

**TEMA 16 -2019:****Toxicidad medicamentosa por linezolid en un paciente con
infección por Mycobacterium abscessus y fibrosis quística:**

reporte de un caso y revisión del tema

Recibido: 23/01/2019

Aceptado: 15/04/2019

¹ Kendall Ramírez Sanabria² Beatriz Rojas Madriz³ Julien Grouille

¹ Médico general, Universidad de Costa Rica. Departamento de Fisiología Universidad de Costa Rica.
Correo: kendall.ramirezsanabria@ucr.ac.cr.

² Médico general, Universidad de Costa Rica. Correo: beatriz.rojasmadriz@ucr.ac.cr.

³ Médico especialista en Medicina Interna. Hospital Bretonneau, Tours, Francia.

Resumen

La fibrosis quística es una enfermedad que afecta de forma predominante el parénquima pulmonar, predisponiendo a los pacientes a colonización e infección crónica difícil de controlar. Uno de los principales agentes etiológicos en esta población son las micobacterias atípicas. Esto implica la utilización de largos ciclos de tratamiento antibiótico, lo cual aumenta el riesgo de desarrollo de efectos adversos. Específicamente, la toxicidad del linezolid se ha relacionado con su capacidad para causar alteración de la función mitocondrial. Se presenta el caso de un paciente masculino de 23 años con fibrosis quística, quien además cursa con 3 meses de una infección crónica por *Mycobacterium abscessus*. Recibió tratamiento con Linezolid durante 2 meses, posterior a lo cual se presentó al hospital con un cuadro de acidosis láctica, bicitopenia, neuropatía periférica y hepatitis de patrón colestásico. Se realizó el diagnóstico de toxicidad medicamentosa por linezolid. Se procedió a suspender el linezolid y se realizó hemodiálisis intermitente. El paciente evolucionó de manera satisfactoria.

Abstract

Cystic fibrosis is a disease that affects predominately the pulmonary parenchyma, predisposing patients to colonization and chronic infection difficult to control. One of the most important agents in this population is atypical mycobacteria. This implies the use of prolonged antibiotic treatment cycles, which leads to higher risk to develop adverse events. Specifically, linezolid presents a series of toxicity mechanisms that have been related to its capacity to cause alteration of the mitochondrial function. We present the case of a male patient of 23 years with cystic fibrosis, who had 3 months history of a chronic infection with *Mycobacterium abscessus*. He was treated with linezolid for two months, then he presented to the hospital with lactic acidosis, bicitopenia, peripheral neuropathy and hepatitis with a cholestatic pattern. The diagnosis of drug toxicity due to Linezolid was made. linezolid was discontinued and intermittent hemodialysis was performed. The patient had a satisfactory outcome.

Palabras clave

Fibrosis Quística; micobacterias atípicas; Linezolid.

Key words

Cystic fibrosis; atypical mycobacterium; Linezolid.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino de 23 años con antecedente de fibrosis quística homocigota delta F508, colonización crónica de *Pseudomonas aeruginosa*, diabetes secundaria a insuficiencia pancreática y osteopenia. Como parte de su tratamiento crónico utilizaba pancrelipasa, colistimetato, vitamina A, vitamina E, budesonida/formoterol, tiotropio, salbutamol, lumacaftor/ivacaftor, esomeprazol y dornasa alfa.

El paciente tenía una historia de 3 meses de evolución de una infección por *Mycobacterium abscessus* en el contexto de fiebre crónica, la cual se trató inicialmente con tigeciclina intravenosa (IV), amikacina inhalada y linezolid 600 mg vía oral (VO) dos veces al día. Un mes después se cambió a linezolid 600 mg IV dos veces al día debido a mala adherencia al tratamiento por intolerancia gástrica.

Un mes después consultó al hospital por aumento en los vómitos (3-4 por día), dolor abdominal y visión borrosa. Se documentó una lactatemia en 12 mmol/L y una glicemia en 61 mg/dL, por lo que se decidió trasladar a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Al momento del ingreso a la UCI presentaba una frecuencia cardíaca en 100 latidos/min, presión arterial en 109/68 mmHg, frecuencia respiratoria en 28 respiraciones/min, saturación 95% en aire ambiente, temperatura en 36.1°C. Al examen físico presentaba dolor a la palpación abdominal en hipocondrio derecho y región periumbilical, hepatomegalia, reflejos osteotendinosos abolidos en ambos miembros inferiores, e hipoestesia desde los ортеjos de ambos miembros inferiores hasta el tobillo.

En la analítica sanguínea se documentó una anemia normocítica - normocrómica (hemoglobina 8.4 mg/dL), trombocitopenia (135000 plaquetas/uL), colestasis (gama-glutamyl transferasa [GGT] 540 UI/L, fosfatasa alcalina [FA] 1538 UI/L), transaminasas discretamente elevadas (AST 91 UI/L, ALT 83 UI/L), bilirrubinas normales (bilirrubina total 0.8, bilirrubina directa 0.5), tiempo de protrombina normal (61%) y disminución en la albuminemia (2.79 g/dL). En los gases arteriales se evidenció una acidosis metabólica (pH 7.23, PaCO₂ 28 mmHg, HCO₃ 11.5) y una hiperlactatemia (11.9 mmol/L). La concentración sérica de Linezolid era de 3.2 ug/mL. La función renal y los electrolitos estaban dentro de los límites normales.

Con base en el cuadro clínico y los exámenes de laboratorio, se realizó el diagnóstico de acidosis láctica, neuropatía periférica y hepatitis asociado a toxicidad medicamentosa por linezolid. Se procedió a suspender el linezolid y se inició hemodiálisis intermitente para aclarar el medicamento. El paciente solo requirió una sesión de hemodiálisis, ya que al control del día siguiente tenía un lactato arterial en 2.4 mmol/L y una concentración sérica de Linezolid en 2.5 ug/mL. Luego de 10 días, la hemoglobina aumentó a 10.8 mg/dL, las plaquetas a 217000/uL, la GGT disminuyó a 72 UI/L y la FA a 81 UI/L. La hipoestesia disminuyó, aunque aún estaba presente en los dedos de los pies.

Discusión

■ Fibrosis quística

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad sistémica caracterizada por insuficiencia pancreática que lleva a malabsorción de nutrientes y malnutrición, diabetes mellitus, enfermedad hepática con cirrosis y enfermedad pulmonar obstructiva y progresiva. La FQ es causada por mutaciones genéticas localizadas en el cromosoma 7q31.2, del cual se conocen más de 1900 mutaciones. Estas mutaciones resultan en anormalidades de la síntesis, la función o la estructura de los canales de cloruro CFTR. La mutación más común es la delta F508, de la cual es portador el paciente. En el 50% de los afectados hay dos copias del delta F508, como en este caso, y en el 70% de los afectados hay al menos una copia⁽¹⁾.

La FQ resulta en inspiración de las secreciones mucosas a la vía aérea, que lleva a obstrucción crónica, infección e inflamación, desencadenando la destrucción del parénquima pulmonar y la formación de bronquiectasias⁽¹⁾. Las infecciones respiratorias son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ. Históricamente un pequeño número de patógenos son los que se han asociado con infecciones pulmonares en estos pacientes: *Pseudomonas aeruginosa*, el complejo *Burkholderia cepacia*, el *Staphylococcus aureus* y el *Haemophilus influenzae*. La infección más común es dada por *Pseudomonas aeruginosa*, en un estudio en el Reino Unido en 2013 se reportó una frecuencia de 51.1% en los pacientes con FQ. Sin embargo el espectro de patógenos se ha ido ampliando, incluyendo micobacterias atípicas, bacterias gramnegativas, hongos y algunos virus^(2,3).

■ Infección por micobacterias atípicas en FQ

En general, la prevalencia de las micobacterias en FQ está aumentando. En el Reino Unido se reportó una prevalencia de 7.8% y en Estados Unidos 12%. En Europa las micobacterias atípicas más frecuentes son las de la especie *Mycobacterium abscessus* a diferencia de los Estados Unidos, donde predominan las infecciones por *Mycobacterium avium*. La edad parece ser otro factor que incide en la especie de micobacteria adquirida, siendo *M. abscessus* más frecuente en pacientes en adultez temprana⁽⁴⁾, como en nuestro paciente.

Se han analizado factores individuales y el riesgo que contribuyen para la adquisición de una infección por micobacterias, sin embargo los estudios muestran resultados divergentes. El único factor de riesgo individual que se ha relacionado con una mayor incidencia de micobacterias es la natación en interiores. Respecto al riesgo ambiental se ha visto que un mayor contenido atmosférico de vapor de agua, se relaciona con mayor probabilidad de infección por micobacterias⁽⁴⁾.

Para diagnosticar enfermedad por micobacterias en FQ se necesita de gran pericia, pues un cultivo positivo no implica que el paciente esté enfermo. Las guías del American Thoracic Society y la Infectious Disease Society of America (IDSA) proponen 3 criterios diagnósticos que incluyen al menos 2 cultivos positivos, evidencia clínica, espirométrica o radiográfica compatible con infección y la exclusión de otras comorbilidades comunes en la FQ^(4,5).

■ Tratamiento de la infección por *Mycobacterium abscessus* en FQ

El tratamiento de la enfermedad por *M. abscessus* en FQ típicamente se ha dividido en 2 fases, una inicial intensiva y una de continuación. La fase inicial se da por 3 a 12 semanas e implica el uso de antibiótico intravenoso, el cual puede ser cefotaxime, imipenem, amikacina o tigeciclina; este último fue utilizado en la fase inicial del paciente descrito. Posteriormente se continúa el tratamiento con antibióticos orales o inhalados; dicha terapia será crónica y requiere de ajustes periódicos basados en la respuesta clínica, radiográfica o microbiológica. Los antibióticos utilizados en la fase de continuación en este caso fueron amikacina inhalada y linezolid oral⁽⁴⁾.

La IDSA recomienda utilizar tratamiento antibiótico combinado debido a la alta tasa de resistencia. Además, propone considerar el linezolid en pacientes que han recibido multitterapia antibiótica previamente, ya que se ha visto que 80% los aislamientos de *M. abscessus* tiene una concentración mínima inhibitoria (MIC) baja. La dosis recomendada es 600 mg VO dos veces al día⁽⁶⁾.

Se recomienda un monitoreo intensivo de los efectos adversos de los antibióticos utilizados. Se ha hecho énfasis en vigilar la función renal, función hepática, supresión hematológica, audición, visión y prolongación del QT. En el linezolid en específico, no se recomienda monitoreo periódico de los niveles séricos, sin embargo si hay sospecha de toxicidad, se puede considerar realizarlos⁽⁴⁾.

■ Farmacología del linezolid

El linezolid es un antibiótico de la familia de las oxazolidinonas, que posee excelente actividad bacteriostática contra bacterias gramnegativas. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de neumonías causadas por *S. aureus* meticilino resistente o *S. pneumoniae* multiresistente, infecciones de piel y tejidos blandos causadas por *S. aureus* meticilino resistente o *S. pyogenes*, y bacteremias causadas por *Enterococcus faecium*. Además se utiliza off-label para el tratamiento de micobacterias resistentes⁽⁷⁾.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. La molécula se une al dominio V del ARNr 23S de la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos, lo cual impide que se ensamble el complejo de iniciación⁽⁷⁾.

El linezolid tiene eliminación hepática y renal. El 70% se metaboliza en el hígado mediante un proceso oxidativo y no enzimático, del cual se obtienen dos metabolitos sin actividad antibacteriana y el restante 30% se elimina en el riñón como el fármaco original. La vida media de eliminación plasmática es de 3.1 - 4.9 horas, y el aclaramiento tiene un rango de 6.4 - 14.8 L/h. Tiene un peso molecular bajo (337 D), un porcentaje de unión a proteínas de 31%, y un volumen de distribución de 0.5 - 0.7 L/kg, el cual es aproximado al agua corporal total⁽⁸⁾.

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ya que en estudios de farmacocinética se ha visto que la disminución del aclaramiento no es significativa. Sin embargo, estos estudios se realizaron en pacientes con Child-Pugh A

y B, por lo que aún no existe una recomendación para pacientes con insuficiencia hepática severa. Tampoco se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal⁽⁹⁾.

■ Toxicidad del linezolid: mecanismo molecular y manifestaciones clínicas

Los efectos adversos del linezolid se han relacionado con su capacidad para interferir con la función mitocondrial, ya que su sitio de unión en el ribosoma bacteriano 23S es altamente homólogo con la subunidad 16S del ARN mitocondrial humano⁽¹⁰⁾ (figura 1). Esto, según la teoría endosimbiótica, se debe a que las mitocondrias evolucionaron de proteobacterias que fueron absorbidas por las células eucariotas para obtener energía con el consumo de oxígeno⁽¹¹⁾. La inhibición de la síntesis de proteínas mitocondrial lleva a disrupción de la cadena de transporte de electrones y defectos en la fosforilación oxidativa, lo que resulta en disfunción específica de los tejidos según sea la dependencia de estos a la energía mitocondrial⁽¹⁰⁾.

Milosevic et al. expusieron in vitro líneas celulares humanas promielocíticas y monocíticas al linezolid, y luego midieron la expresión de la proteína CYTox1 (una proteína de la cadena respiratoria codificada por ADN mitocondrial) y la proteína Tom 20 (una proteína de la membrana celular externa mitocondrial codificada por ADN nuclear). Obtuvieron como resultado una disminución en la expresión y función de CYTox1 en las células expuestas a linezolid, pero no de Tom 20, lo cual es acorde a estudios previos en los cuales se ha observado que el linezolid provoca disminución en la expresión de los complejos de la cadena respiratoria I, III, IV (codificados por ADN mitocondrial), pero no del complejo II (codificado por ADN nuclear). En este estudio caracterizaron que la inhibición en la expresión de proteínas mitocondriales es dependiente de la concentración de linezolid, dependiente del tiempo de exposición y reversible al eliminar la exposición al fármaco⁽¹²⁾.

Los efectos adversos más comunes del linezolid son la acidosis láctica, mielosupresión, neuropatía óptica y neuropatía periférica⁽¹³⁾. En estudios in vivo, se ha establecido la disfunción mitocondrial como el mecanismo causal de estos efectos⁽¹⁰⁾.

Otro efecto adverso recientemente reportado es la hepatotoxicidad, la cual tiende a presentarse clínicamente como una hepatitis de patrón mixto de

predominio colestásico. El mecanismo fisiopatológico aún no se comprende bien, sin embargo en biopsias hepáticas de pacientes con hepatotoxicidad por Linezolid se ha observado esteatosis microvesicular, por lo que se tiene la hipótesis que la disfunción mitocondrial provoca un fallo en la beta oxidación de ácidos grasos⁽¹⁴⁾.

■ Factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad por linezolid

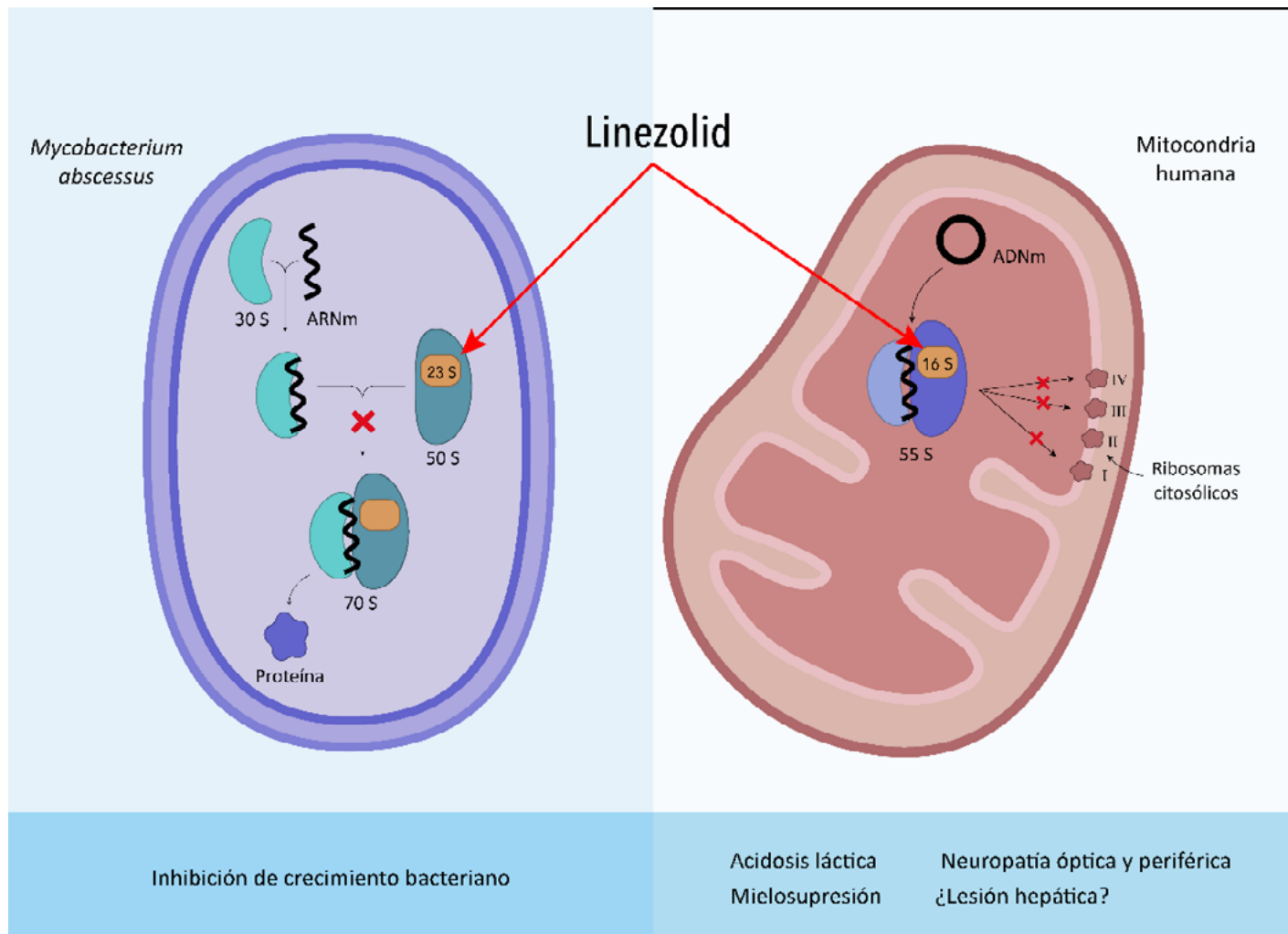
La IDSA realizó un reporte de más de 460 casos en los que se administraron ciclos extendidos de linezolid (más de 28 días recibiendo el antibiótico) y en los cuales se observó una incidencia de acidosis láctica del 5%(11,15). Debido a este reporte, la FDA restringió el uso de linezolid por un máximo de 28 días.

Una incidencia similar fue observada por Im et al. en un estudio retrospectivo en el que compararon a los pacientes recibiendo linezolid o teicoplanina. Se documentó acidosis láctica en 6.8% de los pacientes recibiendo linezolid y 0% en los que usaron teicoplanina. Además, se registró que el número de casos de aumento en la brecha aniónica de los pacientes que usaron linezolid durante más de 6 semanas fue mayor de forma significativa respecto al grupo que usó linezolid durante menos de 6 semanas⁽¹⁵⁾.

Se cree que puede haber cierta predisposición genética para el desarrollo de la toxicidad. Los polimorfismos del ARNr 16S mitocondrial pueden incrementar el riesgo de toxicidad, pero la relación no queda del todo clara al ser estos polimorfismos muy frecuentes en la población humana, y la frecuencia de la acidosis láctica por linezolid baja. El haplogrupo (grupo con genotipo de ADNmit relacionado) J1, presente en 8-9% de la población europea, puede aumentar el riesgo de desarrollar acidosis láctica con linezolid⁽¹¹⁾. De forma contraria, se ha observado que el haplogrupo H confiere disminución del riesgo⁽¹⁰⁾.

La edad, una función renal deteriorada y la terapia prolongada en combinación con otras drogas como el omeprazol, amiodarona y amlodipina podrían aumentar el riesgo de sobreexposición al linezolid^(11,16). Un estudio retrospectivo encontró una edad promedio de 63±17 años y una duración de la terapia de 35±27 días para el desarrollo de acidosis láctica. Además, la acidosis se desarrolló más temprano en aquellos en quienes presentaban

Figura 1. El linezolid se une a la subunidad 23S de los ribosomas bacterianos, lo que inhibe la formación del complejo 70S y por tanto, la síntesis de proteínas. Debido a la estructura altamente homóloga de la subunidad 16S de los ribosomas mitocondriales humanos con los bacterianos, este es un sitio posible de unión del linezolid. Como consecuencia, se inhibe la síntesis de proteínas del complejo de la cadena respiratoria, lo cual produce los efectos adversos. **Fuente:** Los autores.



deterioro de la función renal⁽¹¹⁾. En un estudio de Mori et al. que comparó la incidencia de acidosis láctica en un grupo sometido a tratamiento con linezolid con un grupo control recibiendo vancomicina, se relacionó la insuficiencia renal con la incidencia de acidosis láctica de manera significativa⁽¹⁷⁾.

Para la toxicidad hematológica los factores de riesgo descritos son similares (larga duración del tratamiento, enfermedad renal, enfermedad hepática). González-Del Castillo *et al.* realizaron un modelo predictor para el desarrollo de enfermedad hematológica. El modelo final incluyó la presencia de enfermedad cerebrovascular (2 puntos), enfermedad hepática moderada o grave (2 puntos), insuficiencia renal (2 puntos) y recuento basal de plaquetas inferior a 90,000 / mm³ (8 puntos)⁽¹⁸⁾.

■ Prevención y manejo de la toxicidad por linezolid

Recientemente se ha hecho énfasis en buscar un régimen terapéutico de linezolid que reduzca la toxicidad y que a la vez mantenga la eficacia terapéutica. En estudios de farmacocinética se ha visto que la toxicidad depende de la concentración mínima (Cmin), el efecto bacteriostático depende del área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) sobre la MIC, y el desarrollo de resistencia depende de la concentración máxima (Cmax) sobre la MIC. Tomando en cuenta estas características, se ha propuesto utilizar dosis más altas (900-1200 mg) a intervalos más intermitentes, con lo cual se mantiene un perfil similar de AUC/MIC, mientras se reduce la Cmin⁽¹⁹⁾.

Chang *et al.* reportó una serie con 12 pacientes a los cuales trató con linezolid 800 mg cada día por 4 meses, seguido de un esquema de 1200 mg tres veces

cada semana. 4 pacientes (33%) desarrollaron anemia durante la fase de dosis diaria, de los cuales los 4 normalizaron la hemoglobina en la fase intermitente. 4 pacientes (33%) desarrollaron neuropatía periférica, de los cuales 2 mejoraron durante la fase intermitente y 2 se mantuvieron igual⁽²⁰⁾.

En estudios con líneas celulares *in vitro*⁽¹²⁾, *in vivo*⁽¹⁰⁾ y en estudios clínicos⁽⁷⁾, se ha observado que al eliminar el estímulo tóxico del linezolid revierten los efectos adversos. Por esto, en todo paciente que desarrolle toxicidad por linezolid, la estrategia de manejo más importante consiste en suspender el medicamento.

Debido a que el desarrollo de acidosis láctica se debe a la toxicidad mitocondrial, en varios casos clínicos se ha reportado el uso de cofactores de la cadena respiratoria como tiamina, riboflavina, L-carnitina o coenzima Q10⁽²¹⁾. Sin embargo, no existen estudios sistemáticos sobre la eficacia terapéutica, por lo que no se recomienda esta medida.

Debido a las características moleculares y farmacocinéticas del linezolid, se ha reportado que es posible eliminar el fármaco mediante terapia de reemplazo renal⁽⁸⁾. En un estudio prospectivo de Fiaccadori et al. se comparó distintas modalidades de terapia de reemplazo renal para aclarar el linezolid. La diálisis sostenida de baja eficiencia fue la que alcanzó mayor porcentaje de eliminación (33.9%), seguida de la hemodiálisis intermitente (32.3%) y por último la hemofiltración veno-venosa continua (17.5%)⁽²²⁾. En nuestro paciente se utilizó la hemodiálisis intermitente, con lo cual se logró pasar de una concentración sérica de linezolid supratrapéutica a una terapéutica con una única sesión.

Conclusiones

El linezolid tiene un papel importante en el tratamiento de infecciones por *Mycobacterium abscessus*, sin embargo su uso está limitado por el desarrollo de efectos adversos. La duración del tratamiento es el principal factor de riesgo para el desarrollo de toxicidad, por lo que en esquemas que se prolongan más de 28 días se debe monitorizar al paciente de manera cercana. Suspender el linezolid es la medida más importante si se presentan efectos adversos, sin embargo también se puede considerar realizar terapia de reemplazo renal para eliminar el fármaco.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Paranjape S Mogayzel P. *Cystic Fibrosis*. *Pediatr Rev*. 2014; 35(5): 194-228.
2. Shaffer K. *Epidemiology of infection and current guidelines for infection prevention in cystic fibrosis patients*. *J Hosp Infect*. 2015; 89: 309-313.
3. Sherrad L Tunney M Elborn S. *Antimicrobial resistance in the respiratory microbiota of people with cystic fibrosis*. *Lancet*. 2014; 384(9944): 703-713.
4. Martiniano S Nick J Daley C. *Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis*. *Clin Chest Med*. 2016; 37: 83-96.
5. Adelman M Adrizzo-Harris D. *Management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease*. *Curr Opin Pulm Med*. 2018; 24(3): 212-219.
6. Griffith et al. *An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(4): 367 – 416.
7. Song T et al. *Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity-related adverse events in the treatment of chronic extensively drug resistant tuberculosis*. *EBioMedicine*. 2015; 9(2): 1627-33.
8. Villa G Di Maggio P De Gaudio A Novelli A Antoniotti R Fiaccadori E Adembri C. *Effects of continuous renal replacement therapy on linezolid pharmacokinetic/ pharmacodynamics: a systematic review*. *Crit Care*. 2016; 20(1):374-80.
9. Stalker D Jungbluth G. *Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial*. *Clin Pharmacokinet*. 2003; 42(13):1129-40.
10. Garrabou G et al. *Influence of mitochondrial genetics on the mitochondrial toxicity of linezolid in blood cells and skin nerve fibers*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(9): 542-47.
11. Santini A Ronchi D Garbellini M Piga D Protti A. *Linezolid induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes*. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16(7): 833-43.
12. Milosevic T et al. *Mitochondrial alterations*

(inhibition of mitochondrial protein expression, oxidative metabolism, and ultrastructure) induced by linezolid and tedizolid at clinically relevant concentrations in cultured human HL-60 promyelocytes and THP-1 monocytes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(3): 599-617.

13. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. *Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones.* *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(12): 1849-59.

14. De Bus L *et al.* *Severe drug-induced liver injury associated with prolonged use of linezolid.* *J Med Toxicol.* 2010; 6(3): 322-6.

15. Im J Baek J Kwok H Lee J. *Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis.* *Int J Infect Dis.* 2015; 31: 47-52.

16. Morata L *et al.* *Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations.* *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Jun; 17(9): 1183-1187.

17. Mori N Kamimura J Kimura Y Hirose S Aoki Y Bito S. *Comparative analysis of lactic acidosis induced by linezolid and vancomycin therapy using cohort and case-control studies of incidence and associated risk factors.* *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(4): 405-411.

18. González-Del Castillo *et al.* *Predictive score of haematological toxicity in patients treated with linezolid.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36(8): 1511-1517.

19. Nuermberger E. *Evolving strategies for dose optimization of linezolid for treatment of tuberculosis.* *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20(12): 48-51.

20. Chang K Yew W Cheung S *et al.* *Can intermittent dosing optimize prolonged linezolid treatment of difficult multidrug-resistant tuberculosis?* *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 3445-49.

21. Carson J, Cerda J, Chae J, Hirano M, Maggiore P. *Severe lactic acidosis associated with Linezolid use in a patient with the mitochondrial DNA A2706G polymorphism.* *Pharmacotherapy.* 2007;27(5): 2771-74.

22. Fiaccadori E *et al.* *Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure.* *Crit Care Med.* 2004; 32(12): 3437-42.