

FÁRMACO DEL MES (Diciembre 2012)

Cátedra de Farmacología,
Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín

FÁRMACO-EVIDENCIA

LINEZOLID

Consideraciones básicas

Linezolid, miembro de la familia de las oxazolidinonas, fue aprobado en el año 2000. Linezolid tiene actividad contra gram positivos (estafilococos, estreptococos, enterococos inclusive *E faecium* resistente a vancomicina (VREF por sus siglas en inglés), cocos anaerobios y bacilos como *Corynebacterium spp* y *Listeria monocytogens*. Ha demostrado ser efectivo contra *S. pneumoniae* resistente a penicilina así como estafilococo resistente a meticilina (MRSA por sus siglas en inglés) y cepas con sensibilidad media a Vancomicina. En contraste tiene poca actividad contra bacterias aerobias y anaerobias gram negativas.¹ El Linezolid actúa al unirse al sitio P de la unidad ribosómica 50S, logrando inhibir la formación del complejo mayor de fMet-tRNA, necesario para la síntesis proteica bacteriana. Puede encontrarse resistencia de parte del VREF y algunos estafilococos resistentes a otros fármacos, y esto se debe a mutaciones puntuales en 23S¹

Linezolid ha demostrado ser más efectivo que vancomicina para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos (SSTI, *skin and soft tissue infection*) por MRSA. Las SSTI comprenden infecciones substanciales de piel o de tejidos más profundos como celulitis, abscesos, úlceras y quemaduras infectadas, etc.² También ha demostrado eficacia clínica para neumonía nosocomial³ y neumonía asociada a ventiladores⁴, siendo en ambos casos más efectiva que vancomicina. Mientras que en bacteremia causada por MRSA demostró similar efectividad que vancomicina⁵.

Linezolid es efectivo para lograr la conversión de cultivos de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar extremadamente refractaria a tratamiento (XDR-TB, *extremly drug-resistant tuberculosis*). Debido a que el tratamiento de XDR TB con linezolid es de 4 meses, el riesgo de aparición de efectos indeseables como neuropatías, mielo-supresión y acidosis láctica se incrementa⁹.

Entre las desventajas de linezolid destacan su alto costo, sus efectos secundarios hematológicos (trombocitopenia) y posiblemente que *S. aureus* desarrolle resistencia por varios mecanismos, principalmente por mutaciones en el gen de la subunidad 23S ribosomal bacteriana⁶.

Perfil Farmacológico:

Estructura molecular: CID 441401.

Derivado de la oxazolidinonas, emparentado en forma química con el rivaroxaban (anticoagulante).

Peso molecular: 337.35 da

Mecanismo de acción: Inhibidor del subunidad 50S

Unión a Proteínas: 31%

Biodisponibilidad: 100%

Vida media: 4.5 – 5.5 horas

Volumen de distribución: 40-50L

Metabolismo y Eliminación: Hepático por oxidación del anillo morfolina. 30% se excreta por vía renal sin cambios y el resto como metabolitos inactivos. Heces 9%.

Dosis: 600 mg c/12 horas (disponible en vía oral e IV)

Advertencia: No se debe ajustar dosis al cambiar de IV a PO

Categoría en el embarazo: C

LCR: aceptable, relación plasma:LCR= 1

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=6e70e63b-bfd5-478d-a8ee-8ba22c9efabd>

FÁRMACO-EVIDENCIA

Nivel de evidencia		Patología/Enfermedad	Conclusión importante del estudio	Cantidad	Año
Metanálisis				12	
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20864609 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21211409 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20639754	efectividad	Neumonía nosocomial por MRSA	Vancomicina y linezolid tienen misma eficacia para el Tx de neumonía por MRSA	3	2010-11
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16195255 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156089	efectividad	Bacteremia por MRSA	Linezolid no es inferior a vancomicina	2	2005-08

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22325685	efectividad	TB resistente complicada (DR-TB)	Linezolid tiene igual o mejor respuesta que tratamiento convencional	1	2012
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001574 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22568921 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19895519 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19900794 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839399	Efectividad Seguridad	Infección de piel y tejidos blandos por MRSA(cSSTI)	Aunque es efectivo, el riesgo de trombocitopenia, náusea, diarrea y posiblemente anemia limitan el uso de linezolid para Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.	5	2009-12
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14520144	Efectividad	MRSA en niños	Efectivo y bien tolerado	1	2003
ECC				72	
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15917519?dopt=Abstract	Efectividad	cSSTI*	Linezolid es superior a vancomicina 285 pacientes		2005
http://cid.oxfordjournals.org/content/32/3/402.full.pdf	Efectividad	Neumonía nosocomial	Linezolid es efectivo		2001
http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1201964#t=article	Efectividad	Tuberculosis con resistencia extrema (XDR-TB)	Linezolid es efectivo para lograr conversión de cultivo en esputo en 4 meses		2012
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21671825	efectividad	meningitis	MRSA, 17 casos tratados con éxito		2011
RAM Serias http://www.drugs.com/ppa/linezolid.html		Angioedema, neuropatía, pancitopenia, acidosis láctica, neuritis óptica.	FDA postmarketing		
Drug Safety Communication - Serious CNS Reactions Possible When Given to Patients Taking Certain Psychiatric Medications. http://www.drugs.com/fda/zyvox-linezolid-safety-communication-serious-cns-reactions-possible-given-patients-certain-13035.html		Precaución al combinar con fármacos psiquiátricos.	FDA ADVERTENCIA	1	
OP. EXP					

	FDA	aprobado	Tratamiento de enterococo resistente a vancomicina, neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad por <i>S. aureus</i> y <i>S. pneumoniae</i> , Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos por <i>S. aureus</i> y <i>S. pyogenes</i> .		2000
	EMA	aprobado	Tratamiento de enterococo resistente a vancomicina, neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad por <i>S. aureus</i> y <i>S. pneumoniae</i> , Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos por <i>S. aureus</i> y <i>S. pyogenes</i> .		2001
Total Publicaciones Pubmed: "linezolid"[Title]			Total:	1352	

*SSTI: Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Autores:

Br. Guillermo Sánchez: gsanchez@ufm.edu

Dr. Luis J Aragón: ljaron@ufm.edu

Dr. Estuardo Tercero Muxi: etercero@ufm.edu

Referencias:

1. Brunton L, Lazo J, Parker K. **Goodman & Gilman Bases farmacológicas de la terapéutica**, 11ª edición. McGraw Hill. 2006.
2. Weigelt J, Itani K, *et al.* **Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections**. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jun;49(6):2260-6.
3. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T *et al.* **Linezolid versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study**. Clin Infect Dis 2001; 32: 402–12.

4. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK *et al.* **Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin.** Intensive Care Med 2004; 30: 388–94.
5. Shorr A, Kunkel M, Kollef M. **Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies.** J. Antimicrob. Chemother.(November 2005) 56 (5): 923-929.
6. Daum R. **Skin and Soft-Tissue Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.** NEJEM 357;4. 2007.
7. Walkey A, O'Donnell M, Weiner RS. **Linezolid vs Glycopeptide Antibiotics for the Treatment of Suspected Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia.** Chest. 2011 May; 139(5): 1148–1155.
8. American Thoracic Society. **Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia.** Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 388–416, 2005
9. Lee M, Lee J *et al.* **Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis.** N Engl J Med 2012; 367:1508-1518
10. Di Paolo A, Malacarne P, Guidotti E, Danesi R, Del Tacca M. **Pharmacological issues of linezolid: an updated critical review.** Clin Pharmacokinet 2010;49:439-447
11. Lee E, Burger S, Shah J, et al. **Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases.** Clin Infect Dis 2003;37:1389-1391