

Palau de Congressos
"La Llotja"

4 i 5 de novembre de 2011
Lleida

Jornades

www.scmimc.org

SOCIETAT
CATALANA
DE
MALALTIES
INFECCIOSES
I
MICROBIOLOGIA
CLÍNICA

Multiresistència en Gram +

Núria Fernández Hidalgo

Nieves Larrosa Escartín

Hospital Universitari Vall d'Hebron

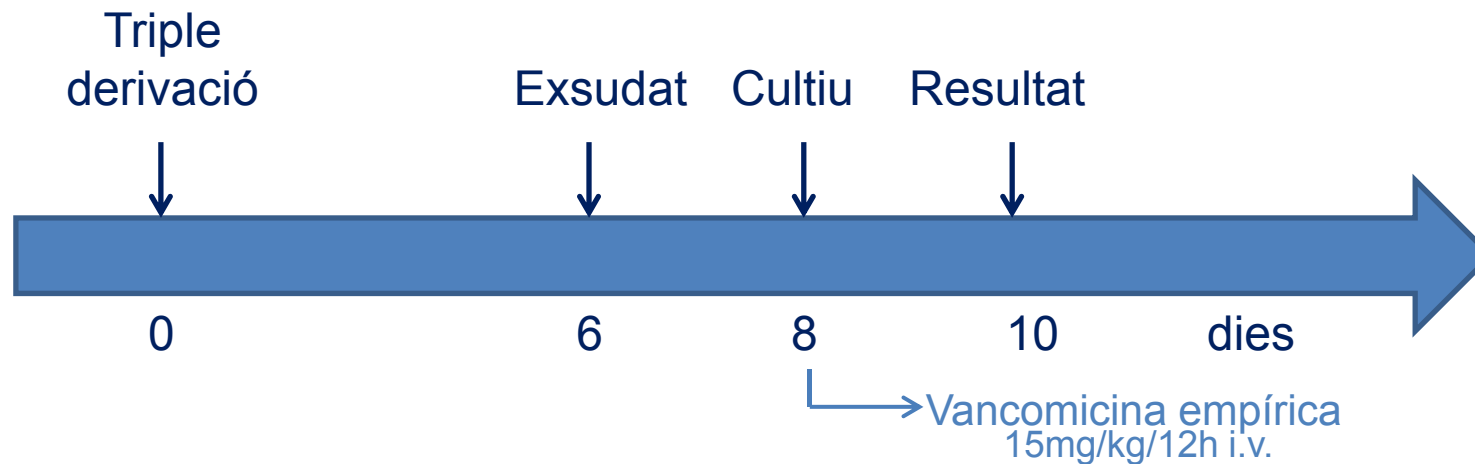
PROGRAMA



Cas clínic

Home de 61 anys d'edat.

Antecedents patològics: fumador, DM2, DLP



Cas clínic

Cultiu de l'exsudat de la ferida esternal

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Penicil·lina	R
Cloxacil·lina	R
Eritromicina	R
Clindamicina	R
Vancomicina	S
Teicoplanina	S
Gentamicina	R
Rifampicina	R
Ciprofloxacina	R
Cotrimoxazol	R

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Cas clínic (I)

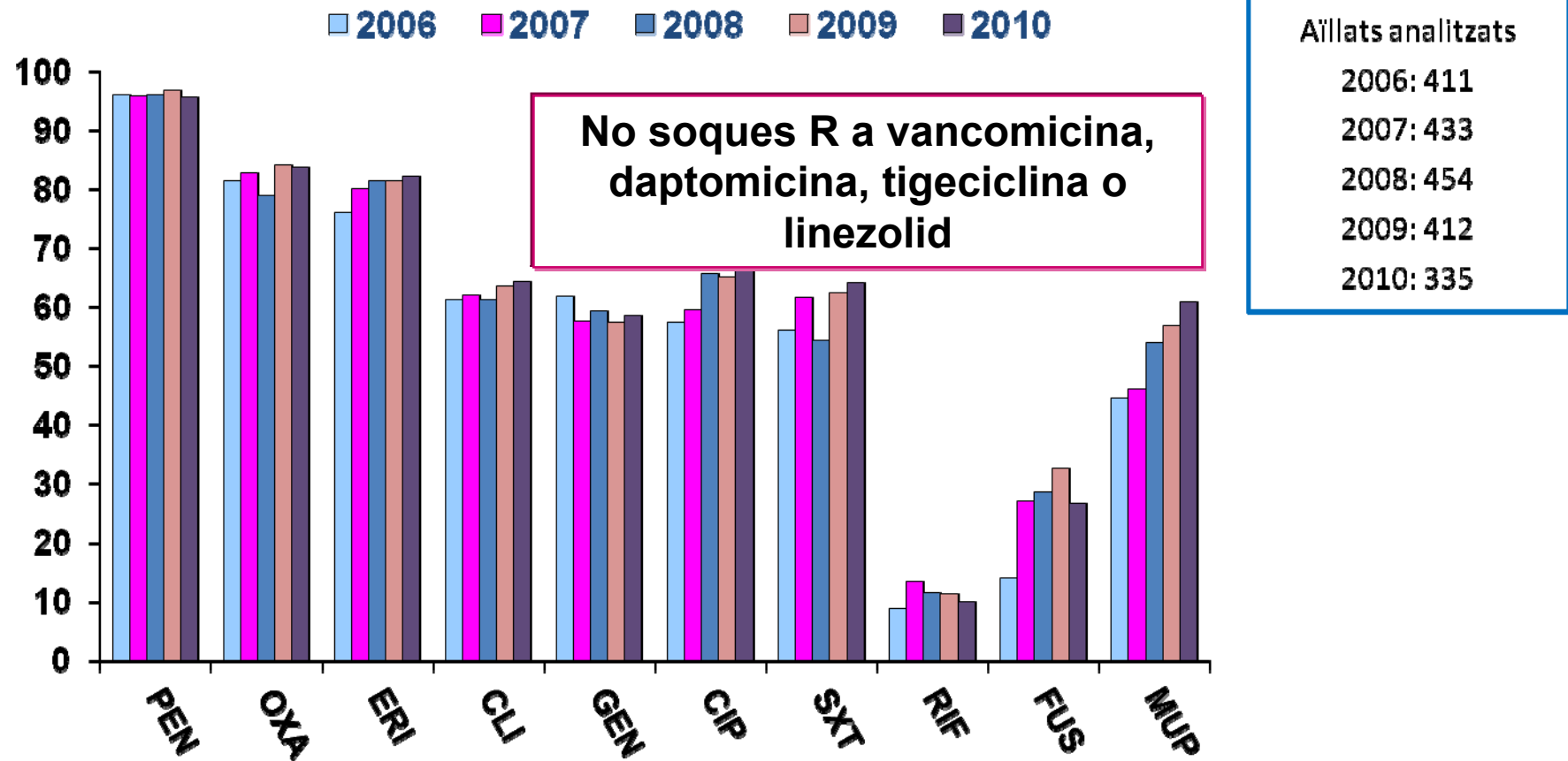


PEN10: penicil.lina
OXA.1: oxacil.lina
VAN30: vancomicina
TPN30: teicoplanina
ERY15: eritromicina
CLI.2: clindamicina
LINEZ: linezolid
RIF.5: rifampicina
GEN10: gentamicina
CIPR5: ciprofloxacina
SxT25: cotrimoxazol
FUCID: àc. fusídic
MUPIR: mupirocina
TOB10: tobramicina
CFO30: cefoxitina

Staphylococcus epidermidis

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

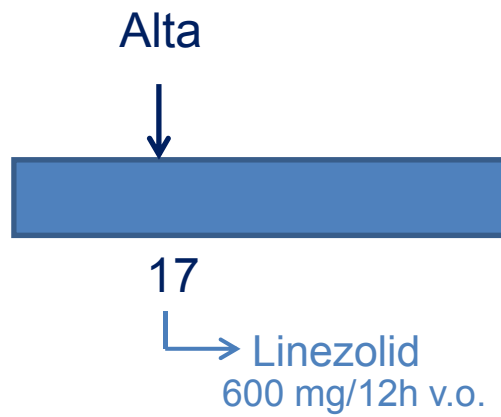
Bacterièmia per EPCN: Evolució de les resistències



PEN: penicil·lina; CLX: cloxacil·lina; ERI: eritromicina; CLI: clindamicina; GEN: gentamicina; CIP: ciprofloxacina;
SXT: cotrimoxazol; RIF: rifampicina; FUS: ác. fusídic; MUP: mupirocina.

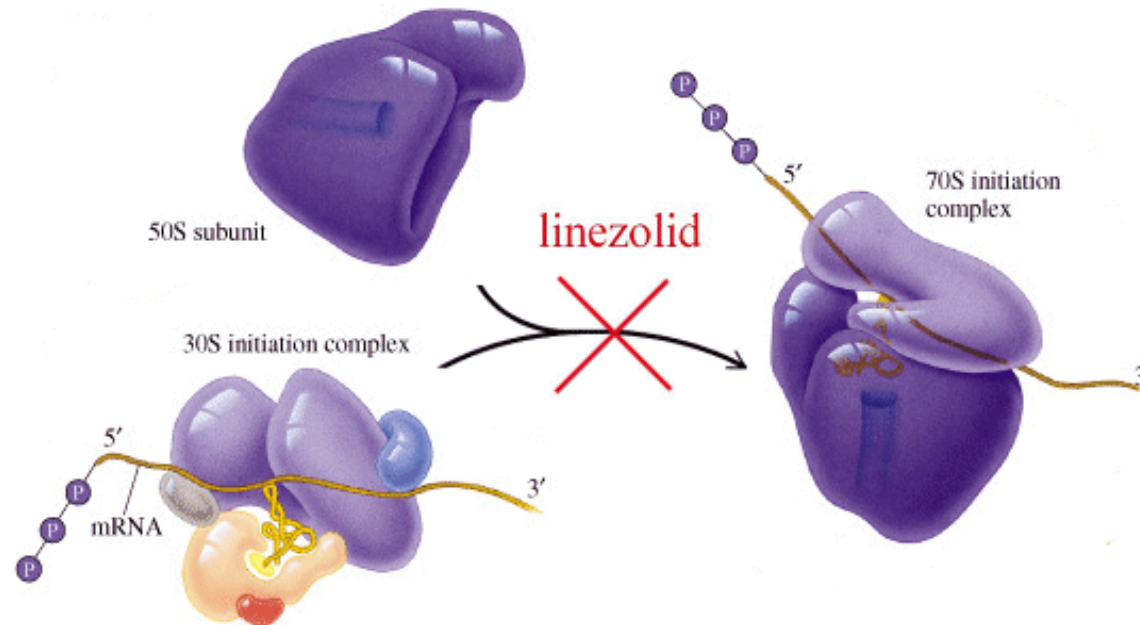
Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Cas clínic



Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid: Mecanisme d'acció



AUC / CIM \geq 100

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid: Mecanismes de resistència

1. Mutacions cromosòmiques:

- a. Domini V del ARNr 23S (gen *rrn*): Gly2447Thr, Thr2500Ala i Gly2576Th
- b. Gens codificadors de les proteïnes ribosomals L3 i L4 de la subunitat ribosòmica 50S: gens *rplC* i *rplD*

2. Codificació plasmídica:

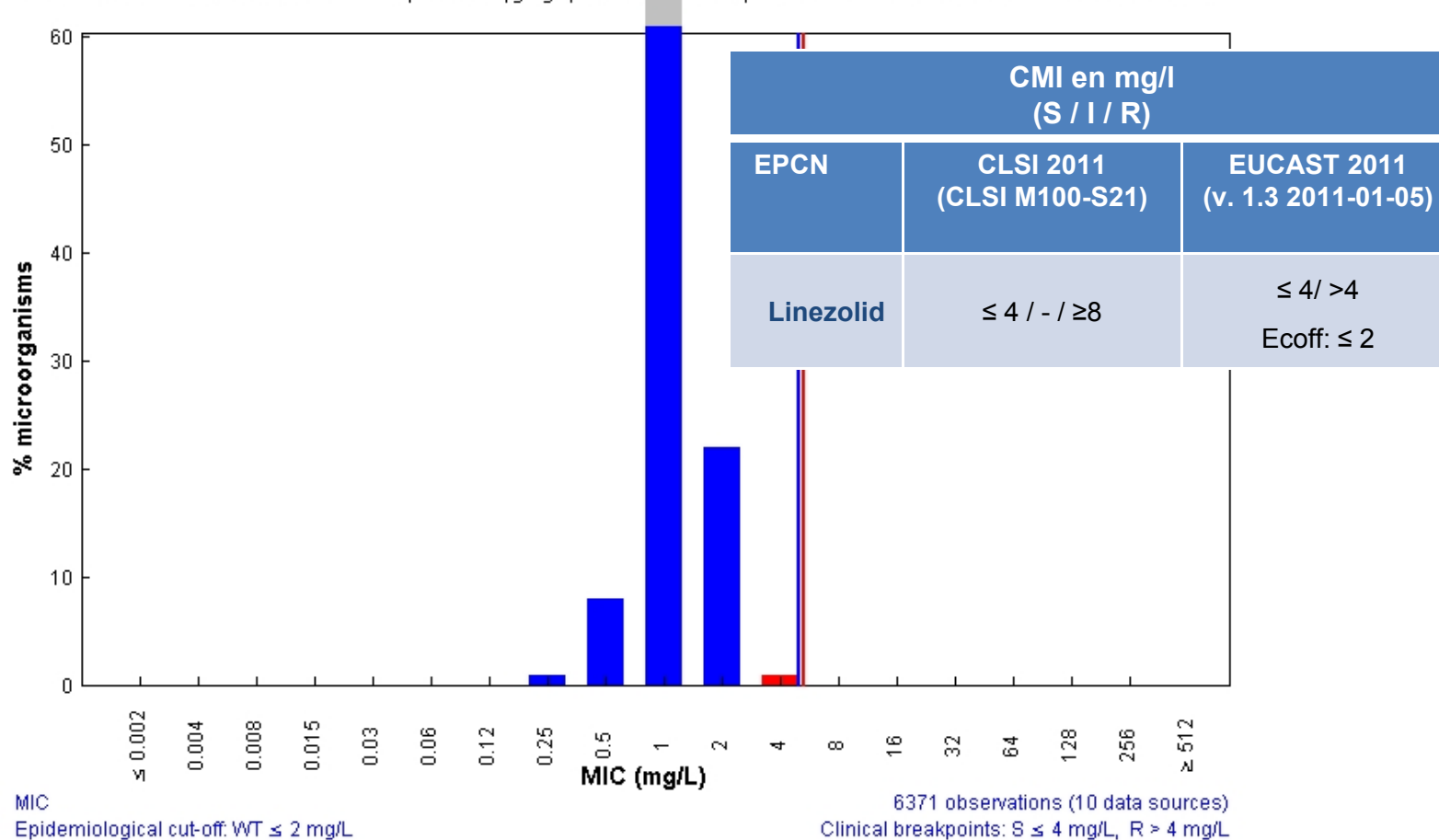
Adquisició del gen *cfr* que codifica la producció d'una metiltransferasa ribosòmica. Resistència associada al cloranfenicol, les pleuromutilines, la clindamicina, les oxazolidinones i l'estreptogramina A (fenotip PhPLOSaA).

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid: Distribució de les CIMs

Linezolid / *Staphylococcus coagulase negative*
 EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2011-10-31

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Potència del Linezolid: ZAAPS 2009

Biedenbach DJ. DMID.2010;68:459-67.

Organisme (no. avaluat)	% d'inhibició acumulatiu segons la CIM de linezolid (µg/ml)						
	≤0.12	0.25	0.5	1	2	4	≥8
<i>S. pneumoniae</i> (636)	1.1	2.5	38.8	98.7	100.0		
<i>S. grupo viridans</i> (214)	0.0	1.9	30.4	96.3	100.0		
<i>S. beta-hemolític</i> (375)	0.0	0.0	7.2	98.4	100.0		
<i>S. aureus</i> (2958)	0.0	0.1	1.3	37.5	100.0		
<i>Enterococ</i> (744)	0.0	0.0	4.3	51.5	99.5	99.5	100.0
<i>EPCN</i> (827)	0.0	0.9	25.9	94.1	99.3	99.5	100.0

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid: Activitat

Table 2

Antimicrobial activity of linezolid and eleven other compounds tested against 4,633 coagulase-negative *Staphylococcus* spp. strains categorized by oxacillin susceptibility

Antimicrobial agent	Oxacillin-susceptible (n = 1 360)			Oxacillin-resistant (n = 3 273)			Resistant
	Category ^a	Resistant	%	Category ^a	Resistant	%	
Linezolid							0.0
Vancomycin							0.5
Teicoplanin							0.3
Quinupristin/dalfopristin							0.6
Erythromycin							82.2
Clindamycin							52.3
Chloramphenicol							5.1
Doxycycline							5.1
Ampicillin							100.0
Cefazolin							100.0
Cefotaxime							100.0
Trovafloxacin	0.06	1	91.6	6.5	1	8	52.8

ICAAC 2002:

- SENTRY: *S. epidermidis*, *S. oralis* i enterococ R a linezolid
- Infecció nosocomial per *E. faecalis* Amp^R / Linezolid^R.
- VRE Linezolid^R en malalts trasplantats hepàtics.

^a NCCLS [2002] broth microdilution method and interpretive criteria.

Linezolid: Detecció de la resistència

1. **Microdilució:** Tècnica recomanada.
2. **E-test:** CIMs més baixes que per microdilució
3. **Disc-difusió:** sols detecta alt nivell de resistència (CMI >32 mg/L)

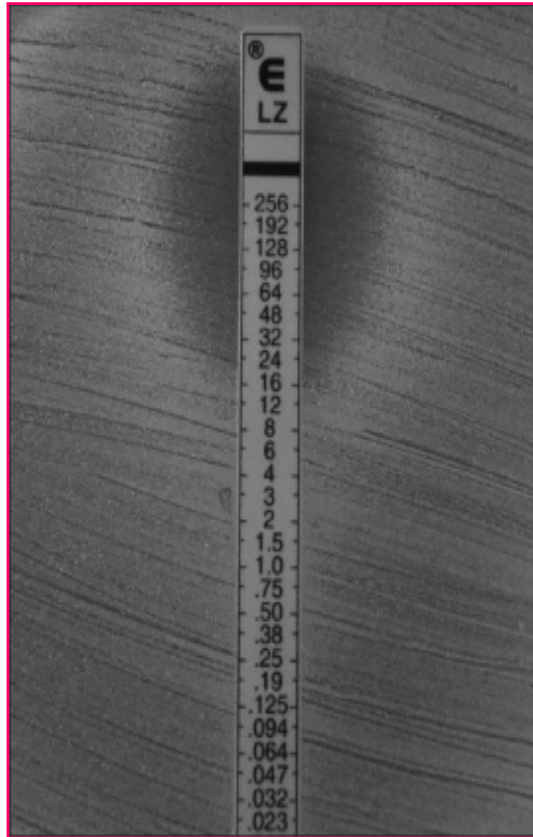


Gen *cfr*: R associada a clindamicina i cloranfenicol i sensibilitat als macròlids.

Morosini et al. Protocolos microbiológicos SEIMC. 2011

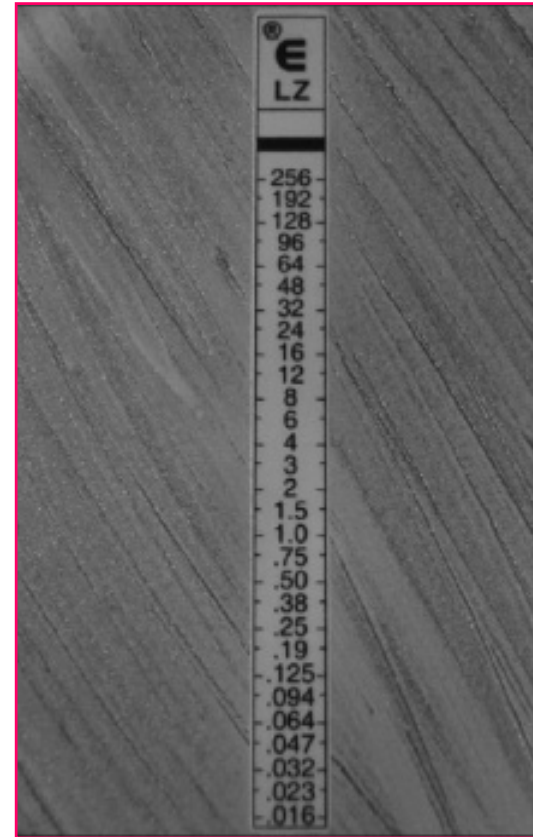
Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid: Detecció de la resistència



Staphylococcus kloosii

CIM >16 µg/ml



Staphylococcus cohnii

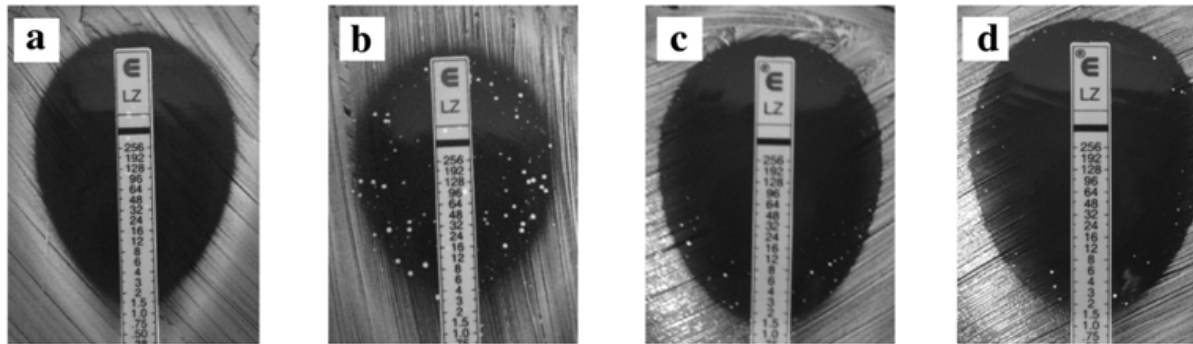
CIM >256 µg/ml

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

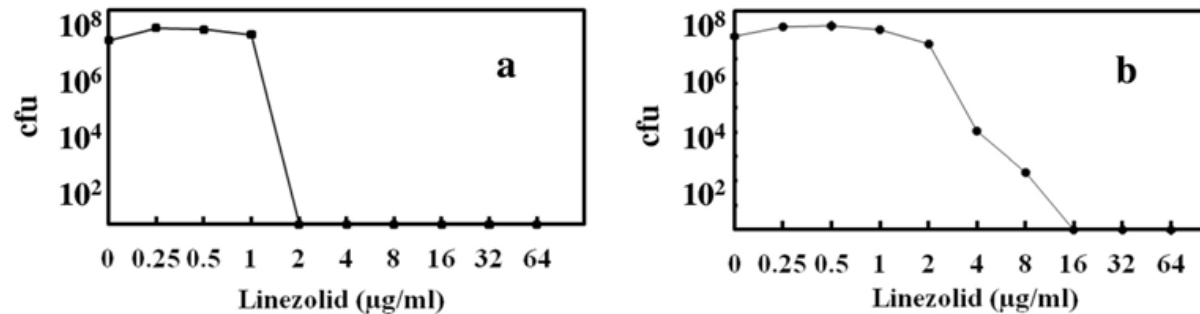
Linezolid: Detecció de la resistència

Fig. 1. Emergence of linezolid-resistant subclones by Etest and their population analysis

(A) E-test



(B) Population analysis



Ikeda-Dantsuji, Y. et al. 2011. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55(5):2466-2468

Linezolid: Epidemiologia de la resistència

Programa ZAAPS 2002-09

Europa: 12-24 centres de 11 països / 13.404 bacteris GP

Any	País	Organisme	Organisme	% S Linezolid
2007	Irlanda	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	>99.9

Table 4
Listing of linezolid-resistant isolates characterized during the 2009 ZAAPS study

Isolate ID number	Organism	Country	Linezolid MIC	Resistance mechanisms	Sex/age	Prior linezolid exposure
115-10842A	<i>Staphylococcus cohnii</i>	Mexico	32	<i>cfr</i>	M/30	N
115-5738X	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Mexico	32	<i>cfr</i> , L3 (D159Y, L101V, S158Y)	M/36	N
115-12898A	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Mexico	32	<i>cfr</i> , L3 (D159Y, L101V, S158Y)	F/50	Y
86-14078A	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Italy	32	<i>cfr</i>	M/39	–
219-30D	<i>E. faecium</i>	Korea	32	G2576T	–	–
88-6803A	<i>E. faecium</i>	Germany	32	G2576T	M/25	–
88-652D	<i>E. faecium</i>	Germany	8	G2576T	M/75	–
232-4071X	<i>E. faecalis</i>	China	8	L4 (F101L)	–/59	–

“–” = unknown.

Ross JE, et al. J Chemother. 2011;23(2):71-6.

Biedenbach DJ. DMID.2010;68:459-67.

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid: Resistència a Espanya

Localització (any) Ref. Bibliogràfica	Organisme	Nº pacients (mostra)	Mecanisme de resistència	Resistències associades
H. Salamanca (2005) Rdez-Tarazona RE. IJAA. 2007.	<i>S. haemolyticus</i>	1 (CVC)	Mut. ARNr23S	M ^R EriClin ClorRif Sxt
H. La Paz Madrid (2005-06) Gómez-Gil R. DMID. 2009.	<i>E. faecalis</i>	12 (He, CVC, HQx, LP, piel, dren, uro)	Mut. ARNr23S	GHR FQ Eri Clin Q/D
H. 12 de Octubre Madrid (2005-07) Rdez-Aranda A. DMID. 2009.	<i>S. haemolyticus</i>	15 (He, CVC, HQx, RS, LP)	Mut. ARNr23S	M ^R G EriClinCip Sxt Rif Tei
H. de Santiago de Compostela (2008) Treviño M. EJCMIID. 2009.	<i>S. hominis</i>	20	Mut. ARNr 23S	ND
H. Lozano Blesa Zaragoza (2008) Seral C. IJMM. 2011.	<i>S. epidermidis</i>	21 (He/ CVC)	Mut. ARNr23S	M ^R GTK Clor Clin
H. San Carlos Madrid (2008) Morales G. CID. 2010.	<i>S. aureus</i>	15 (He, CVC, LCR, RS, HQx)	Gen <i>cfr</i>	M ^R G Eri Clin Cip Sxt
H. Granada (2008) Solorzano A EJCMIID. 2010.	<i>S. hominis</i>	9 (He)	Mut. ARNr 23S	M ^R G Lev Sxt, hGP
H. Son Espases i Son Llàtzer Mallorca (2008-09) Ruiz de Gonozui E. EIMC 2011	<i>S. hominis</i>	14 (He, CVC, LCR, Lort. Pa)	Mut. ARNr23S	M ^R T FQ Sxt GP

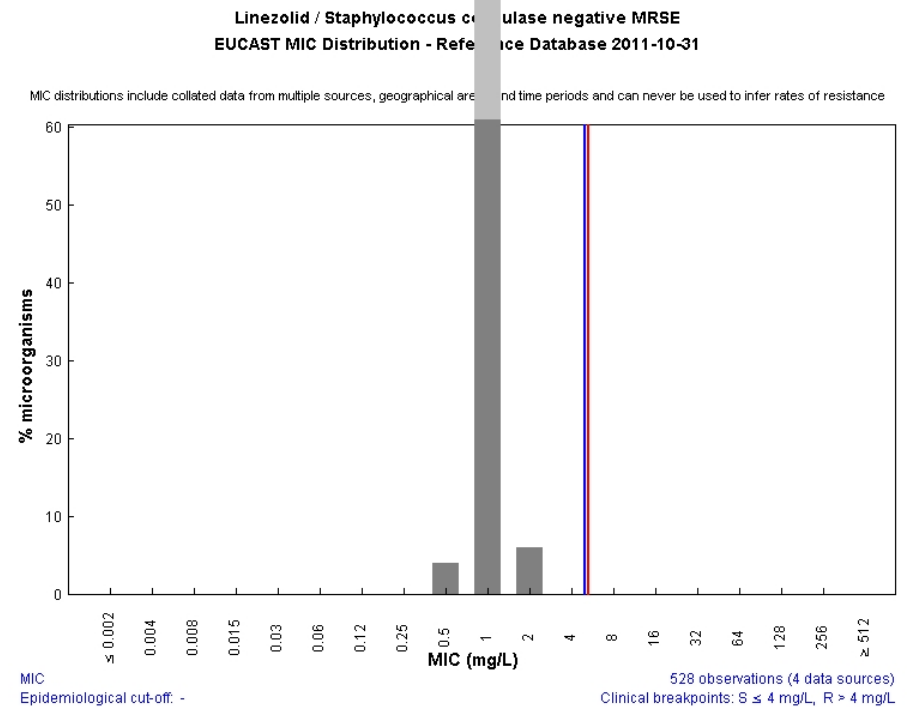
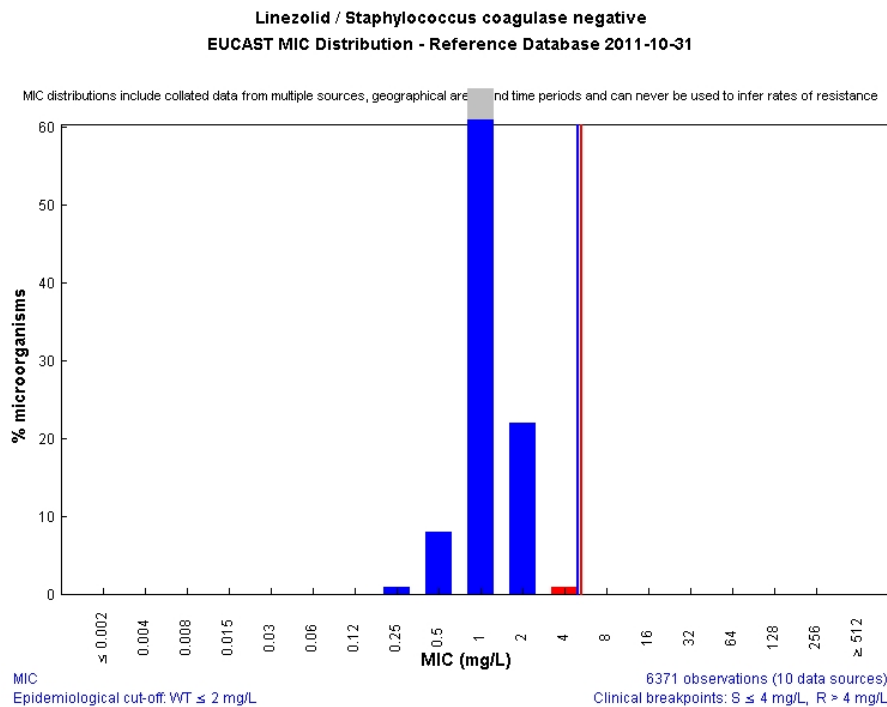
Linezolid: Resistència a Espanya

Estudis multicèntrics

Estudi Ref. Bibliogràfica	Organismes analitzats	Soques LNZ resistents	Mecanismes de resistència	Resistències associades en EPCN
Estudio VIRA (2010) Hemocultius / 41 hospitals Picazo JJ. DMID 2011	316 SASM 187 SARM 199 EPCN	0 2 16	Mut. ARNr23S (11) <i>cfr</i> (7)	Tolerancia a vanco 9,6% i a teico en 21,9% soques Teico I + R 13,1 % 1 <i>S. warneri</i> CIM dapto = 2 µg/ml
Grupo español para el estudio de estafilococos (2006) Tall d'un dia / 145 hospitals Cuevas O. EIMC 2008.	463 <i>S. aureus</i> 403 EPCN	0 1	Mut. ARNr23S	2 soques Teico I (0,5%)

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid: Influència de la resistència a meticil.lina



Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

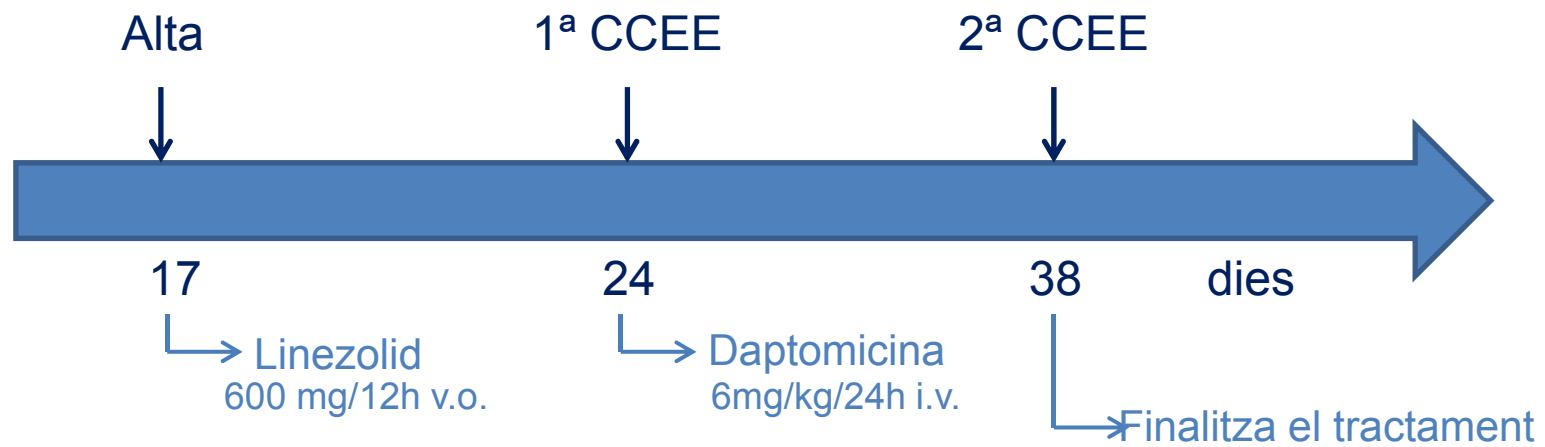
Influència de la resistència d'altres famílies d'antimicrobians

CMI en mg/l (S / I / R)			Table 2. MIC distribution of vancomycin, teicoplanin and daptomycin for linezolid-resistant CoNS strains									
	CLSI 2011 (CLSI M100-S21)	EUCAST 2011 (v. 1.3 2011-01-05)	Number of strains at the following concentrations (mg/L)									
			Antibiotics	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
Vancomicina	<i>S. aureus:</i> ≤ 2 / 4-8 / ≥16	≤ 2 / >2	Vancomycin	0	0	1	17	10	4	1	0	0
	EPCN ≤ 4 / 8-16 / ≥32		Teicoplanin	0	5	1	4	3	9	9	2	0
Teicoplanina	≤ 1 / 2 / ≥ 4	<i>S. aureus i lugdunensis:</i> ≤ 2 / >2 EPCN: 4 / >4	Daptomycin	10	11	4	8	0	0	0	0	0
Daptomicina	≤ 1	≤ 1 / >1	Totes les soques s'inhibeixen amb daptomicina									

Bongiorno D et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2336–40

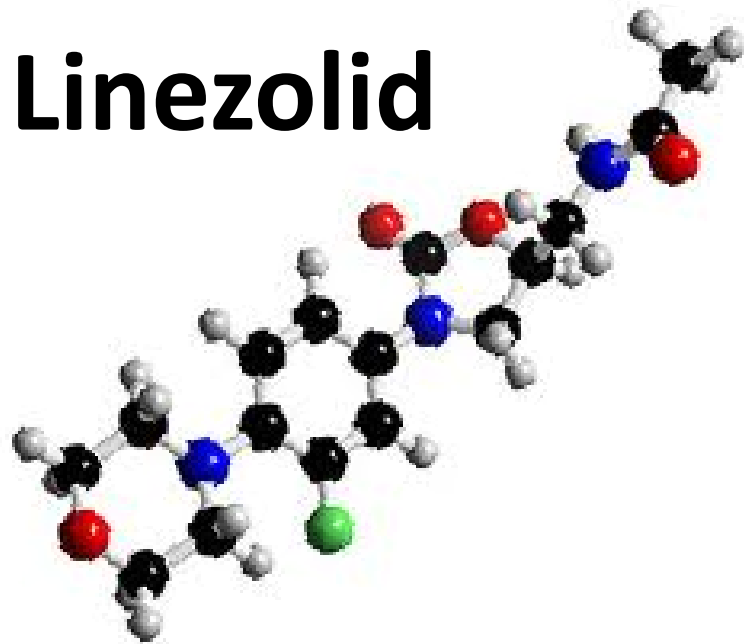
Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Cas clínic



Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid



Fitxa tècnica de linezolid

- Biodisponibilitat oral aproximada del 100%
- No requereix ajustar la dosi en:
 - Edat avançada
 - Sexe femení
 - Insuficiència renal avançada
 - Insuficiència hepàtica
 - Ús concomitant de rifampicina

Seguretat de linezolid

Risc d'aparició d'efectes adversos durant tractament llargs amb linez

Estudi	n	Durada tractament	Efectes adversos	Retirada linezolid
Rao N <i>Clin Infect Dis 2004</i>	20	Mediana 70 d (42-110)	12 (60%)	3 (15%)
Razonable RR <i>Mayo Clin Proc 2004</i>	20	Mediana 30 d (21-42)	10 (50%)	2 (10%)
Rayner CR <i>Infection 2004</i>	55	Mitjanes 52 i 22 d	31 (56%)	16 (29%)
Senneville E <i>Clin Ther 2006</i>	66	Mediana 91 d (32-252)	34 (52%)	23 (35%)
Salinas-Bostrán A <i>Enferm Infec Microbiol Clin 2010</i>	17	Mediana 112 d (84-112)	5 (29%)	5 (29%)

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid i insuficiència renal

Brier ME. AAC 2003

Canvis farmacocinètics de linezolid en funció de la funció renal

	Cmax	AUC
ClCr > 80	12.7 (SD 2.6)	110 (SD 22)
ClCr 40-80	15.5 (SD 7.1)	128 (SD 53)
ClCr 10-39	10.8 (SD 3.1)	127 (SD 66)
ClCr <10 (sense HD)	15.4 (SD 5.0)	141 (SD 45)

Freqüència de trombocitopènia/anèmia en funció de la funció renal

Estudi	Efecte advers	Insuficiència renal	Sense insuficiència	p
Lin YH. 2006	Trombocitopènia	64.7%	35.6%	0.039
Wu VC. 2006	Anèmia	71.4%	36.5%	0.003
	Trombocitopènia	78.6%	42.9%	0.003

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid i insuficiència renal

Soriano A. AAC 2007

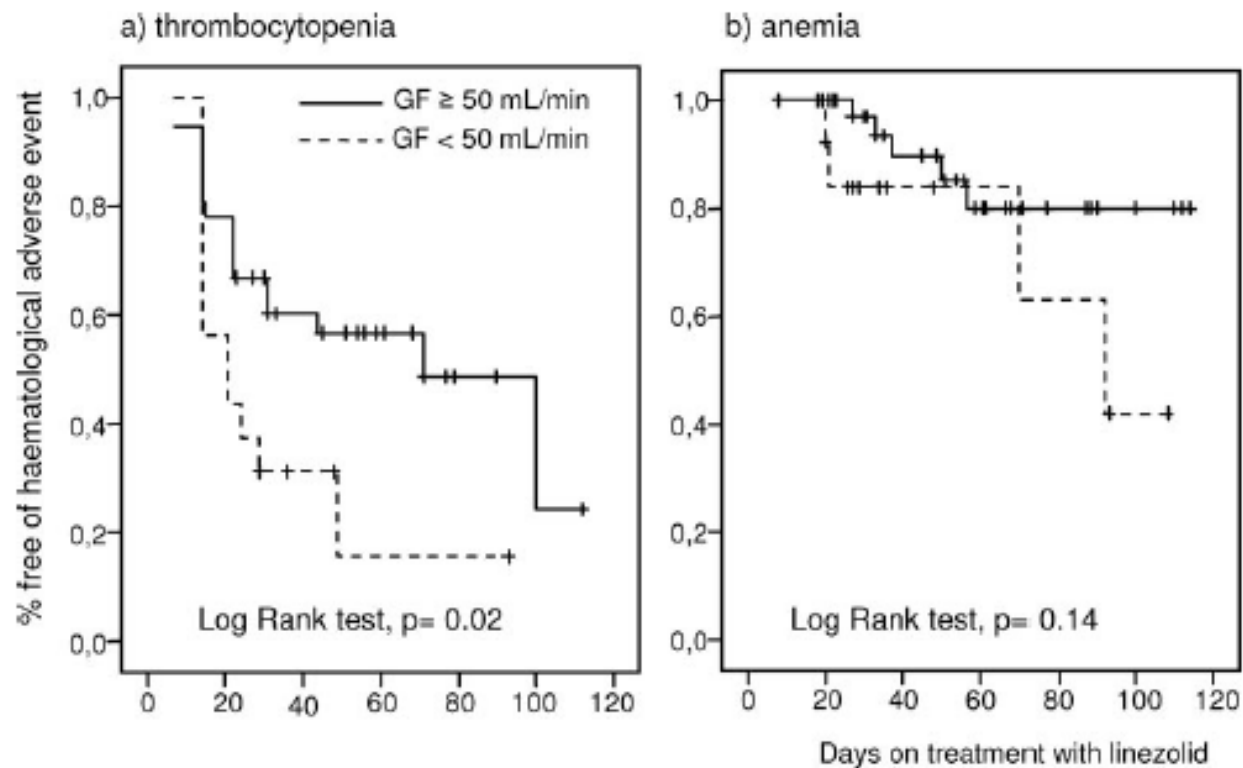
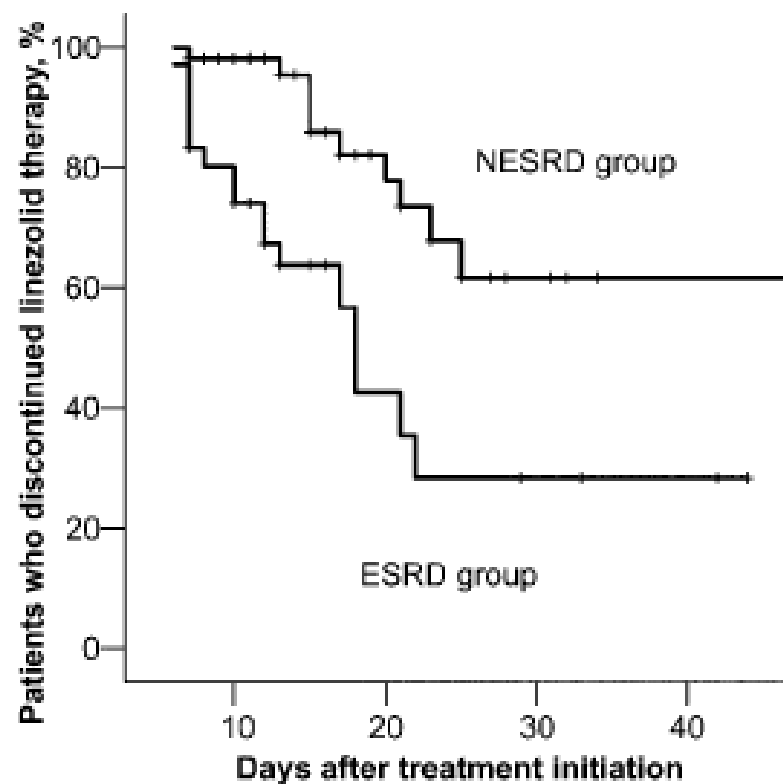


FIG. 3. Cumulative probability of hematological adverse events according to GFR.

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid i insuficiència renal

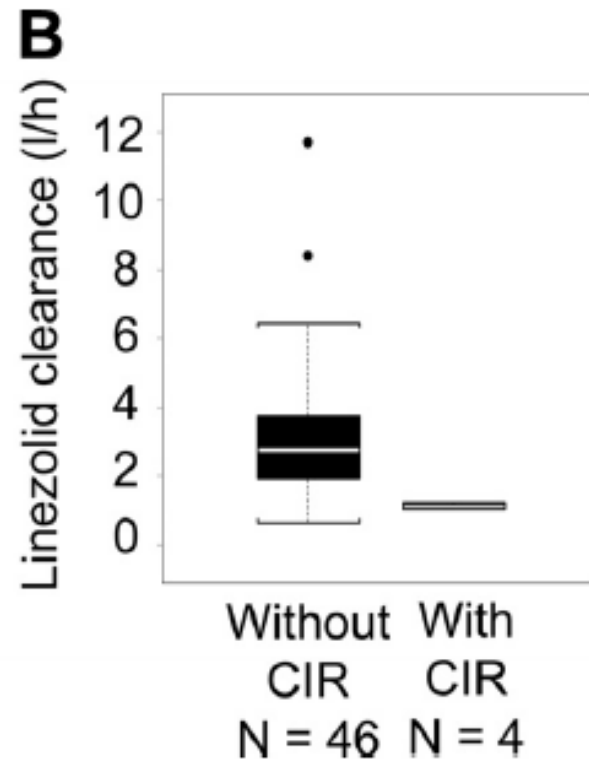
Wu VC. *CID* 2006



Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid i insuficiència hepàtica

Sasaki T. *AAC* 2011



Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Linezolid i insuficiència hepàtica

Ikuta S. *J Infect Chemother* 2011

Factors de risc d'aparició de trombocitopènia durant el tractament

	Trombocitopènia	No trombocitopènia	p
Hepatopatia crònica	10 / 21	1 / 22	0.0012
Bilirrubina total	1.77 (SD 0.49)	0.68 (SD 0.15)	0.0008
GOT	43 (SD 5)	25 (SD 3)	0.0015
GPT	39 (SD 5)	26 (SD 4)	0.0401

Linezolid i edat

Abe S. *J Clin Pharmacol* 2009

>58 anys: ↓ Clearance de linezolid

Relació entre edat i aparició d'anèmia

Estudi	Anèmia	Sense anèmia	p
Senneville E. 2006*	63.3 anys (SE 3.8)	50.3 anys (SE 2.1)	0.002
Jover-Díaz F. 2010			0.043

*>58 anys s'associa de forma independent amb l'aparició d'anèmia

Linezolid i rifampicina

Gandelman K. *J Clin Pharmacol* 2011

16 voluntaris sans

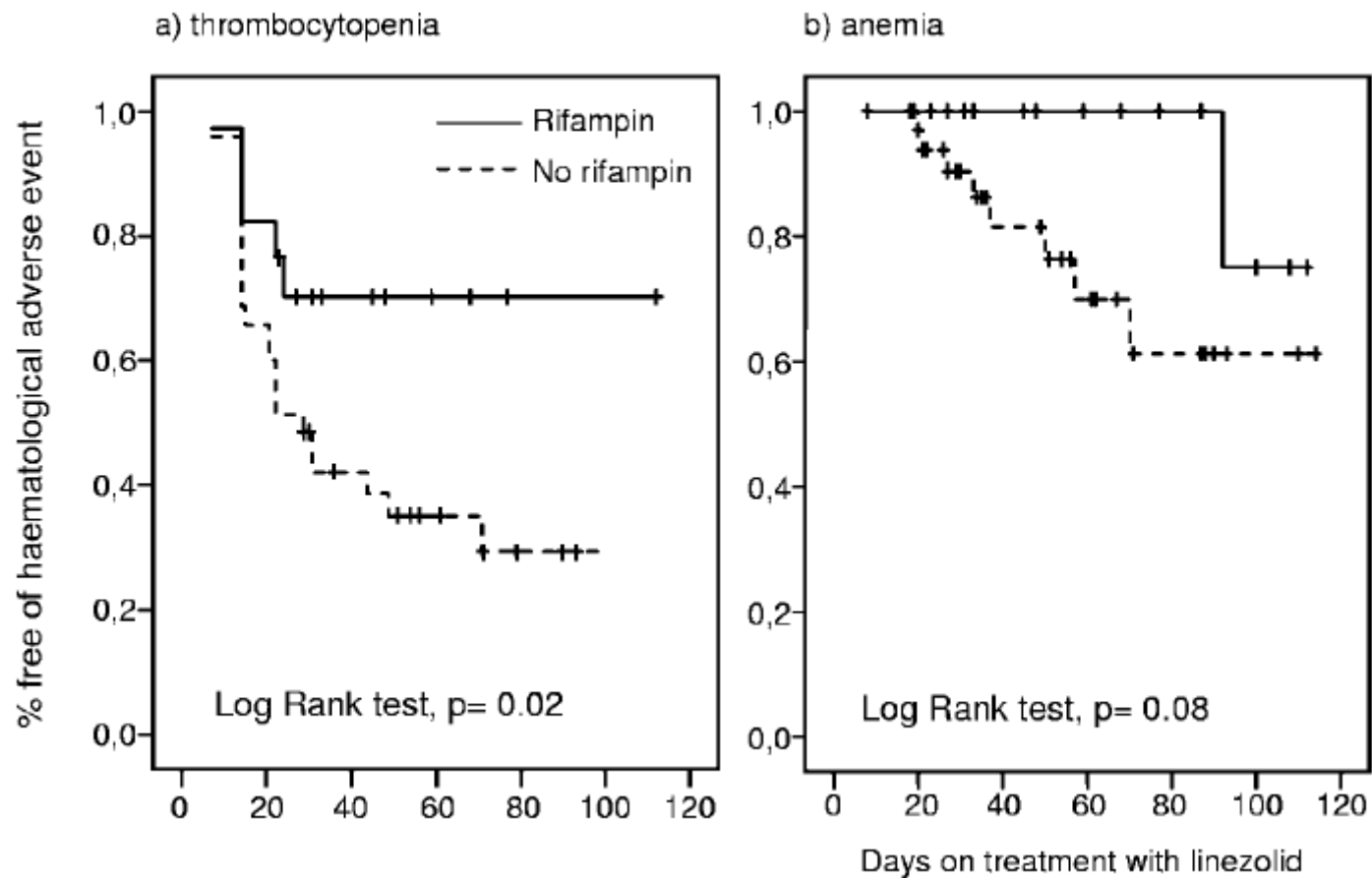
Linezolid + rifampicina: ↓AUC 32% i Cmax 21%

Legout L. *JAC* 2010

	Linezolid + rifampicina	Altres combinacions	p
Mitjana de setmanes de tractament fins l'aparició d'anèmia	13.4 (SD 8.7)	9.5 (SD 4.3)	0.001

Linezolid i rifampicina

Soriano A. *AAC* 2007



Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Nivells plasmàtics de linezolid

Sousa R. *Rev Esp Quimioter* 2011

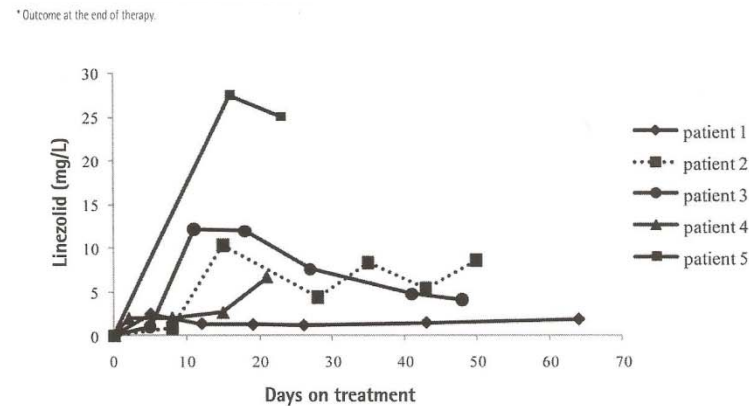


Figure 1 Weekly linezolid trough serum concentration during treatment in each patient.

Nivells plasmàtics de linezolid

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

PK-PD de linezolid

- Dades PK

- Antibiòtic moderadament lipòfil
- Distribució àmplia pel l'organisme amb acumulació intracel·lular (LCR o líquid de revestiment epitelial)
- Metabolisme hepàtic 60% per oxidació (inhib. MAO A y B). No implica el citocrom p450.
- Eliminació 80% renal (30% D inalterada en orina), 10% fecal (importants diferències interindividuals en l'aclariment total del fàrmac).

- Dades PD

- Actividad antibacteriana temps-depenent
- Index temps > CMI = 80-100% o AUC/CMI>100
- Efecte post- antibiòtic

Àmplia variabilitat interindividual en PK

Estudis de nivells plasmàtics

Paràmetre PK	Sans (18p) Stalker (DU)	Sepsis (8p) Adembri 1 ^{ad}	Crítics neurol. (5p), Beer 1 ^{ad}	Sans (10p) Dehghanyar DU	Xoc sèptic (16p) Thallinger DU	Sepsis (8p) Thallinger DU	Sans (18p) Stalker ee	Neuroquirúrg. (14 p) Myrianthefs ee
Cmax (mcg/mL)	13.4 (1.73)	13.1(4.3)	12.4 (4.2)	12.84 (2.57)	14.23 (3.45)	14.23 (4.13)	15.7 (2.62)	18.6 (9.6)
Cmin (mcg/mL)		1.1(1.5)	0.5 (0.3)				3.84 (2.46)	5.6 (5)
Tmax (h)	0.5 (0.101)	0.5	1h	0.84 (0.17)	0.52 (0.41)	0.49 (0.07)	0.513 (0.03)	1.5
AUC_{0-24h} (mg*h/L)	79.2 (27.8)	57.9 (24.6)	43.9 (13)(0-12h)	78.3 (25)	70.78 (28)	50.9 (23)	93.4 (32.3)	128.7 (83.9)
Vd (L)	46.0 (11.2)	55.7 (33.7)	63.2 (37)	51.47 (10)	60.37 (14)	57.15 (18)	45.5 (4.87)	52.8
t1/2 (β)(h)	4.40 (2.36)	3.5 (2.2)	3.1 (1.3)	4.73 (2)	4.92 (2)	3.14 (1.5)	4.77 (1.69)	
CL_T (mL/min)	138 (38.7)	215.8 (107.9)	229 (58.7)	143	163	246	123 (40)	121.6

- Molts estudis PK s'han realitzat després de l'administració d'una única D, no un cop assolit l'estat estacionari.
- N^o reduït de pacients inclosos.

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents

Són els nivells plasmàtics un factor predictor de toxicitat?

Nivells plasmàtics i toxicitat

- S'ha identificat una correlació entre un menor CL de linezolid i una reducció dels nivells d'Hb sèrica i de plaquetes (*Hiraki Y, et al. Am J Med Sci 2011*).
- Un menor ClCr s'ha correlacionat amb un menor Cl Linezolid, amb valors de Cmin i AUC_{0-24h} més alts i major freqüència de trombocitopènia (*Matsumoto K, et al. Int J Antimicrob Ag 2010*)
- Sèrie de 3 casos amb IR que correlaciona una major AUC_{0-24h} de linezolid amb un menor recompte de plaquetes i Hb (*Tsuji, et al. J Infect Chemother 2011*)
- Sèrie de 5 casos que sugereix associació entre nivells elevats de linezolid i toxicitat hematològica (*Sousa R, et al. Rev Esp Quimioter 2011*).
- Cas de possible hiperlactacidèmia relacionada amb nivells tòxics de linezolid en un pacient transplantat (*Pea F. CID 2006*).

*Di Paolo A. Clin Pharmacokinet 2010
Hiraki Y, et al. Am J Med Sci 2011
Matsumoto K, et al. Int J Antimicrob Ag 2010
Sousa R, et al. Rev Esp Quimioter 2011
Tsuji, et al. J Infect Chemother 2011*

Nivells plasmàtics i toxicitat

La monitorització dels nivells plasmàtics és una estratègia costo-efectiva, especialment en poblacions especials (major variabilitat PK interindividual) o amb factors clínics o microbiològics d'alt risc de toxicitat o fracàs terapèutic (CMI \geq 2mg/L, en teràpies substitutives renals, etc)

(Di Paolo A, et al. Clin Pharmacokinet 2010)

Degut a la elevada variabilitat interindividual observada en la PK de linezolid es recomana la monitorització dels nivells plasmàtics en aproximadament el 30% dels pacients per evitar risc de toxicitat per sobreexposició o el fracàs terapèutic.

(Pea F, et al. AAC 2010)

Nivells plasmàtics i toxicitat en tractament de llarga durada

P794 Linezolid plasma levels in long-term treatment of osteoarticular infections: relationship with haematologic toxicity

N. Berenguer, S. Luque, L. Sorli, L. Puig, F. Álvarez-Lerma, J.P. Horcajada, S. Grau (Barcelona, ES)*

Differences between patients with and without thrombocytopenia at the end of the LZD treatment			
	Non thrombocytopenia Mean (SD) or (%)	Thrombocytopenia Mean (SD) or (%)	p
N ^o patients	7	5	
Age (years)	67.83 (17.41)	64.60 (19.36)	0.755
Gender (male)	4 (57.14%)	3 (60%)	1.000
Cmax (mcg/ml)	10.36 (4.82)	12.484 (2.43)	0.397
Cmin (mcg/ml)	2.22 (1.51)	4.58 (1.95)	0.062
Patients with therapeutic levels	3 (42.86%)	3 (60%)	1.000
Length of LZD therapy (days)	119.17 (78.47)	49.60 (28.64)	0.065
GFR (mL/min)	85.07 (42.11)	95.6 (51.90)	0.980
Alb (g/dL)	3.3 (0.78)	3.9 (0.516)	0.388
HbB (g/dL)	11.25 (1.08)	9.37 (1.09)	0.085
HbE (g/dL)	11.55 (1.8)	10.35 (2.043)	0.160
PtB (x10 ³ cells/mcL)	372.67 (105.59)	260.0 (39.43)	0.027
PtE (x10 ³ cells/mcL)	318.17 (126.80)	125.6 (13.01)	0.013

- Un recompte baix de plaquetes a l'inici del tractament amb linezolid és un factor de risc d'aparició de trombocitopènia
- S'observa una tendència entre el valor de la Cmin o vall de linezolid i la durada del tractament, ambdós amb l'aparició de trombocitopènia.

Nivells plasmàtics i toxicitat en tractament de llarga durada

P794 Linezolid plasma levels in long-term treatment of osteoarticular infections: relationship with haematologic toxicity

N. Berenguer, S. Luque, L. Sorli, L. Puig, F. Álvarez-Lerma, J.P. Horcajada, S. Grau (Barcelona, ES)*

Differences between patients with and anemia and without at the end of the LZD treatment			
	Non_Anemia Mean (SD) or (%)	Anemia Mean (SD) or (%)	p
Nº patients	10	2	
Age (years)	62.67 (16.93)	83.00 (8.48)	0.129
Gender (male)	5 (50%)	2 (100%)	0.470
Cmax (mcg/ml)	11.31 (4.32)	11.41 (1.79)	0.974
Cmin (mcg/ml)	3.32 (2.17)	3.15 (2.06)	0.883
Patients with therapeutic levels	5 (50%)	1 (50%)	1.000
Length of LZD therapy (days)	87.22 (70.98)	89.00 (83.44)	0.999
GFR (mL/min)	93.7 (39.3)	36.00 (5.65)	0.001
Alb (g/dL)	3.69 (0.76)	3.00	0.407
HbB (g/dL)	10.30 (1.34)	11.55 (1.06)	0.204
HbE (g/dL)	11.40 (1.68)	7.25 (1.20)	0.010
PtB (x10 ³ cells/mcL)	344.78 (90.75)	216.50 (61.52)	0.074
PtE (x10 ³ cells/mcL)	246.33 (145.149)	160.00 (38.18)	0.442

- S'observa una major freqüència d'aparició d'anèmia en els pacients amb un FG reduït a l'inici del tractament amb linezolid.

Farmacocinètica en el tractament dels microorganismes multiresistents