

11219
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA

Linezolid IV/Oral vs. vancomicina IV en el
tratamiento de infecciones bacterianas por cocos
Gram-positivos en niños

TESIS

Que para obtener el título de:

Infectologo Pediatra

Presenta:

Dra. Tania Gadea Alvarez

Director de tesis:

Dr. José de Jesús Coria Lorenzo

299 158

México D.F.

Septiembre 2001





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

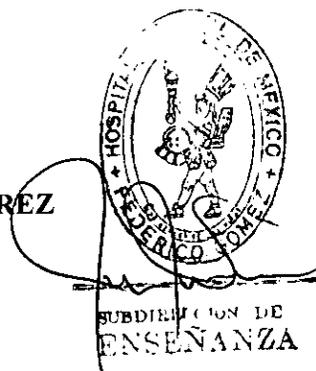
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA

**Linezolid IV/Oral vs. vancomicina IV en el
tratamiento de infecciones bacterianas por cocos
Gram-positivos en niños**

Tesista

DRA TANIA GADEA ALVAREZ

Residente de infectología pediátrica



Director de tesis

2006

~~DR JOSE DE JESUS CORIA LORENZO~~

Infectólogo pediatra adscrito y coordinador de residentes del Departamento de Infectología



~~SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M~~

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo el Doctor Luis Ignacio Rossano Muñoz por su gran apoyo, por su confianza en mí y por el impulso y motivación que me ha dado para seguir adelante siempre, a pesar de las adversidades.

A mi hijo que se ha convertido en mi más grande motivación en todos los aspectos de mi vida, aunque aún no se encuentre entre nosotros.

A mis padres por su amor, por su apoyo incondicional, y por sus consejos sabios que me han ayudado en todo momento.

A mis hermanos por su comprensión, y por su compañía a pesar de las distancias.

A mi director de tesis Dr José de Jesús Coria Lorenzo y al Jefe del Departamento Dr Demóstenes Gómez Barreto de quienes recibí una gran enseñanza durante mi formación como subespecialista.

A mis compañeros por haberme brindado su amistad.

Al personal de los Laboratorios central y de Bacteriología por su colaboración.

Estudio realizado con el financiamiento de los Laboratorios Pharmacia & Upjhon.

INDICE

Resumen	5
Abstract	6
Abreviaciones y definiciones de terminología	7
Antecedentes	8
Justificación	13
Planteamiento del problema	13
Objetivos	13
Hipótesis	13
Materiales y métodos	14
• Diseño del estudio	14
• Diseño de la muestra	14
a. Universo de trabajo	14
b. Muestra del estudio	14
• Criterios de selección	15
• Grupos de estudio	17
• Definición de las variables	17
a. Definición de la enfermedad	17
b. Variables de desenlace	19
• Descripción general de estudio	20
a. Programación de eventos	21
b. Tratamiento de pacientes	22
c. Esquemas de tratamiento	23
d. Evaluaciones de eficacia y seguridad	24
e. Eventos adversos	25
Análisis estadístico	26
Cosnideraciones éticas	26
Resultados	27
Discusión	29
Conclusiones	30
Bibliografía	31
Anexos	34

RESUMEN

Linezolid IV/Oral vs. vancomicina IV en el tratamiento de infecciones bacterianas por cocos Gram-positivos en niños.

Tesista: Dra Tania Gadea Alvarez, Director de tesis: Dr José de Jesús Coria Lorenzo.

Objetivo del Estudio: Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de linezolid administrado por vía oral o intravenosa, en comparación a vancomicina administrada por vía intravenosa, en el tratamiento de infecciones sospechadas o confirmadas por cocos Gram-positivos en niños.

Material y métodos: De octubre de 2000 a septiembre de 2001 se realizó un ensayo clínico aleatorizado, abierto, comparativo. La población del estudio fueron pacientes pediátricos hospitalizados, desde 3 meses hasta los 11 años de edad, con sospecha o confirmación de infección debida a bacterias gram-positivas. Se excluyeron los pacientes con endocarditis, infecciones músculo-esqueléticas (incluyendo osteomielitis y artritis séptica) e infecciones del SNC (incluyendo meningitis). Se asignaron a uno de los grupos de tratamiento con linezolid IV/VO ó vancomicina IV. La duración del tratamiento fue de 10-14 días consecutivos y la duración de la participación del paciente en el estudio: generalmente, hasta 49 días, incluyendo el tratamiento y el seguimiento. Se tomaron muestras para biometría hemática (BH), química sanguínea (QS), y cultivos de las áreas afectadas en la evaluación basal, al 3°, 10° día y al final del tratamiento y en una visita final a los 12 a 28 días después de la última dosis.

Resultados: Se incluyeron a 16 pacientes, 8 fueron asignados al grupo de linezolid y 8 al de vancomicina (9 niñas y 7 niños), con una mediana de edad de 49 meses. Los diagnósticos infectológicos fueron sépsis, neumonía y e infecciones de piel y anexos. El germen más frecuente fue *Staphylococcus coagulasa* negativo (18.8%), además de gérmenes resistentes (12.6%). La tasa de respuesta clínica al tratamiento en cada grupo fue similar con una $p=1.00$, al igual que la tasa de erradicación microbiológica (100% para linezolid y 75% para vancomicina, $p=1.00$). Los pacientes tratados con linezolid por vía oral después del tercer día tuvieron una tasa de respuesta clínica del 100%, reduciendo la estancia hospitalaria a 5 días contra 13 días con el manejo IV. No hubo alteraciones demostrables de la BH y QS en ambos grupos y el evento adverso más frecuentemente encontrado fue el síndrome del niño rojo en los pacientes con vancomicina con una diferencia estadísticamente significativa de $p=0.04$.

Conclusiones: Linezolid es tan efectivo clínica y microbiológicamente como vancomicina, en el tratamiento de diversas infecciones por bacterias Gram positivas, con una mayor seguridad y tolerabilidad, con la ventaja de poder ser utilizado por vía oral, lo que puede permitir reducir la estancia hospitalaria de los pacientes.

ABSTRACT

Linezolid IV/PO vs. vancomycin IV treatment in Gram-positive bacterial infections in children.

Thesis responsible: Gadea T Ph, MD. Thesis director: Coria J, Ph.

Objective: Evaluation of linezolid IV/PO of effectivity, security and acceptance in comparison with vancomycin given by intravenous route in suspected or confirmed Gram-positive bacterial infections in children.

Material and methods: Since October, 2000 to September, 2001 it has been done a randomized clinical surveillance, opened and comparative. "Hospital Infantil of Mexico" inpatients children from 3 months to 11 years old with confirmed or suspected Gram-positive bacterial infection have been studied. Patients with endocarditis, bone and soft tissue infections have been excluded (including osteomyelitis and arthritis) and central nervous system infections (including meningitis). One group has been treated with linezolid IV/PO and the other with vancomycin IV. Treatment duration from 10 to 14 days and we follow up these patients until 49 days. Hemogram, AST, ALT, creatinine, electrolytes, have been taken. Cultures in the 3th, 10th, end of treatment and 12 to 28 days after treatment.

Results: Sixteen patients have been included, 8 received linezolid and 8 vancomycin (9 girls and 7 boys) with a mean age of months. The diagnoses were sepsis, pneumonia, and skin infections. The most isolated bacteria was *Staphylococcus coagulase negative* (18.8%); we found resistance in 12.6%. Treatment response were similar in both groups ($p=1.00$); bacterial eradication were 100% for linezolid and 75% for vancomycin ($p=1.00$). Patients treated with linezolid PO after the third day of IV linezolid had a 100% good clinical response, reducing the staying at the hospital 5 days against 13 days to whom were treated with linezolid IV. There were not adverse effects on hemogram and other test and the most clinical adverse effect was the red child syndrome in patients treated with vancomycin a statistical clinical difference of $p=0.04$.

Conclusions: Linezolid is clinical and microbiologically effective as vancomycin in various Gram-positive bacterial infections. It is more secure and has a better acceptance, and it has the advantage that can be used orally and this fact reduce hospital staying.

ABREVIACIONES Y DEFINICIONES DE TERMINOLOGIA

EA	Evento Adverso
AZTM	Aztreonam
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
BHC	Biometría hemática completa
CDC	Centros para Control y Prevención de la Enfermedad
C_{MIN} & C_{MAX}	Concentración mínima y máxima
CRF	Formato de reporte de caso
S. Dextrosa al 5%	solución de dextrosa al 5%
PSD	Presión sanguínea diastólica
VFT	Visita al final del tratamiento
V-S	Visita de seguimiento
NAH	Neumonía nosocomial o adquirida en el hospital: para fines de este protocolo, la neumonía que aparece después de ingresar al paciente a una institución hospitalaria.
ITT	Intención de tratar
LC/MS/MS	Cromatografía líquida/Espectroscopia de masas tandem
LZD	Linezolid
MAP	Promedio de presión arterial
IMAO	Inhibidor de la monoamino oxidasa
METZ	Metronidazol
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SERM	<i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente a meticilina
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina
ESRM	Especies de <i>Staphylococcus</i> resistentes a meticilina
NNEA	Nivel en el que no se observan efectos adversos
P&U	Pharmacia & Upjohn
PK	Farmacocinética
SPRP	<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a penicilina
PSS	Presión sanguínea sistólica
PyA	Piel y Anexos
PdC	Prueba de Curación
IVU	Infección de vías urinarias
VAN	Vancomicina
ERV	<i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina

ANTECEDENTES

La neumonía nosocomial representa únicamente el 15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital, sin embargo tiene una tasa de mortalidad muy elevada. La neumonía nosocomial está asociada a una tasa de mortalidad del 8% al 20% de todos los casos, de los cuales del 20% al 40% son adquiridas en las unidades de cuidados intensivos y tienen una incidencia tan elevada como el 90% de los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria. Los datos disponibles indican que las infecciones del tracto respiratorio inferior se presentan en el 0.5% al 1% de todos los pacientes admitidos en los hospitales. La incidencia se incrementa al 15% a 20% en pacientes quienes se encuentran con ventilación mecánica [6, 9].

En los Estados Unidos, las infecciones del tracto respiratorio inferior reconocidas, se presentan anualmente con una incidencia de 15-20 casos por 1000 niños menores de 1 año de edad y en 30-40 casos por 1000 niños de 1 a 5 años de edad. No obstante que la mayoría de estas infecciones afectan a niños inicialmente sanos, las enfermedades subyacentes del tracto respiratorio (fibrosis quística, displasia broncopulmonar, defectos anatómicos) y los estados de inmunodeficiencia primaria o secundaria, predisponen a poblaciones selectas de lactantes y escolares al desarrollo de neumonía [10]. El *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, representa una creciente preocupación para las formas invasivas de la enfermedad, incluyendo a la neumonía.

Las infecciones de la piel y anexos (PyA) se encuentran entre las afecciones más frecuentes que enfrentan los pediatras [23]. Los microorganismos gram-positivos, incluyendo al *S aureus*, han sido registrados como los patógenos más frecuentes [21]. Existe una creciente preocupación de que las infecciones comunes, tales como las infecciones de la piel y anexos en los niños, son causadas por bacterias gram-positivas resistentes, especialmente el SARM. Las fallas del tratamiento empírico también constituyen una creciente preocupación entre los médicos que tratan a pacientes con infecciones de la piel y anexos debidas a patógenos gram-positivos.

La bacteremia y sepsis debidas a patógenos gram-positivos han sido frecuentemente asociadas al origen primario de la infección, por ejemplo la neumonía, celulitis, abscesos o infecciones relacionadas al uso de catéteres. La bacteremia y sepsis en los niños, también pueden presentarse sin un origen identificado. Las infecciones por bacterias gram-positivas, incluyendo a *S aureus*, *S epidermidis* y *S pneumoniae*, se encuentran dentro de las principales causas de estas infecciones.

Patógenos Gram-positivos

Staphylococcus aureus

A pesar de la mejoría en los programas de higiene y control de las infecciones hospitalarias, el *S aureus* continua siendo uno de los patógenos más frecuentes de infecciones nosocomiales [11,5,25]. También continua siendo una causa frecuente de infecciones adquiridas en la comunidad [18]. El *S aureus* es una de las principales etiologías de la sepsis, neumonía, infecciones de la piel y anexos, neumonía adquirida en el hospital, endocarditis y artritis séptica [11,5,25]. Es la causa más frecuente de infecciones en el sitio quirúrgico y osteomielitis aguda en adultos y niños. En la era pre-antibióticos, la mortalidad debida a sepsis estafilococcica secundaria a pneumonia, osteomielitis y celulitis era hasta de un 82% [12].

El *S aureus* resistente a metilicina fue identificado por primera vez en 1961 y desde entonces ha mostrado una creciente resistencia a otros antibióticos beta-lactámicos [30]. En los Estados

Unidos, los datos obtenidos por el NNIS (National Nosocomial Infecciones Surveillance) mostraron un aumento en la incidencia, desde 2.4% en 1975 hasta 29% en 1991 [16]. Los reportes recientes también indican que las infecciones causadas por SARM se están incrementando tanto en adultos como en niños [14]. Las infecciones por SARM que una vez fueron consideradas como raras, actualmente se está encontrando una incidencia hasta del 97% en instituciones como los grandes hospitales universitarios que proporcionan enseñanza. Los factores de riesgo bien definidos en los niños, incluyen la hospitalización prolongada, inducción de catéteres, tubos endotraqueales y la exposición prolongada o recurrente a los antibióticos [7], sin embargo recientemente se han reportado infecciones por SARM adquiridas en la comunidad, en niños sin factores de riesgo identificados [8].

Streptococcus pneumoniae

Después del periodo neonatal, el *S pneumoniae* es la causa principal de neumonía bacteriana en niños, incluyendo a poblaciones hospitalizadas. En pacientes pediátricos con edades mayores de 5 años de edad, el *S pneumoniae* es uno de los principales agentes etiológicos de la neumonía aguda no complicada [17]. El surgimiento a nivel mundial de cepas de *S pneumoniae* resistentes a penicilina y a otros múltiples antibióticos, amenaza en forma creciente la evolución clínica de los pacientes infectados con este patógeno [20]. Las cepas de *S pneumoniae* con resistencia (tales como las *no-sensibles*) a la penicilina G, cefalosporinas con espectro ampliado (tales como la cefotaxima y ceftriaxona), trimetopim-sulfametoxazol, macrólidos (como la eritromicina) y el cloramfenicol, han sido crecientemente reconocidos en los últimos cinco años en muchas regiones del mundo, incluyendo a los Estados Unidos. Las cepas *no sensibles* presentan más comúnmente *resistencia intermedia* a la penicilina G (CIM de 0.1 a 1 $\mu\text{g/mL}$); sin embargo, las cepas resistentes (CIM de $\geq 2 \mu\text{g/mL}$) se están convirtiendo en las más frecuentes. En algunas áreas de los Estados Unidos, hasta el 40% de los aislamientos de sitios estériles del cuerpo (sangre, LCR) se encuentran cepas *no sensibles* a la penicilina G. Hasta el 50% de estos aislamientos son *resistentes*. Aproximadamente el 50% de las cepas *no sensibles* a la penicilina G, también resultan *no sensibles* a la cefotaxima o ceftriaxona. Estudios epidemiológicos han demostrado que el desarrollo de resistencia a los antibióticos está directamente relacionada al uso reciente o continuo de antibióticos en niños [24].

Enterococos resistentes a vancomicina

Las cepas de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina, están siendo cada día más reconocidas como patógenos graves. Los pacientes con infecciones causadas por *E faecium* resistente a vancomicina (ERV) pueden tener hasta dos veces o más probabilidad de desarrollar bacteremia, que aquellos que tienen infecciones causadas por microorganismos sensibles [26]. Las poblaciones vulnerables a las infecciones por ERV incluyen a los que han recibido terapia antibiótica por tiempo prolongado, aquellos que son hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos, los pacientes con falla hepática o renal y aquellos pacientes con malignidades hematológicas [27]. Los pacientes con trasplante de hígado pueden tener un riesgo más elevado para el desarrollo de bacteremia por ERV, probablemente debido a una sensibilidad aumentada de estos pacientes a las infecciones por microorganismos oportunistas [28]. Asimismo, la tasa de mortalidad en pacientes con trasplante infectados por ERV, es mucho más elevada que en aquellos pacientes no infectados [31]. Las infecciones por ERV también son un problema en la población pediátrica. Los factores asociados con el desarrollo de bacteremia enterocócica en los niños, incluyen la presencia de catéteres venosos centrales, nacimiento

prematureo, bajo peso al nacer, afecciones graves que requieren de hospitalización prolongada y procedimientos invasivos (especialmente cirugía abdominal), así como los estados de depresión inmunológica y la exposición previa a los antibióticos [29].

Infecciones a ser Tratadas

Este protocolo está dirigido a pacientes pediátricos con infecciones sospechadas o demostradas por bacterias Gram-positivas, en los casos donde el uso de vancomicina podría estar considerada por su cobertura, tales como: Infecciones por *S aureus* Resistente a Meticilina (SARM) o *S epidermidis* Resistente a Meticilina (SERM).

Neumonía o bacteremia producida en forma demostrada por *S pneumoniae* resistente a penicilina. Infecciones producidas por otros microorganismos gram-positivos, cuando podría ser considerado el uso de vancomicina (bacteremia debida a *S epidermidis*).

Adicionalmente, también se seleccionarán los pacientes con infección en sospecha o demostrada, producida por ERV, quienes recibirán linezolid como terapia primaria:

Infecciones por *E faecalis/faecium* resistentes a vancomicina.

Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas han demostrado actividad in vitro e in vivo contra microorganismos Gram-positivos, incluyendo a microorganismos con resistencia a penicilina y otros antibióticos. Ha sido aprobada para el tratamiento de pacientes adultos con las siguientes infecciones causadas por cepas sensibles de: *E faecium* resistente a vancomicina, neumonía nosocomial causadas por *S aureus* (cepas sensibles a meticilina y cepas resistentes a meticilina) o *S pneumoniae* (únicamente cepas sensibles a penicilina), infecciones de PyA causadas por *S aureus* (cepas sensibles a meticilina y cepas resistentes a meticilina), *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus agalactiae*, infecciones no complicadas de PyA causadas por *S aureus* (únicamente cepas sensibles a meticilina) y neumonía adquirida en la comunidad (NAC) causada por *Streptococcus pneumoniae* (únicamente cepas sensibles a penicilina) o *S aureus* (únicamente cepas sensibles a meticilina).

Toxicología/Farmacología No Clínica

Las oxazolidinonas inhiben la síntesis proteica bacteriana. Linezolid tiene un singular mecanismo de acción, bloqueando el inicio de la translación bacteriana hasta su unión específica a las subunidades ribosomales tanto 30S como 50S [13,19]. Este singular mecanismo de acción puede proporcionar una explicación lógica sobre el lento desarrollo de la resistencia cruzada que se observa con los métodos de transferencia de gradientes y paso seriado in vitro [13,15,19].

Farmacología Clínica

En los estudios de farmacocinética de linezolid en adultos, el promedio del valor de la C_{min} con la administración oral de 625 mg cada 12 horas durante 14.5 días, fue de 8.01 µg/mL. El valor promedio de la C_{max} fue de 18.8 µg/mL. Los valores promedio de la C_{min} con la administración IV de 625 mg cada 12 horas durante 7.5 días, fue de 3.84 µg/mL. El valor de la C_{max} fue de 15.7 µg/mL. Estos resultados indican que los valores de la C_{min} con este esquema de dosificación, se encuentran cercanos o por arriba de CIM₉₀ la más elevada (4 µg/mL) de los patógenos blanco y que el esquema de dosificación dos veces al día, proporciona perfiles adecuados de concentración de linezolid en plasma.

En los estudios realizados en adultos y niños, linezolid se absorbe rápida y ampliamente después de su administración oral. Las concentraciones máximas (C_{max}) se alcanzan dentro de las 2 horas de la administración y el promedio de la biodisponibilidad absoluta es del 103%. Por lo tanto, los

pacientes con función hepática y renal normal, quienes son capaces de recibir el medicamento por vía oral, pueden recibir linezolid por esta vía sin que se requiera ajuste en la dosificación. No hubo diferencia significativa en los valores del ABC cuando se administró linezolid ya fuese en estado de ayuno o después de un desayuno con alto contenido de grasas. El promedio del valor de la C_{max} de linezolid administrada en el ayuno, fue 23% más elevada que después del alimento. Esta diferencia se encontró dentro de la variabilidad del fármaco y no tiene influencia en la eficacia de linezolid.

Las concentraciones máximas fueron muy similares entre adultos y niños, sin embargo, la depuración es inversamente proporcional a la edad. Los niños tienen una depuración de linezolid más elevada, lo cual puede justificar un esquema de dosificación más frecuente.

Beneficios y Riesgos Potenciales

Linezolid

Beneficios: Linezolid puede ser utilizada en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos gram-positivos resistente a los antibióticos comunes, causales de infecciones hospitalarias o adquiridas en la comunidad. Con una biodisponibilidad oral del 100%, también ofrece una alternativa oral al uso de antibióticos restringidos a la administración intravenosa, tales como la vancomicina.

Riesgos: En estudios clínicos realizados en adultos, los eventos adversos más frecuentemente reportados incluyen a la cefalea, náusea, decoloración café temporal de la lengua, diarrea, infecciones por hongos y exantema cutáneo. Linezolid raramente produce leve incremento transitorio de las enzimas hepáticas, así como una ligera disminución de los eritrocitos, leucocitos, la cuenta de neutrófilos y las cuentas plaquetarias. En los estudios comparativos y controlados de Fase III, hubo un ligero incremento en el riesgo de trombocitopenia asociada al uso de linezolid, en pacientes tratados durante periodos mayores de 2 semanas y que presentaban cuentas plaquetarias bajas en el registro basal. Estas alteraciones en los parámetros del laboratorio son todas transitorias, leves y reversible después de suspender el tratamiento. Al igual que con otros antibióticos, también existe riesgo de reacciones alérgicas y colitis pseudomembranosa.

Linezolid es un débil inhibidor reversible de la monoamino oxidasa (MAO) B y MAO-A humana. Esta interacción entre linezolid y medicamentos metabolizados por la MAO, o con alimentos que contienen tiramina, tiene el potencial de producir eventos adversos graves. Sin embargo, no se han reportado episodios clínicamente identificados de reacciones producidas por la inhibición de la MAO (IMAO), en ninguno de los estudios clínicos de Fase II o Fase III, realizados en adultos y niños. Entre los diferentes eventos adversos reportados en adultos, algunos de ellos (eventos cardiovasculares o en el sistema nervioso, de leve a moderada intensidad), posiblemente son debidos a interacciones con los IMAO, pero estas apreciaciones no fueron concluyentes.

Vancomicina

Beneficios: Vancomicina puede ser utilizada para el tratamiento de infecciones causadas por estafilococos resistente a meticilina y muchas otras bacterias gram-positivas. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden ser tratados con vancomicina, ya que este antibiótico no tiene similitudes estructurales o funcionales con la penicilina.

Riesgos:

Eventos relacionados a la infusión – Durante o poco después de la infusión rápida de vancomicina, los pacientes pueden desarrollar reacciones anafilácticas, que incluyen a la hipotensión arterial, sibilancias, disnea, urticaria o prurito. La infusión rápida puede también producir bochorno en la parte superior del cuerpo (“hombre o niño rojo”) y espasmo muscular o dolor en el pecho y la espalda. Estas reacciones generalmente se resuelven dentro de los 20 minutos, pero pueden persistir durante varias horas (Síndrome del hombre o niño rojo). En los estudios realizados en animales, se presentó hipotensión arterial y bradicardia en los animales que recibieron dosis altas de vancomicina, que produjeron concentraciones muy elevadas. Tales eventos no son frecuentes si la vancomicina es administrada por medio de infusión lenta durante 60 minutos. En los estudios realizados en voluntarios sanos, los eventos relacionados a la infusión no se presentaron cuando la vancomicina fue administrada a una velocidad de 10 mg/min o menor.

Nefrotoxicidad – Raramente han sido reportados eventos de insuficiencia renal, manifestados principalmente por incremento en las concentraciones séricas de creatinina o BUN, especialmente en pacientes que recibieron dosis altas de vancomicina. Se han reportado casos raros de nefritis intersticial. La mayoría de estos se han presentado en pacientes que recibieron aminoglicósidos concomitantemente o quienes tenían disfunción renal preexistente. Cuando se suspendió la vancomicina, la azotemia se resolvió en la mayoría de los pacientes.

Gastrointestinales – El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento con el antibiótico.

Ototoxicidad – Se han reportado algunas docenas de casos de pérdida auditiva asociada con el uso de vancomicina. La mayoría de estos pacientes tenían disfunción renal o una pérdida auditiva preexistente o habían recibido tratamiento concomitante con un fármaco ototóxico. Raramente han sido reportados vertigo, mareos y tinnitus.

Hematopoyético – En algunas docenas de pacientes se ha reportado neutropenia reversible, que usualmente se inicia 1 semana o más después del inicio de la terapia con vancomicina o después de administrar una dosis total de más de 25 gm. La neutropenia parece ser rápidamente reversible cuando se suspende la vancomicina. Raramente ha sido reportada la trombocitopenia.

Flebitis – Se ha reportado inflamación en el sitio de la inyección.

Misceláneos – Infrecuentemente se ha reportado anafilaxia en algunos pacientes, así como fiebre medicamentosa, náusea, escalofríos, eosinofilia, exantemas (incluyendo dermatitis exfoliativa), Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y casos raros de vasculitis, en asociación con la administración de vancomicina.

JUSTIFICACIÓN

Durante las últimas dos décadas, las infecciones causadas por microorganismos gram-positivos se han convertido en los patógenos prevaletentes en muchas partes del mundo, incluyendo a los Estados Unidos de América [11]. Datos recientes obtenidos a través del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de la CDC (NNIS), han revelado los dramáticos incrementos en los porcentajes de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y enterococos [5]. En niños, los patógenos gram-positivos son la principal causa de neumonías nosocomiales, neumonías adquiridas en la comunidad que requieren de hospitalización, infecciones complicadas de la piel y anexos, bacteremia y sepsis. Adicionalmente, los pacientes debilitados, los pacientes con estancias hospitalarias prolongadas o admisiones a la UCI y los pacientes inmunocomprometidos, se encuentran en riesgo incrementado de infecciones producidas por enterococos resistentes a vancomicina (ERV). Por todo lo anterior se ha propuesto este estudio para evaluar la eficacia clínica, tolerabilidad y seguridad de linezolid administrado por vía oral o intravenosa, como alternativa de manejo en el tratamiento de infecciones sospechadas o confirmadas por bacterias Gram-positivas en niños. Se utilizará vancomicina en el grupo control, ya que por cuestiones éticas no se podrá utilizar un placebo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

General

¿Cuál es la eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, comparada con la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas?

HIPÓTESIS

General

La eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, es similar a la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas y constituye una alternativa al manejo con vancomicina y una opción para el tratamiento ambulatorio.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, con la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas.

JUSTIFICACIÓN

Durante las últimas dos décadas, las infecciones causadas por microorganismos gram-positivos se han convertido en los patógenos prevalentes en muchas partes del mundo, incluyendo a los Estados Unidos de América [11]. Datos recientes obtenidos a través del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de la CDC (NNIS), han revelado los dramáticos incrementos en los porcentajes de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y enterococos [5]. En niños, los patógenos gram-positivos son la principal causa de neumonías nosocomiales, neumonías adquiridas en la comunidad que requieren de hospitalización, infecciones complicadas de la piel y anexos, bacteremia y sepsis. Adicionalmente, los pacientes debilitados, los pacientes con estancias hospitalarias prolongadas o admisiones a la UCI y los pacientes inmunocomprometidos, se encuentran en riesgo incrementado de infecciones producidas por enterococos resistentes a vancomicina (ERV). Por todo lo anterior se ha propuesto este estudio para evaluar la eficacia clínica, tolerabilidad y seguridad de linezolid administrado por vía oral o intravenosa, como alternativa de manejo en el tratamiento de infecciones sospechadas o confirmadas por bacterias Gram-positivas en niños. Se utilizará vancomicina en el grupo control, ya que por cuestiones éticas no se podrá utilizar un placebo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

General

¿Cuál es la eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, comparada con la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas?

HIPÓTESIS

General

La eficacia clínica seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, es similar a la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas y constituye una alternativa al manejo con vancomicina y una opción para el tratamiento ambulatorio.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la eficacia clínica seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, con la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas.

JUSTIFICACIÓN

Durante las últimas dos décadas, las infecciones causadas por microorganismos gram-positivos se han convertido en los patógenos prevalentes en muchas partes del mundo, incluyendo a los Estados Unidos de América [11]. Datos recientes obtenidos a través del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de la CDC (NNIS), han revelado los dramáticos incrementos en los porcentajes de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y enterococos [5]. En niños, los patógenos gram-positivos son la principal causa de neumonías nosocomiales, neumonías adquiridas en la comunidad que requieren de hospitalización, infecciones complicadas de la piel y anexos, bacteremia y sepsis. Adicionalmente, los pacientes debilitados, los pacientes con estancias hospitalarias prolongadas o admisiones a la UCI y los pacientes inmunocomprometidos, se encuentran en riesgo incrementado de infecciones producidas por enterococos resistentes a vancomicina (ERV). Por todo lo anterior se ha propuesto este estudio para evaluar la eficacia clínica, tolerabilidad y seguridad de linezolid administrado por vía oral o intravenosa, como alternativa de manejo en el tratamiento de infecciones sospechadas o confirmadas por bacterias Gram-positivas en niños. Se utilizará vancomicina en el grupo control, ya que por cuestiones éticas no se podrá utilizar un placebo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

General

¿Cuál es la eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, comparada con la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas?

HIPÓTESIS

General

La eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, es similar a la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas y constituye una alternativa al manejo con vancomicina y una opción para el tratamiento ambulatorio.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, con la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas.

JUSTIFICACIÓN

Durante las últimas dos décadas, las infecciones causadas por microorganismos gram-positivos se han convertido en los patógenos prevaletentes en muchas partes del mundo, incluyendo a los Estados Unidos de América [11]. Datos recientes obtenidos a través del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de la CDC (NNIS), han revelado los dramáticos incrementos en los porcentajes de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y enterococos [5]. En niños, los patógenos gram-positivos son la principal causa de neumonías nosocomiales, neumonías adquiridas en la comunidad que requieren de hospitalización, infecciones complicadas de la piel y anexos, bacteremia y sepsis. Adicionalmente, los pacientes debilitados, los pacientes con estancias hospitalarias prolongadas o admisiones a la UCI y los pacientes inmunocomprometidos, se encuentran en riesgo incrementado de infecciones producidas por enterococos resistentes a vancomicina (ERV). Por todo lo anterior se ha propuesto este estudio para evaluar la eficacia clínica, tolerabilidad y seguridad de linezolid administrado por vía oral o intravenosa, como alternativa de manejo en el tratamiento de infecciones sospechadas o confirmadas por bacterias Gram-positivas en niños. Se utilizará vancomicina en el grupo control, ya que por cuestiones éticas no se podrá utilizar un placebo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

General

¿Cuál es la eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, comparada con la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas?

HIPÓTESIS

General

La eficacia clínica seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, es similar a la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas y constituye una alternativa al manejo con vancomicina y una opción para el tratamiento ambulatorio.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la eficacia clínica seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, con la vancomicina administrada intravenosamente, en el tratamiento de bacterias gram-positivas.

Parámetros de Evaluación

En todos los pacientes que recibieron cualquiera de los medicamentos del estudio, se evaluaron los parámetros de eficacia que fueron la tasa de respuesta clínica al tratamiento, en términos generales, así como la respuesta al tratamiento de acuerdo a criterios clínicos y microbiológicos: Síntomas clínicos, la tasa de erradicación del agente patógeno, temperatura corporal, cuenta de leucocitos, radiografía de tórax (en pacientes con neumonía) y el tamaño de las lesiones (en pacientes con infecciones de PyA). En los parámetros de seguridad y tolerabilidad se incluyeron el monitoreo de eventos adversos y los resultados de las pruebas de laboratorio.

MATERIAL Y METTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto.

DISEÑO DE LA MUESTRA:

- a. **UNIVERSO:** Pacientes ingresados al Hospital Infantil de México “Federico Gómez” que es un centro de atención de tercer nivel, que recibe pacientes de 0 a 17 años de edad, referidos de hospitales de primer y segundo nivel y de instituciones de tercer nivel a los que no son derechohabientes de otras intituciones.
- b. **MUESTRA:** Pacientes que ingresaron a Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de manera consecutiva durante el periodo de mayo a agosto de 2001, que cumplieron con los criterios de selección del estudio.

Parámetros de Evaluación

En todos los pacientes que recibieron cualquiera de los medicamentos del estudio, se evaluaron los parámetros de eficacia que fueron la tasa de respuesta clínica al tratamiento, en términos generales, así como la respuesta al tratamiento de acuerdo a criterios clínicos y microbiológicos: Síntomas clínicos, la tasa de erradicación del agente patógeno, temperatura corporal, cuenta de leucocitos, radiografía de tórax (en pacientes con neumonía) y el tamaño de las lesiones (en pacientes con infecciones de PyA). En los parámetros de seguridad y tolerabilidad se incluyeron el monitoreo de eventos adversos y los resultados de las pruebas de laboratorio.

MATERIAL Y METTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto.

DISEÑO DE LA MUESTRA:

- a. **UNIVERSO:** Pacientes ingresados al Hospital Infantil de México “Federico Gómez” que es un centro de atención de tercer nivel, que recibe pacientes de 0 a 17 años de edad, referidos de hospitales de primer y segundo nivel y de instituciones de tercer nivel a los que no son derechohabientes de otras instituciones.
- b. **MUESTRA:** Pacientes que ingresaron a Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de manera consecutiva durante el periodo de mayo a agosto de 2001, que cumplieron con los criterios de selección del estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

Para ser elegible para participar en este estudio, el paciente debió reunir todos los siguientes criterios generales y los criterios específicos de la infección apropiada.

Criterios Generales: Para poder ingresar a este estudio, se obtuvo el consentimiento informado válido y por escrito de cada paciente y/o sus padres/tutor legal; cada paciente reunió todos los siguientes requisitos. Ningún procedimiento del estudio, incluyendo las pruebas basales, se realizó hasta que se firmó el formato de consentimiento informado.

1. Pacientes de sexo masculino o femenino, con edad desde los 3 hasta los 11 años.
2. Tener expectativa de sobrevida con la terapia antibiótica efectiva y un adecuado apoyo de cuidados médicos durante todo estudio en el momento del reclutamiento.
3. Tener el padre/tutor del paciente la disposición para completar todas las actividades relacionadas con el estudio: proporcionar el consentimiento informado, llevar al paciente a las visitas requeridas, responder a las preguntas relacionadas a los eventos adversos y cumplir con la administración del medicamento en estudio.
4. Presentar infección producida por bacterias gram-positivas, en sospecha o confirmación por hallazgos de laboratorio (tales como resultados de cultivo y tinción de Gram) o signos y síntomas clínicos de una infección activa, como se define en los siguientes síndromes clínicos. Los pacientes con infecciones mixtas debidas a patógenos gram-positivos quienes también presentan bacterias gram-negativas.
5. Requerir un mínimo de 3 días con tratamiento IV.

Criterios de no inclusión

En la presencia de cualquiera de las siguientes situaciones, no se incluyó al paciente en este estudio.

1. Más de 24 horas de tratamiento con un antibiótico potencialmente efectivo, en las últimas 48 horas antes de su ingreso al estudio, a menos que el tratamiento haya fracasado (definida como ausencia de mejoría clínica después de tres días de tratamiento) o que el patógeno muestre resistencia al medicamento del estudio asignado
2. Infección(es) en las que curaron únicamente con incisión quirúrgica (por ejemplo, forunculosis aislada o absceso único).
3. Afecciones médicas en las que la inflamación fue prominente durante un amplio periodo, incluso después de la erradicación bacteriana exitosa (por ejemplo, eccema superinfectado o dermatitis atópica).
3. Afecciones pulmonares preexistentes no conocidas ni sospechadas (tales como tuberculosis o secuestros).
4. Infección(es) que requieren de terapia sistémica concomitante, potencialmente efectiva.
5. Ulceras de decúbito o isquémicas (a menos que estén asociadas a celulitis), fascitis necrotizante, gangrena gaseosa o quemaduras mayores al 20% de la superficie corporal total.
6. Pacientes menores de 5 años de edad con diagnóstico altamente sospechoso de *H influenzae* Tipo B, sin registro de vacunación contra *H influenzae* tipo B, o con inmunización parcial (vacunación no actualizada de acuerdo a su edad).

7. Infecciones debidas a patógenos gram-positivos con resistencia conocida a los medicamentos en estudio.
8. Pacientes con dispositivos infectados, por especies de *S aureus* y *Enterococcus*, los cuales no pueden ser removidos.
 - Nota: Se consideró a aquellos pacientes en quienes no se pudo retirar una línea infectada y que dicha línea fue colonizada por *Staphylococcus coagulasa negativo*.
9. Endocarditis, infecciones musculoesqueléticas (incluyendo osteomielitis/artritis séptica) e infecciones del SNC.
12. Conocimiento de que el paciente presentaba feocromocitoma, síndrome carcinoide, hipertiroidismo no tratado o hipertensión no controlada.
13. Hipersensibilidad a la linezolid o vancomicina o a alguno de los excipientes de cualquiera de las formulaciones de los medicamentos en estudio.
14. Ingreso previo en este protocolo u otro protocolo en el que se utilizó concomitantemente linezolid.
15. Uso concomitante de otros medicamentos en fase de investigación, no aprobados.
16. Pacientes de sexo femenino que hayan alcanzado la menarca.

Criterios de exclusión

Un paciente fue retirado del tratamiento del estudio, si en la opinión del investigador fue médicamente necesario, o si era el deseo del paciente o de sus padres/tutores.

Adicionalmente, se hubo de retirar a los pacientes del estudio, por cualquiera de los siguientes motivos:

- Conclusión del período de dosificación indicado en el protocolo.
- Progresión de la enfermedad (por ejemplo, ausencia de mejoría de signos clínicos).
- Motivos administrativos, tales como incumplimiento del protocolo por parte del paciente o violaciones mayores al protocolo.
- En casos donde el patógeno gram-positivo aislado, no fue sensible a los medicamentos del estudio (linezolid CIM $\geq 16 \mu\text{g/mL}$; vancomicina CIM $\geq 32 \mu\text{g}$) y el paciente no mejora.
- Bacteremias asociada a catéter, debidas a especies de *Enterococcus* o *S aureus*, donde el catéter no es retirado.

GRUPOS DE ESTUDIO

Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y cuyos padres o tutores firmaron la carta de consentimiento informado, fueron distribuidos aleatoriamente a uno de los dos brazos de tratamiento (linezolid o vancomicina). Se inició el tratamiento con el medicamento del estudio por vía intravenosa, y si fue necesario en el caso de linezolid se dió tratamiento oral después de 3 días de tratamiento IV.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Definición de la enfermedad:

Neumonía

Definición operacional: Cuadro clínico compatible con un diagnóstico de neumonía adquirida en el hospital (NAH) con al menos dos de los siguientes signos y síntomas:

- ◇ tos
- ◇ producción de esputo purulento o cambios (empeoramiento) en las características del líquido traqueal aspirado.
- ◇ el descubrimiento de estertores y/o consolidación pulmonar en el examen auscultatorio de los pulmones (pesadez en la percusión, sonidos bronquiales en la respiración, sonidos respiratorios disminuidos, o egofonía)
- ◇ signos de afección respiratoria (incluyendo disnea, taquipnea, cianosis, tiros intercostales, respiración difícil, aleteo nasal).

Cada paciente debió también tener por lo menos dos de los siguientes eventos:

- ◇ fiebre, definida como temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) tomada oralmente, $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.2°F) por vía timpánica, $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (102.2°F) axilar, o $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (102.2°F) rectal.
- ◇ Hipotermia, definida como temperatura corporal $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$ (96°F) tomada oralmente.
- ◇ Para lactantes y niños, leucocitosis (cuenta $>10,000\text{ mm}^3$) o leucopenia (cuenta $<2,000\text{ mm}^3$) o desviación izquierda de $>10\%$ en la banda de neutrófilos.
- ◇ Aumento del pulso (\geq de la percentila 98 del valor normal para la edad *)
- ◇ Aumento en la frecuencia respiratoria (>2 desviaciones estándar del valor normal para la edad)
- ◇ Requerimiento de ventilación mecánica o aumento en las especificaciones ventilatorias (tales como la tasa de FiO_2 , presión inspiratoria máxima o presión espiratoria final positiva)
- ◇ Alteración del estado mental, letargia, o irritabilidad (lactantes de <1 año de edad)

Radiografía de tórax (PA y lateral) en el registro basal o dentro de los 48 horas del inicio del tratamiento, con infiltrados nuevos o progresivos, consolidación o derrame pleural).

Categoría de la variable: Nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

Infecciones de la Piel y Anexos

Definición operacional: Presentación clínica compatible con un diagnóstico de infección de la piel y anexos, incluyendo infección de heridas quirúrgicas y celulitis relacionada al uso de catéter. Las infecciones de la piel y anexos serán consideradas como complicadas, si adicionalmente a la presencia de eritema, induración, inflamación, calor o secreción de la herida/lesión y acceso a toma de muestras para cultivo y tinción de Gram, el paciente debió tener dos o más de los siguientes eventos:

- ◇ fiebre, definida como temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) tomada por vía oral, $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.2°F) timpánicamente, $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (102.2°F) axilar, o $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (102.2°F) rectal
- ◇ hipotermia definida como temperatura corporal $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$ (96°F) tomada por vía oral
- ◇ infecciones importantes de la piel y anexos, que requieren de cuidado hospitalario (por ejemplo, un absceso mayor, úlceras, quemaduras o celulitis).
- ◇ Para lactantes y escolares, leucocitosis (cuenta $>10,000 \text{ mm}^3$) o leucopenia (cuenta $<2,000 \text{ mm}^3$) o desviación izquierda de $>10\%$ en la banda de neutrófilos

Categoría de la variable: Nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

Bacteremia relacionada a Catéter

Definición operacional: En pacientes con catéteres venosos o arteriales a permanencia, el catéter puede ser el origen de la bacteremia (bacteremia relacionada al catéter), si no existe otra fuente potencial que pueda encontrarse y por lo menos se obtenga un hemocultivo positivo de muestra obtenida a través del catéter.

En pacientes que fueron ingresados con bacteremia relacionada al catéter, producida por especies de *S aureus* o *Enterococcus*, se debió retirar el catéter para poder continuar en el estudio.

En pacientes con *Staphylococcus* coagulasa negativo únicamente, se permitió que conservaran el catéter, si se consideraron como evaluables clínica y microbiológicamente, si reunían otros criterios de ingreso al estudio.

Categoría de la variable: Nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

Otras infecciones

Definición operacional: Los pacientes que presentaron otras infecciones, se evaluaron de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión. Cuando el diagnóstico aún no era confirmado, el paciente debió tener por lo menos tres de los siguientes hallazgos:

- ◇ fiebre, definida como temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) tomada por vía oral, $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ (101.2°F) timpánicamente, $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (102.2°F) axilar, o $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (102.2°F) rectal
- ◇ hipotermia definida como temperatura corporal $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$ (96°F) tomada por vía oral
- ◇ leucocitos en el sedimento urinario
- ◇ escalofríos o rigor
- ◇ náusea y/o vómito
- ◇ diarrea o constipación

- ◊ dolor a la palpación abdominal
 - ◊ En lactantes y niños, leucocitosis (cuenta $>10,000 \text{ mm}^3$) o leucopenia (cuenta $<2,000 \text{ mm}^3$) o desviación izquierda de $>10\%$ en la banda de neutrófilos
- Adicionalmente, el paciente debió tener una muestra disponible para cultivo bacteriano.

Categoría de la variable: Nominal.

Escala de medición: Presente o ausente.

VARIABLES DE DESENLACE

• Curado:

Definición operacional: Resolución de signos y síntomas clínicos de infección, al compararse con los datos del registro basal. En pacientes con neumonía, también debió existir mejoría o falta de progresión de las alteraciones radiográficas relacionadas a la infección.

Categoría de la variable: Nominal.

Escala de medición: Si y no.

• Mejorado:

Definición operacional: Esta categoría de evolución será únicamente utilizada en la VFT y es definida como la resolución incompleta de síntomas clínicos. En pacientes con neumonía, debió también existir mejoría o falta de progresión de las alteraciones radiográficas relacionadas a la infección.

Categoría de la variable: Nominal.

Escala de medición: Si y no.

• Falla terapéutica:

Definición operacional: Persistencia, resolución incompleta (en la V-S), o empeoramiento de los signos y síntomas clínicos basales de infección; progresión de las alteraciones radiográficas relacionadas a la infección (en pacientes con neumonía) registradas basalmente; o desarrollo de nuevos signos y síntomas clínicos consistentes con infección activa que requirieron de terapia antimicrobiana adicional contra Gram positivos. Los pacientes que presentaron eventos adversos, quienes requirieron la suspensión del medicamento del estudio, fueron considerados con fracaso terapéutico. Adicionalmente, los pacientes que fueron retirados del estudio debido a falta de mejoría clínica después de por lo menos 48 horas de tratamiento, fueron considerados con fracaso terapéutico.

Categoría de la variable: Nominal.

Escala de medición: Si y no.

• Indeterminado:

Definición operacional: Circunstancias extenuantes que impidieron la clasificación de una de las evoluciones arriba descritas. Los pacientes que requieran de una incisión y drenaje después de más de 48 horas de la primera dosis del medicamento del estudio, también fueron clasificados como indeterminados.

Categoría de la variable: Nominal.

Escala de medición: Si y no.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

Después de haber obtenido el consentimiento informado válido, las muestras adecuadas (incluyendo cultivo de sangre) se colectaron para realizar cultivo, tinción de Gram e identificación y prueba de sensibilidad a los antibióticos. (Si se dispusieron de los resultados del origen de la infección o un resultado positivo de un cultivo de sangre, antes de que el paciente hubo firmado el formato del consentimiento informado, se utilizaron estos resultados para calificar la inclusión del paciente en el estudio). Las muestras para cultivo se tomaron no más de 24 horas antes de la inclusión al estudio. Se obtuvo una radiografía de tórax (PA y lateral) en aquellos pacientes con diagnóstico clínico de neumonía. Se obtuvo una muestra de sangre para realizar el ensayo de laboratorio para el registro basal. Se realizó la historia médica y demográfica por parte del padre/tutor legal y se llevó a cabo un examen físico al paciente, incluyendo el registro de los signos vitales; también se registraron los datos del examen clínico. Los pacientes pudieron recibir durante las primeras 72 horas el medicamento del estudio, antes de que se obtuvieran los resultados del laboratorio de microbiología; sin embargo, no se les permitió continuar si reunieron criterios de no inclusión.

Los pacientes permanecieron hospitalizados durante por lo menos tres días. Durante el período de tratamiento y posteriormente se tomó una muestra adecuada del sitio de la infección (incluyendo muestra de sangre si existía bacteremia), después del inicio de la terapia, para realizar cultivos y pruebas de si estaba clínicamente indicado. Las radiografías de tórax, cultivos del sitio infectado/sangre y pruebas de sensibilidad a antibióticos, se repitieron conforme fue necesario o cuando estuvo clínicamente indicado. La medición de los signos vitales y los datos del examen clínico se realizaron diariamente, mientras el paciente se encontraba hospitalizado. Únicamente en las evaluaciones de los días 3 y 10 fueron registradas en el formato de reporte de casos. Cuando se tomaron múltiples mediciones de los signos vitales a lo largo de un día de estudio, se registraron los valores que se tomaron al momento en que existía la temperatura máxima. Las muestras para los estudios de laboratorio debieron ser obtenidas de acuerdo al Programa de Actividades que se encuentra en el Anexo A. Se permitió una ventana de +/- 1 día para las visitas de los días Día 3 y 10.

En la visita al final del tratamiento (VFT) (definida dentro de los 72 horas después de la última administración del medicamento en estudio), cuando fue posible, se obtuvo una muestra del sitio infectado para cultivo y tinción de Gram, según se requirió. Adicionalmente se completaron las evaluaciones de los signos vitales, los exámenes físicos, pruebas de laboratorio, evaluación de la respuesta clínica y el diagnóstico infectológico.

Se completó una visita de seguimiento (V-S) o visita final, entre los 12 y 28 días después concluir el tratamiento y se consideró la evaluación de la prueba de curación. Las observaciones clínicas, signos vitales y muestras para laboratorio, fueron obtenidas. Los cultivos de sangre y del sitio de la infección con tinción de Gram y las radiografías de tórax, fueron repetidas según estuvieron indicadas clínicamente. Se completaron los

formatos de evaluación de respuesta clínica y de terminación del estudio, en la visita de seguimiento.

Programación de Eventos

Las evaluaciones clínicas fueron realizadas y registradas en el formato de reporte de casos, en el día del registro basal, y en las visitas de los días 3, 10, de fin de tratamiento (VFT) y de seguimiento (V-S). Usualmente requirieron una participación hasta por 49 días.

VISITA EN LOS DÍAS 3 y 10, (+/- 1 día)

Actividades Requeridas	
+	Signos vitales
+	Observaciones clínicas
+	Flebotomía para pruebas de laboratorio
+	Registro de Medicamentos Concomitantes y Tratamientos No Farmacológicos
+	Completar el Registro de Medicamento del Estudio en los tiempos establecidos
+	Evaluación de los eventos adversos del paciente
+	Si el paciente es externo, proporcionar medicamento adicional del estudio, si se requiere
Otras Actividades	
	Programar una VFT cuando sea posible
	Hemocultivo, si es positivo en el registro basal (si está clínicamente indicado)
	Cultivo del sitio de infección y tinción de Gram (si está clínicamente indicado)
	Aislamiento bacteriano y pruebas de sensibilidad (en el laboratorio central)
	Completar el Resumen del Paciente, si está indicado
	Radiografía de tórax si está clínicamente indicado

FIN del TRATAMIENTO (dentro de las 72 horas de la última administración del medicamento del estudio)

Actividades Requeridas	
+	Signos vitales
+	Observaciones clínicas
+	Flebotomía para pruebas de laboratorio
+	Registro de Medicamentos Concomitantes y Tratamientos No Farmacológicos
+	Completar el Registro del Medicamento del Estudio
+	Completar el Diagnóstico Clínico
+	Completar la Evaluación de la Respuesta Clínica
+	Evaluación de los eventos adversos del paciente
+	Registrar todos los medicamentos del estudio informados por el padre/tutor
Otras Actividades	
	Hemocultivo (si está clínicamente indicado)
	Cultivo del sitio de infección y tinción de Gram (si se obtiene una muestra)
	Aislamiento de la bacteria y pruebas de sensibilidad (en el laboratorio central)
	Completar el Resumen del Paciente, si está indicado
	Radiografía de tórax si está clínicamente indicado

VISITA DE SEGUIMIENTO
(12-28 Días después de la última dosis del medicamento del estudio)

Required Actividades	
+	Signos vitales
+	Observaciones clínicas
+	Flebotomía para pruebas de laboratorio
+	Registro de Medicamentos Concomitantes y Tratamiento No Farmacológico
+	Completar el Reporte de Terminación del Estudio
+	Completar la Evaluación de la Respuesta Clínica
+	Evaluar los eventos adversos del paciente
+	Radiografía de tórax en pacientes con neumonía
Otras Actividades	
	Hemocultivo, requerido si es positivo en el registro basal
	Cultivo del sitio de infección y tinción de Gram (si se obtiene la muestra)
	Aislamiento de la bacteria y pruebas de sensibilidad (en el laboratorio central)
	Completar el Resumen del Paciente, si está indicado

TRATAMIENTO DE PACIENTES

Vía Intravenosa: Medicamentos del Estudio

Linezolid: Linezolid para administración intravenosa fue proporcionado en forma de solución estéril en bolsas para infusión intravenosa, de 100, 200 y/o 300 mL cada una, conteniendo 2 mg del fármaco activo por cada 1 mL de diluyente (20 mg/mL), más citrato de sodio, dextrosa, ácido cítrico y agua para inyección. En la fabricación se hace el ajuste del pH con ácido clorhídrico al 10% o hidróxido de sodio al 10%. Linezolid para uso IV no se diluye adicionalmente.

Vancomicina: La presentación de clorhidrato de vancomicina (IV) utilizado es en forma de polvo liofilizado estéril para reconstitución. Está disponible en frascos con 500-mg. Los empaques originales deben almacenarse a temperatura ambiente.

Vía Oral: Medicamentos del Estudio

Linezolid Suspensión Oral: La suspensión de linezolid es de 100 mg/5 mL (formulación Microcaps®) envasada en frascos de 100 mL. La dosis máxima total debe ser de 600 mg tres veces al día. La suspensión fue envasada en frascos de vidrio ambar, con sello de fábrica y tapón a prueba de niños. Los excipientes incluyen a la goma de xantano, celulosa y carboximetilcelulosa microcristalina, polvo de sucrosa y manitol de acuerdo a la USP, citrato de sodio, ácido cítrico, aspartame, dióxido de silicón coloidal, benzoato de sodio, cloruro de sodio, edulcorantes y saborizantes de naranja natural y artificial, crema de naranja, menta y vainilla. La suspensión contiene 19.6 mg/mL de fenilalanina. Las instrucciones para reconstitución se incluyen en el instructivo del envase. Una vez reconstituido, el medicamento debe ser almacenado a temperatura ambiente. Usar dentro de los 21 días después de la reconstitución.

Esquemas de Tratamiento

Dosificación Intravenosa

Linezolid: Los pacientes se trataron con 10 mg/kg (dosis máxima de 600 mg), aproximadamente cada 8 horas (tres veces al día). La infusión intravenosa requiere de un mínimo de 30 minutos y un máximo de 120 minutos. Sin adicionar a las bolsas de infusión de linezolid, otros medicamentos incluyendo aztreonam o gentamicina. Al utilizar la misma línea de infusión para administrar otros medicamentos, el catéter se lava antes y después del tratamiento con linezolid, con un diluyente compatible para ambos fármacos.

Vancomicina: En pacientes con función renal normal, la dosis recomendada de vancomicina fue la siguiente:

Niños >1 mes: 15 mg/kg cada 8 horas IV

Después de la reconstitución inicial, los frascos de vancomicina contienen 500 mg/mL. El contenido del frasco requiere diluirse con solución de dextrosa. Se recomiendan concentraciones finales no mayores de 5 mg/mL. La solución de vancomicina debe ser infundida a velocidad no mayor de 10 mg/min durante por lo menos 60 minutos.

Otros factores del paciente, tales como disfunción renal, edad u obesidad, pueden hacer necesaria la modificación de la dosis diaria usual por vía intravenosa, lo cual no fue necesario en este estudio

Cobertura contra Gram-negativos: En algunos pacientes fue necesaria la administración concomitantemente de un antibiótico contra microorganismos gram-negativos, en los cuales se utilizó amikacina o aztreonam, que no son efectivos contra el patógeno primario Gram-positivo.

Cobertura contra Anaeróbios: En algunos pacientes fue necesaria la administración comitantemente de un antibiótico con cobertura contra microorganismos anaerobios, en los cuales se utilizó metronidazol, que no es efectivo contra el patógeno primario gram-positivo .

Administración por Vía Oral

En algunos pacientes bajo tratamiento con linezolid intravenoso se cambió a linezolid vía oral, en forma de Microcaps Suspensión (10 mg/kg) aproximadamente cada 8 horas, según el criterio de los investigadores de este proyecto, después de por lo menos tres días de terapia intravenosa, para continuar como pacientes internos o externos.

Duración de Tratamiento

La duración planeada del tratamiento fue de por lo menos 10 días y se continuó hasta 14, según el criterio de los investigadores.

EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Evaluaciones Clínicas de Eficacia

Las evaluaciones de la eficacia estuvieron basadas en la evolución de los pacientes con respecto a 1) signos y síntomas clínicos, incluyendo signos vitales después tratamiento, en comparación con los datos observados en el registro basal, 2) evaluaciones radiográficas (en pacientes con neumonía), 3) tamaño de lesiones (en pacientes con infecciones de PyA) después tratamiento, en comparación con los datos observados en el registro basal.

Las siguientes evaluaciones clínicas fueron realizadas durante el curso de este estudio:

- Historia clínica: Realizado en el registro basal.
- Examen físico: Realizado en el registro basal.
- Observaciones clínicas: Se evaluaron diariamente y se registraron en los días 0, 3, 10, VFT y V-S del estudio
- Signos vitales: Fueron consideradas como medidas de seguridad. Se registraron diariamente mientras el paciente se encontró hospitalizado.
- Radiografías: Se obtuvo una radiografía de tórax (PA y lateral) en los pacientes con diagnóstico clínico de neumonía en el registro basal y en la V-S
- Evolución clínica: En la VFT y V-S, por el médico evaluador.

Evaluaciones de la Seguridad Clínica

Las evaluaciones de la seguridad estuvieron basadas en el evaluación de observaciones clínicas, medición de los signos vitales, pruebas de laboratorio y el registro de los eventos adversos. Una relación de riesgo-beneficio aceptable de linezolid en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram-positivas resistentes, se basó en las evaluaciones clínicas planeadas para detectar reacciones adversas al medicamento. Durante todo el período de tratamiento y post-tratamiento, se documentaron los cambios en los hallazgos físicos, así como los signos y síntomas clínicos que pudieron ser indicativos de efectos adversos

Evaluaciones de laboratorio

Todas química sanguínea, hematología, gram, cultivos y las pruebas de susceptibilidad de los aislamientos bacterianos fueron realizadas en el laboratorio del Hospital para asegurar la consistencia y la compatibilidad del análisis de los grupos.

Evaluación de la Eficacia por Laboratorio y manejo de las muestras

- Muestras tomadas del sitio primario de Infección: Muestras clínicas adecuadas, tomadas del sitio primario de infección, fueron obtenidas para cultivo, pruebas de sensibilidad y tinción de gram en el registro basal. Se empleó la técnica de punción aspiración con aguja fina en lesiones cerradas y celulitis para la obtención de muestras para cultivo, cuando estuvo indicado. Los intentos repetidos para aislar a patógenos bacterianos de la fuente original de infección (esputo, sangre, aspirado con aguja, catéter o herida), se realizaron cuando estuvieron clínicamente indicados. Los hemocultivos para aerobios se realizaron en todos los pacientes. Los hemocultivos para anaerobios se obtuvieron, cuando estuvo clínicamente indicado.

Aislamiento de la bacteria y pruebas de sensibilidad:

- Cultivos: Se realizaron con las técnicas de aislamiento internacionalmente estandarizadas.
- Pruebas de sensibilidad: Se utilizaron técnicas de difusión de disco (Kirby-Bauer). En la muestra basal.
- Cultivo y Retiro del Catéter Intravenoso: En los pacientes con catéteres venosos o arteriales a permanencia, el catéter se designó como el origen de la bacteremia (bacteremia relacionada al catéter), hasta que se corroboró mediante hemocultivo central positivo. El retiro del catéter fue necesario, en el inicio de los síntomas, haciéndose un cultivo de la punta del mismo, utilizando el método de placa en rollo.

Evaluaciones de Seguridad del Laboratorio

Las siguientes evaluaciones de laboratorio se realizaron durante el transcurso del estudio.

- ◊ Hematología (para todos los pacientes): Biometría hemática completa (BHC) con conteo diferencial y de plaquetas, se midió en la línea visita basal, en los días 3, 10, VFT y V-S. El conteo de reticulocitos se midió en la visita basal, VFT y en el V-S.
- ◊ Química sanguínea (para todos los pacientes): Bilirrubina total, SGPT, creatinina, y electrolitos (sodio, potasio, cloro), amilasa pancreática, hierro y transferina séricos, se midieron en la visita basal, a los días 3, 10 mientras estuvieron en tratamiento, en la VFT, y en la V-S.

Eventos Adversos

El periodo de vigilancia de eventos adversos en este estudio, se inició al recibir la primera dosis del medicamento del estudio y se concluyó en la visita de seguimiento.

Los eventos adversos que se presentaron en los individuos del estudio durante el periodo de vigilancia, ya sea o no que el evento sea considerado como relacionado al uso de los medicamentos en estudio.

Un evento adverso que reunió uno o más de los siguientes criterios, fue clasificado como grave:

- Muerte
- Que amenace la vida (tales como un riesgo inmediato de muerte)
- Que requiera hospitalización o prolongación de una hospitalización existente
- Incapacidad o discapacidad persistente o importante

Todos los eventos adversos graves y no graves que fueron evaluados por los investigadores se continuaron evaluando incluso después de que concluyó la participación del paciente en el estudio, hasta que se resolvieron.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis descriptivo de las variables demográficas y características generales de los pacientes: sexo, edad, diagnóstico de base e infectológico, germen aislado y días de estancia hospitalaria. Se realizó un análisis comparativo de eficacia y seguridad de linezolid Vs. Vancomicina. Las pruebas estadísticas empleadas (X^2 y prueba exacta de Fisher) se realizaron a dos colas y una $p \leq 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. Se calcularon las tasas de respuesta clínica al tratamiento, considerando en estas la normalización de temperatura corporal, la normalización leucocitaria, curación de las lesiones de piel y anexos y la mejoría clínica y radiológica de neumonía. Se calcularon también las tasas de erradicación microbiológica. Se evaluó estadísticamente el resultado de eventos adversos y alteraciones de laboratorio (biometría hemática y química sanguínea), con las pruebas antes mencionadas. Todas las evaluaciones se llevaron a cabo con un IC del 95%.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No representa ninguna repercusión desde el punto de vista ético ya que no se ha utilizado placebo como fármaco comparativo. Existe seguridad en cuanto a la cobertura microbiológica adecuada para cocos Gram positivos, demostrada con ambos fármacos. Se solicitó carta de consentimiento informado a los padres o tutores legales antes del ingreso al estudio (anexo I). Los datos fueron confidenciales y fue factible darles a conocer la evolución y los resultados de los estudios a los padres en el momento en que se obtuvieron los requirieron.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis descriptivo de las variables demográficas y características generales de los pacientes: sexo, edad, diagnóstico de base e infectológico, germen aislado y días de estancia hospitalaria. Se realizó un análisis comparativo de eficacia y seguridad de linezolid Vs. Vancomicina. Las pruebas estadísticas empleadas (X^2 y prueba exacta de fisher) se realizaron a dos colas y una $p \leq 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. Se calcularon las tasas de respuesta clínica al tratamiento, considerando en estas la normalización de temperatura corporal, la normalización leucocitaria, curación de las lesiones de piel y anexos y la mejoría clínica y radiológica de neumonía. Se calcularon también las tasas de erradicación microbiológica. Se evaluó estadísticamente el resultado de eventos adversos y alteraciones de laboratorio (biometría hemática y química sanguínea), con las pruebas antes mencionadas. Todas las evaluaciones se llevaron a cabo con un IC del 95%.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No representa ninguna repercusión desde el punto de vista ético ya que no se ha utilizado placebo como fármaco comparativo. Existe seguridad en cuanto a la cobertura microbiológica adecuada para cocos Gram positivos, demostrada con ambos fármacos. Se solicitó carta de consentimiento informado a los padres o tutores legales antes del ingreso al estudio (anexo I). Los datos fueron confidenciales y fue factible darles a conocer la evolución y los resultados de los estudios a los padres en el momento en que se obtuvieron los requerieron.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de octubre de 2000 a septiembre de 2001, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se llevó a cabo un ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto, en donde se incluyeron 16 pacientes con infecciones sospechadas o demostradas por cocos Gram positivos, en quienes se comparó la eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad de linezolid administrada por vía intravenosa y oral, con vancomicina administrada intravenosamente.

Participaron 9 niñas (56.3%) y 7 niños (43.7%), con una mediana de edad de 49 meses (4.08 años) con un rango de 3 meses a 11 años (ver tabla 1). Se asignaron 8 (50%) al grupo de linezolid y 8 (50%) al grupo de vancomicina.

Los diagnósticos de base en los pacientes ingresados fueron 6 (37.4%) previamente sanos, 4 (25%) con alteraciones del sistema digestivo, 3 (18.8%) con alteraciones neurológicas, y 3 (18.8%) con padecimientos quirúrgicos (ver tabla 1).

El diagnóstico infectológico por el que ingresaron fue sépsis asociada a catéter en 4 pacientes (25%), celulitis en 4 pacientes (25%), neumonía en 4 pacientes (25%), herida quirúrgica infectada en 2 pacientes (12.5%), y absceso retrofaríngeo en 2 pacientes (12.5%) (ver tabla 1). La duración del tratamiento para las infecciones específicas fue de 10 a 14 días (ver tabla 1).

El germen más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus coagulasa* negativo, en 3 pacientes (18.8%), *Streptococcus pyogenes* (6.3%), *Streptococcus pneumoniae* resistente a la oxacilina (6.3%), *Enterococcus sp* (6.3%) y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (6.3%), en un paciente cada uno. Todos los gérmenes fueron susceptibles a vancomicina (no contamos con discos de Kirby-Bauer para linezolid, por lo que nos basamos en la respuesta terapéutica). En 9 pacientes (56.3%) no se aisló ningún germen (ver tabla 2).

En todos los pacientes que recibieron cualquiera de los medicamentos del estudio, fueron evaluados los parámetros de eficacia. Se consideraron curados al final del tratamiento a 13 (81.3%) pacientes (7 [87.7%] pacientes con vancomicina y a 6 [75%] con linezolid [$p=1.00$]); mejorados a 2 (12.5%) (1 paciente [50%] con vancomicina y 1 paciente [50%] con linezolid); y un paciente (6.3%) del grupo de linezolid con falla terapéutica, sin embargo con este paciente se demostró que se agregó un bacilo Gram negativo hospitalario multirresistente, lo que obligó a los investigadores a retirarlo del estudio para continuar su manejo dirigido a dicho germen (recibió 10 días de linezolid, con buena erradicación del coco Gram positivo aislado). (ver tabla 3).

Tres (37.5%) de los pacientes del grupo de linezolid con infecciones de piel y anexos pudieron ser egresados a su domicilio después del tercer día de tratamiento intravenoso para continuar su manejo por vía oral con el mismo fármaco e instrucciones precisas acerca

de los cuidados de dichas lesiones. Acudieron al hospital a sus visitas de seguimiento y fueron evaluados en la forma planeada, obteniéndose la misma respuesta que la mayoría de los pacientes que terminaron su tratamiento con linezolid o vancomicina por vía intravenosa intrahospitalariamente (con el 100% de mejoría al final del tratamiento), con promedio de estancia hospitalaria de 5 días contra 13 días con la terapia intravenosa (ver tabla 1).

Se calculó la tasa de respuesta clínica al tratamiento: De acuerdo a normalización de la temperatura corporal del 62.5% en cada grupo; normalización leucocitaria del 75% para el grupo de linezolid y del 62.5% para el grupo de vancomicina ($p=1.00$); mejoría de las lesiones al final del tratamiento en el caso de infecciones de piel y anexos del 75% para ambos grupos. En el caso de neumonía se obtuvo una tasa de respuesta clínica y radiológica al final del tratamiento del 100% para ambos grupos. No hubo diferencia significativa en cuanto a la evolución de los signos vitales y síntomas en el transcurso del estudio en los dos grupos de tratamiento con una $p=1.00$ (ver tabla 4).

En cuanto a la tasa de erradicación microbiológica, fueron evaluados únicamente los pacientes con germen aislado, encontrando una tasa del 100% en los pacientes con linezolid y del 75% en los del grupo de vancomicina ($p=1.00$) (ver tabla 4).

Se evaluaron los parámetros de seguridad, incluyéndose el monitoreo de eventos adversos y los resultados de las pruebas de laboratorio. En 15 pacientes (93.8%) no se presentó ninguna alteración en el estudio de química sanguínea (glucosa, creatinina, electrolitos séricos, bicarbonato, prueba de función hepática, amilasa, hierro y transferrina) en la evaluación basal y el seguimiento, en un paciente (6.3%) del grupo de linezolid, se presentó un incremento leve de las bilirrubinas y aminotransferasas, sin embargo se encontraba recibiendo nutrición parenteral de manera prolongada, por lo que se calificó como indeterminado en cuanto a si fue asociado o no al uso del fármaco en estudio. No hubo alteraciones en la biometría hemática además de las cifras leucocitarias (ver tabla 5).

El evento adverso más frecuentemente encontrado fue el del síndrome del niño rojo en 3 pacientes (18.8%), asociado únicamente al uso de vancomicina. En el grupo de vancomicina también se presentó un paciente (6.3%) con colitis pseudomembranosa, sin haber recibido ningún otro antibiótico. Dos pacientes presentaron dolor abdominal (12.5%), quienes pertenecían uno a cada grupo. Hubo un caso de constipación (6.3%) en el grupo de linezolid, sin embargo este problema se había presentado desde antes de su ingreso al estudio como parte de su padecimiento de base. Al final del tratamiento, después de haberse considerado como curado, pero antes de su última visita de seguimiento, un paciente de este mismo grupo con diagnóstico de neumonía presentó choque séptico nosocomial asociado a catéter central, por *Klebsiella pneumoniae*. Se consideró como evento adverso, pero no relacionado al uso de linezolid. En la evaluación general se encontró que vancomicina presentó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$) en cuanto a la producción de eventos adversos en comparación con linezolid (ver tabla 6).

DISCUSIÓN

Las oxazolidinonas, han sido estudiadas desde hace un poco más de 30 años, sin embargo linezolid es el primer fármaco en haber alcanzado la fase IV de investigación en el tratamiento clínico, aprobado por la FDA. Ha sido demostrada su excelente actividad contra bacterias Gram positivas sensibles y resistentes, gracias a su mecanismo de acción único a nivel de la unión específica de las subunidades ribosomales tanto 30S como 50S, en los estadios muy tempranos de la replicación bacteriana, evitando con esto incluso la resistencia cruzada de otros fármacos^{19, 32-34}.

Ha sido importante la comparación de linezolid contra otros antibióticos de espectro similar, ya que ante el rápido desarrollo de la resistencia bacteriana a la acción de los antimicrobianos, como actualmente está sucediendo en la población hospitalaria y en la comunidad, es necesario contar con alternativas terapéuticas en el caso de que esta clase de problemas revase el poder de los antibióticos para empleo de gérmenes resistentes como es el caso de vancomicina, del que ya ha habido reportes de resistencia sin posibilidades de solución³⁵⁻³⁷.

Se ha investigado ampliamente acerca de la seguridad y eficacia de linezolid, sin embargo aún se encuentran limitadas las publicaciones de estudios realizados en niños, lo que hace necesario ampliar la información en este grupo de población por ser uno de los mayormente afectados en cuanto a padecimientos infectológicos. Este trabajo se ha enfocado en el estudio de los pacientes pediátricos de nuestra población, para evaluar la eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad de linezolid comparado con vancomicina en el tratamiento de infecciones por gérmenes Gram positivos.

Las características generales de ambos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto al tipo de infección que motivó el ingreso al estudio, la intensidad de la gravedad, los diagnósticos de base, la edad de presentación y las características de los gérmenes aislados.

Linezolid demostró tener una eficacia similar a la de vancomicina en cuanto a la respuesta clínica y microbiológica. Aproximadamente en el 50% de los pacientes ingresados pudo aislarse el germen causal en la evaluación basal, lo cual es lo esperado según los estudios reportados en este tipo de infecciones por bacterias Gram positivas ($\leq 50\%$ de aislamientos en los pacientes)^{39,40}. Aunque casi en la mitad de los pacientes no fue posible aislar el germen patógeno, los resultados clínicos fueron comparables y sugieren que la respuesta al tratamiento fue similar en los dos grupos.

Las tasas de respuesta clínica al tratamiento, en las que no se demostró una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento, muestran consistencia con respecto a las publicadas en la literatura, en el manejo de infecciones por Gram positivos con vancomicina^{26,39}.

La tasa de erradicación del germen patógeno, en los pacientes evaluables para linezolid y vancomicina fueron equivalentes, independientemente del germen aislado, incluyendo

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la oxacilina, ambos fármacos demostraron una actividad eficaz contra estas bacterias.

El riesgo de sobreinfección por bacilos Gram negativos en los pacientes con estancia hospitalaria prolongada se observó en este estudio, sin embargo con la utilización de terapia combinada (con aminoglucósidos o aztreonam) se logró mantener la tasa de erradicación del germen patógeno en ambos grupos, a pesar de la participación de gérmenes multirresistentes, que ameritaron el uso de carbapenemas, después del retiro de los pacientes del estudio.

Linezolid representó una ventaja sobre vancomicina, con respecto a la utilización de una presentación vía oral, para disminuir los días de estancia hospitalaria en pacientes clínicamente estables que pueden completar su esquema antibiótico de forma ambulatoria, con la misma respuesta que con la presentación intravenosa, ya que posee una biodisponibilidad del 100%. Esto no es posible lograr con vancomicina ya que es un fármaco prácticamente no absorbible por el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad del 3%) y aunque se absorbe bien por vía intramuscular, como inyección resulta ser dolorosa y necrosante⁴¹. Los pacientes con vancomicina pueden ser egresados con otro fármaco por vía oral, siempre y cuando se haya demostrado la susceptibilidad adecuada al mismo, pero generalmente al decidir el empleo de un antibiótico de esta categoría, es porque se ha considerado que el germen es resistente a los antimicrobianos de primera elección.

En ninguno de los dos grupos se encontró alteraciones importantes en los signos vitales, exámen físico y hallazgos de laboratorio, y la mayoría de los eventos adversos relacionados con los fármacos en estudio fueron leves a moderados, de duración limitada y no requirieron suspender el tratamiento en estudio. La proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos, fue mayor y estadísticamente significativa ($p=0.04$) en el grupo de vancomicina. Linezolid fue bien tolerado, tanto por vía intravenosa como por vía oral, solamente un paciente presentó alteraciones digestivas leves. El análisis de eventos adversos, pruebas de laboratorio y otros datos de seguridad sugieren que linezolid fue mejor tolerado comparado con vancomicina, lo que concuerda con lo reportado en la literatura³⁸.

A pesar de que la utilidad de vancomicina continua, el número de agentes alternos que ofrecen una eficacia similar son muy limitadas. Por lo que el desarrollo de otros agentes efectivos son importantes. Linezolid además de ser ya una buena alternativa podría ser una opción atractiva para el tratamiento inicial de infecciones graves por Gram positivos.

En conclusión este estudio ha demostrado que linezolid es tan efectivo clínica y microbiológicamente como vancomicina, en el tratamiento de diversas infecciones por bacterias Gram positivas, con una mayor seguridad y tolerabilidad, con la ventaja de poder ser utilizado por vía oral, lo que puede permitir reducir la estancia hospitalaria de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Andes D, Vesga O, Batts DH, Craig WA. Pharmacodynamic activity of an oxazolidinone in an animal infection model. Abstract F233 36th ICAAC, New Orleans, LA, September 15-18, 1996.
2. Batts DH, Stalker DJ, Peel BG, Busboom S, Luderer JR, Francom SF, et al. Linezolid Phase I, escalating oral dose, randomized, double-blind placebo-controlled, safety, tolerance and pharmacokinetics in healthy volunteers using tablets administered as a single dose followed by multiple dosing each 12 hours for 14.5 days (Protocol M/1260/0015[BC1095]). *Pharmacia & Upjohn Study Report 7215-97-002*, 6 February 1997.
3. Batts DH, Hafkin B, Oliphant TH, Todd WM. Linezolid (PNU-100766) in the treatment of community-acquired *S pneumoniae* pneumonia: an open-label, dose-comparative Phase II study of intravenous therapy with optional oral continuation (Protocol M/1260/0009). *Pharmacia y Upjohn Study Report a0041122*, 27 May 1999.
4. Batts DH, Hafkin B, McConnell-Martin MA, Todd WM. Linezolid (PNU-1000766) in the treatment of skin/soft tissue infections: an open-label, dose-comparative Phase II study of intravenous therapy with optional oral continuation (Protocol M/1260/0010). *Pharmacia & Upjohn Study Report a0041128*, 27 May 1999.
5. Centres for Control and Prevention of Disease. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from October 1986 – April 1998, Issued June 1998: A report from the NNIS System. Hospital Infections Program, National Center for Infectious Diseases, U.S. Public Health Services, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia.
6. Bartlett John G. Hospital-Acquired Pneumonia. In: Pine JW, ed. *Management de Respiratory Tract Infections*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1997:56-70.
7. Dunkle LM, Naqvi SH, McCallum R, Lofgren JP. Eradication of epidemic methicillin-gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care nursery. *Am J Med*. 1981;70:455-58.
8. Herol BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, Leitch CD, Daum RS. Community-Acquired *Staphylococcus aureus* resistant to methycillin in Children with No Identified Predisposing Risk. *JAMA* 1998; 279: 593-98.
9. Blinkhorn RJ. Hospital-Acquired Pneumonia. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB, et al. *Textbook of Pulmonary Disease*. 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1998:543-60.
10. Modlin JF. Bacterial Pneumonia. In: Oski FA, et al eds. *Principles and Practice of Pediatrics*. 2nd Ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1994:1472-1475.
11. Jarvis WR, Martone WJ. Predominant pathogens in hospital infections. *J Antimicrob Chemo* 1992 ; 29 SA:19-24.
12. John JF, Barg NL. *Staphylococcus aureus*. In: Mayhall CG. ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams y Wilkins, 1996:271-90.

13. Lin AH, Murray RW, Vidmar TJ, Marotti KR. Oxazolidinone eperzolid binds at the 50s ribosomal subunit and competes with the binding of chloramphenicol and lincomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2127-31.
14. Maranan MC, Moreira B, Boyle-Vavra S, Daum RS. Antibiotics resistance in *Staphylococcus*: epidemiology, molecular mechanisms and clinical relevance. *Inf Dis Clin North Am* 1997;11:813-49.
15. Matassova NB, Rodnina MV, Endermann R, Kroll HP, Pleiss U, Wild H, Wintermeyer W. Ribosomal RNA is the Target for Oxazolidinones, a Novel Class of Translational Inhibitors. *RNA* 1999; 5:939-46
16. Panililio AL, Culver DH, Gaynes RP, et al. *Staphylococcus aureus* methicillin-resistant in U.S. hospitals, 1975-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:582-86.
17. Klein JO. Bacterial Pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:273-84.
18. Ruben FL, Norden CW. Staphylococcal Infections. in Evans AS, Brachman PS, eds. *Bacterial Infections of Humans*. 2nd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1991:621-37.
19. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, et al. Mechanism of oxazolidinones-effects of linezolid and eperzolid on translation reactions. *Antimicro Agents Chemother*. 1997;41:2132-36.
20. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases (1997a). Therapy for Children with Invasive Pneumococcal Infections. *Pediatrics* 1997;99:289-299.
21. Tack KJ, Keyserling CH, McCarty J, Hedrick JA, et al. Study of Use of Cefdinir versus Cephalexin for Treatment of Skin Infections in Pediatric Patients, *Antimicro Agents Chemother* 1997;57: 739-42.
22. Tenover F. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia. Personal Communication with GEZurenko, Pharmacia & Upjohn. November 1997.
23. Tunnessen WW. A Survey of Skin Disorders Seen in Pediatric General and Dermatology Clinics. *Pediatric Dermatology* 1984;1.1: 219-22.
24. Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA. Penicilline resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. *Pediatric Infect. Dis J* 1995;14:751-59.
25. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. *Mandell, Douglas y Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:1754-77.
26. Linden, P.K., Pasculle, A.W., Manez, R., Kramer, D.J., Fung, J.J., Pinna, A.S., & Kusne. Differences in outcome of patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin. Infect. Dis* 1996; 22: 663-70.

27. Montecalvo, M.A., Shay, D.K., Patel, P., Tacsá, L., Maloney, S.A., Jarvis, W.R., & Wormser, G.P. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci. *Arch Inter Med* 1996;1561:458-62.
28. Vandenberg, A.P., Klompmaeker, I.J., Haagsma, E.B., Peeters, P.M., Meerman, L., Verwer, R., The, T.H., & Sloof, M.J. Evidence for an increased rate of bacterial infections in liver transplant patients with cytomegalovirus infection. *Clin. Transplant* 1996; 10: 224-31.
29. Green, M. Vancomycin-resistant Enterococci: Impact and Management in Pediatrics. In: Aronoff, SC, *Adv Pediatr Infect Dis.* 1997;48: 257-77.
30. Voss, A., Milatovic, D., Wallrauch-Schwarz, C., Rosdahl, V.T., & Braveny, I. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Euro J Clin Microb Infect Dis* 1994;13: 50-5.
31. Newell KA, Millis JM, Arnow PM, Bruce DE, Woodle ES, Cronin DC, et al. . Incidence and outcome of infections by vancomycin-resistant Enterococcus following orthoptic liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 439-32.
32. Matsova N, Rodnina M, Endermann R, Kroll H. Ribosomal RNA is the target for oxazolidinones, a novel class of translational inhibitors. *RNA* 1999;5:939-46.
33. Zureno G, Yagi B, Chaadt R, et al. In vitro activities of U-100592, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agent chemother* 1996;40:839-45.
34. Dresser L, Rybak M, The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy* 1998;18:456-62.
35. Brickner J, Hutchinson D, Barbachin M, et al. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidug-resistant Gram-positive bacterial infections. *J Med Chem* 1996;39:573-9.
36. Cammarata S, San Pedro G, Timm J. Comparison of linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *European Society Microbiology of Infectious Disease, 2000.* Poster 237.
37. Duval S, Seas C, Bruss J, Mc Connell M, Todd. Comparison of linezolid to oral claritromycin in the treatment of uncomplicated skin infections: results from a multinational phase III trial. In program and abstracts of the 9th International Congress on Infectious Disease, 200:181.
38. Rubinstein E, Cammarata K, Oliphant T, Wunderrink R. 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.
39. Fagon J, Patrick H, Haa D. treatment of Gram-positive nosocomial pneumonia: prospective, randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:753-62.
40. Garau J, Blanquer J, Cobo L. Prospective, randomised, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infection.
41. Dámaso D. Vancomycin in Antibacterianos. Ed Pharm. Madrid 1990: 465-77.

ANEXOS

I. Carta de consentimiento informado

II. Tablas

1. Características generales de los pacientes
2. Gérmenes aislados por grupos de tratamiento
3. Desenlace del estudio
4. Tasas de eficacia
5. Evaluación de seguridad

ANEXO I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio de investigación: Linezolid IV/oral vs vancomicina IV en el tratamiento de infecciones bacterianas por Gram positivos en niños.

Objetivo y Antecedentes: Algunas bacterias pueden provocar enfermedades graves que no responden a los tratamientos por volverse resistentes a los antibióticos que habitualmente se utilizan, por lo que es necesario desarrollar nuevos medicamentos que puedan combatir a estos gérmenes. El objetivo del estudio es investigar que tan efectivo es el antibiótico linezolid (que ya ha sido probado con éxito en adultos y en niños en otros estudios) comparado con vancomicina que es uno de los antibióticos que actualmente se utiliza para estas bacterias.

Procedimiento:

Si consiento que mi hijo (a) participe en el estudio sucederá lo siguiente:

1. Responderé a preguntas sobre la historia médica de mi hijo (a).
2. Se le extraerán muestras de sangre de una de sus venas para las pruebas del laboratorio.
3. se tomará una muestra del sitio de la infección para ver que tipo de bacterias tiene. La forma de la recolección de la muestra dependerá del sitio donde se encuentre la infección. Si la infección se encuentra en la piel se frotará la herida y se removerá la pus con una aguja y jeringa. Si es una neumonía se tomará un radiografía del tórax. Si la infección se encuentra en el abdomen se tomará una muestra del líquido abdominal. Si la infección se encuentra en el torrente sanguíneo, se tomarán otras muestras de sangre.

Riesgos: El medicamento que reciba mi hijo podría producir algunos efectos secundarios. Si recibe linezolid podría provocar dolor de cabeza, náusea, coloración café de la lengua, diarrea vómito o ronchas en la piel. También pueden disminuir levemente algunas células de la sangre (glóbulos rojos y blancos), o bien incrementar algunas sustancias del hígado (enzimas). Si recibe vancomicina podría sufrir malestar, sudoración, irritación de la vena, disminución de glóbulos blancos, enrojecimiento de la piel. Todos estos problemas son temporales y pueden volver a la normalidad al suspender el tratamiento. Si mi hijo presentara alguna de estas reacciones se suspenderá el tratamiento y se cambiará por otro igualmente efectivo. Los riesgos de extraer la muestra de sangre de una vena, incluyen dolor leve o aparición de una mancha violácea en el sitio donde se extrajo la sangre, o desmayo.

En caso de que mi hijo (a) no responda al tratamiento asignado se le proporcionará la atención necesaria y otros tipos de antibióticos, según el tipo de infección que presente.

Beneficios: Si mi hijo participa en el estudio recibirá atención médica gratuita, así como los estudios de laboratorio. No tendré que pagar por el antibiótico requerido.

Confidencialidad: La evolución y la respuesta al tratamiento de mi hijo (a) se discutirá conmigo. Toda la información será confidencial y será usada solo para efectos de la investigación. Su identidad y la mía se mantendrán en reserva en la medida que la ley lo permita.

Derecho a rechazar o abandonar el estudio: La participación de mi hijo (a) en el estudio es enteramente voluntaria y soy libre de rechazar que tome parte de él o abandonarlo en cualquier momento, sin afectar su atención médica futura. El Dr José de Jesús Coria Lorenzo y/o la Dra Tania Gadea Alvarez, han discutido esta información conmigo y se han ofrecido a responder mis preguntas en cualquier momento, poniéndome en contacto con ellos directamente en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Infantil de México ó al teléfono 52 28 99 77 extensión: 1245.

Consentimiento: Consiento en que mi hijo (a) participe en este estudio; he tenido la oportunidad de leerlo y aclarar mis dudas con uno o más de los médicos responsables.

PADRE O TUTOR _____
Nombre y firma

MEDICO RESPONSABLE _____
Nombre y firma

TESTIGO _____
Nombre dirección y firma

TESTIGO _____
Nombre dirección y firma

México DF, a _____
Fecha

ANEXO II

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Variables	Total de pacientes y %	Tratamiento con linezolid n=8	Tratamiento con vancomicina n=8
Sexo			
Femenino	9 (56.3%)	4 (44.4%)	5 (55.5%)
Masculino	7 (43.7%)	4 (57.1%)	3 (42.8%)
Edad			
Mediana	49 meses	57 meses	43 meses
Rango mínimo	3 meses	6 meses	3 meses
Rango máximo	11 años	7.5 años	11 años
Diagnóstico de base			
Previamente sano	6 (37.5%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)
Enf sistema digestivo	4 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)
Enf quirúrgicas	3 (18.8%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)
Enf neurológicas	3 (18.8%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)
Diagnóstico infeccioso			
Sepsis asociada a cateter	4 (25%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)
Neumonía	4 (25%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)
Celulitis	4 (25%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)
Infec de herida Qx	2 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Absceso retrofaringeo	2 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Días de estancia hospitalaria			
Rango	4-17 días	4-17 días	10-17 días
Promedio IV	13 días	13 días	13 días
Promedio VO	5 días	5 días	-

Tabla 2. Gérmenes aislados por grupos de tratamiento.

Gérmén	Total de pacientes n=7	Tratamiento con linezolid n=3	Tratamiento con vancomicina n=4
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	3 (42.8%%)	1 (33.3%)	2 (50.0%)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina	1 (14.2%)	0	1 (25.0%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (14.2%)	1 (25.0%)	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente a la oxacilina	1 (14.2%)	0	1 (25.0%)
<i>Enterococcus sp</i>	1 (14.2%)	1 (25.0%)	0

Tabla 3. Desenlace del estudio

Desenlace	Total de pacientes n=16	Tratamiento con linezolid n=8	Tratamiento con vancomicina n=8
Curado	13 (81.3%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)
Mejorado	2 (12.5%)	1 (12.5%)	1(12.5%)
Falla terapeutica	1 (6.3%)	1(12.5%)*	0

*Se consideró falla terapeutica por mala evolución debida a sobreinfección nosocomial por un bacilo Gram negativo multiresistente. Se logró erradicar el coco Gram positivo inicial.

Tabla 4. Tasas de Eficacia

Respuesta clínica y microbiológica al final del tratamiento	Tratamiento con linezolid tasa	Tratamiento con vancomicina tasa	P*
Normalización de la temperatura	62.5%	62.5%	1.00
Normalización leucocitaria	75%	62.5%	1.00
Mejoría de las lesiones de piel y anexos	75%	75%	1.00
Resolución clínica de neumonía	100%	100%	1.00
Mejoría radiológica en neumonía	100%	100%	1.00
Erradicación microbiológica	100%	75%	1.00

* Análisis estadístico con X^2 y prueba exacta de Fisher.

Tabla 5. Evaluación de seguridad

Parametros de seguridad	Total de pacientes y % n=16	Tratamiento con linezolid n=8	Tratamiento con vancomicina n=8	<i>p</i> *
Alteraciones de la química sanguínea	1	1**	0	1.00
Alteraciones de la biometría hemática	0	0	0	1.00
Eventos adversos				
Síndrome del niño rojo	3 (18.8%)	0	3 (37.5%)	
Dolor abdominal	2 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	
Diarrea	1 (6.3%)	0	1 (12.5%)	
Constipación*	1 (6.3%)	1 (12.5%)	0	0.04***
Colitis pseudomembranosa	1 (6.3%)	0	1 (12.5%)	
Choque séptico*	1 (6.3%)	1 (12.5%)	0	

* Atribuidos a eventos ajenos al tratamiento en estudio.

** Se consideró indeterminado a la acción del tratamiento en estudio, ya que recibió NPT concomitantemente

*** Evaluación global de eventos adversos.

ESTA TESIS NO SAMP
DE LA BIBLIOTECA