. En: Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002.
6. Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2.ª edición Barcelona: Masson-Salvat; 1993.
7. Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP, James D, Warner M, Gardiner A. Susceptibility of Gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. J Antimicrob Chemother. 2000;46:931–40.
8. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:996–1011.
9. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2008;46:193–200.
10. Lodise TP, Miller CD, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, et al. Predictors of high vancomycin MIC values among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2008;62:1138–41.
11. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, 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.
12. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG, et al. 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.
13. San Pedro GS, Cammarata SK, Oliphant TH, Todisco T. Linezolid versus ceftriaxone/cefpodoxime in patients hospitalized for the treatment of Streptococcus pneumoniae pneumonia. Scand J Infect Dis. 2002;34:720–8.
14. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections. Clin Infect Dis. 2002;34:1481–90.
15. Ziglam HM, Elliott I, Wilson V, Hill K, Nathwani D. Clinical audit of linezolid use in a large teaching hospital. J Antimicrob Chemother. 2005;56:423–6.
16. Walker S, Dresser L, Becker D, Scalera A. An assessment of linezolid utilization in selected Canadian provinces. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2006;17:177–82.
17. An D, Lee MY, Jeong TD, Sung H, Kim MN, Hong SB. Co-emergence of linezolid-resistant Staphylococcus aureus and Enterococcus faecium in a patient with methicillin-resistant S. aureus pneumonic sepsis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;69:232–3.
18. Seral C, Sáenz Y, Algarate S, Duran E, Luque P, Torres C, et al. Nosocomial outbreak of methicillin- and linezolid-resistant Staphylococcus epidermidis associated with catheter-related infections in intensive care unit patients. Int J Med Microbiol. 2011.