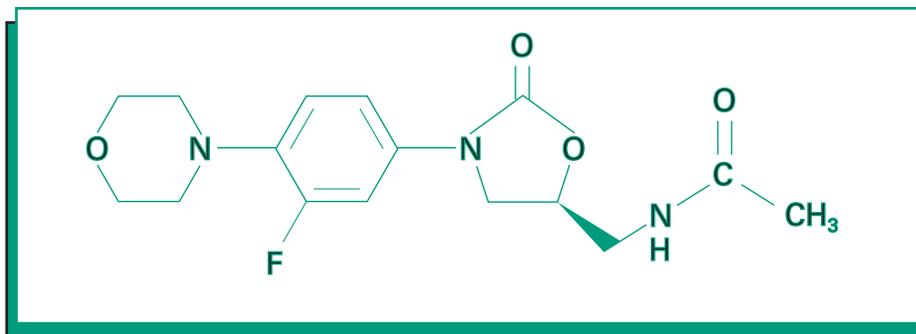


LINEZOLID *

* Droga de uso controlado: debe ser autorizado por especialista.



GRUPO TERAPÉUTICO

Es un antibiótico sintético derivado de la oxazolidinona con actividad contra microorganismos gram-positivos, tales como estafilococo resistente a la meticilina, neumococo resistente a penicilina y *Enterococcus faecalis* y *faecium* incluidos los resistentes a vancomicina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas por la unión selectiva al sitio RNA ribosómico 23S bacteriano de la subunidad 50S.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: aproximadamente 100% biodisponible.

Tiempo de concentración sérica máxima:

Oral: después de dosis repetidas de 600 mg:

T_{máx} 1-1,5 horas; concentración alcanzada 21,2 µg/ml.

Endovenoso: después de dosis repetidas de 600 mg:

T_{máx} 0,51 horas; concentración alcanzada 15,1 µg/ml.

Distribución: Ampliamente distribuido en tejidos bien perfundidos.

Volumen de distribución: adultos 40-60 L
niños 0,66 L/kg

Unión a proteínas: 31%

Metabolismo: hepático (50-70%) a dos metabolitos clínicamente inactivos. No es un inductor ni es metabolizado por el citocromo P450.

Excreción: 35% en orina como linezolid, 50% en orina como metabolitos, 10% en heces como metabolitos. Depuración renal baja (40 ml/min), se sugiere reabsorción tubular.

Vida media de eliminación: *adultos:* 5 horas; *3 meses a 16 años:* 2,7 horas.

INDICACIONES

- Única indicación aprobada para linezolid en nuestro Hospital: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.
- Otras indicaciones estudiadas y aprobadas por FDA:
 - Neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas meticilino sensibles y resistentes).
 - Infecciones de la piel y estructuras de la piel complicadas, causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles y resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus agalactiae*.
 - Infecciones de la piel y estructuras de la piel no complicadas causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la meticilina únicamente) o *Streptococcus pyogenes*.
 - Neumonía de la comunidad adquirida causada por *Streptococcus pneumoniae* (cepas sensibles a la penicilina únicamente) o *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la meticilina únicamente).

DOSIS

Vía oral y endovenosa: Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (única indicación aprobada en este Hospital).

- Neonatos pretérminos menores 7 días: 10 mg/kg/dosis c/ 12 hs.
- Recién nacidos a 11 años: 10 mg/kg/dosis c/ 8 hs por 14-28 días.
- Mayores de 12 años y adultos: 600 mg c/ 12 hs por 14-28 días.

Insuficiencia renal: No es necesario el ajuste de dosis.
Insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada. La farmacocinética de linezolid no ha sido evaluada en pacientes con severa falla hepática.
Diálisis: Linezolid y sus metabolitos son eliminados por hemodiálisis; se aconseja administrar la dosis luego de la misma. Diálisis peritoneal: sin datos.

ADMINISTRACIÓN

Endovenosa: administrar en 30-120 minutos.

Oral: puede administrarse con o sin las comidas.

REACCIONES ADVERSAS

Incidencia de reacciones adversas en \geq 2% de los pacientes en estudios clínicos comparativos: diarrea (8,3%), dolor de cabeza (6,5%), náuseas (6,2%), vómitos (3,7%), insomnio (2,5%), constipación (2,2%), rash (2%), mareos (2%) y fiebre (1,6%).

Otras reacciones adversas reportadas en estudios clínicos fase II y fase III fueron: candidiasis oral y vaginal, hipertensión, dispepsia, dolor abdominal, prurito y decoloración de la lengua.

Cambios en los parámetros de laboratorio: Elevación de transaminasas, trombocitopenia y leucopenia, todos ellos reversibles. En particular la incidencia de trombocitopenia en estudios de fase III fue de 2,4%, y parece estar relacionado con la duración del tratamiento (generalmente más de 2 semanas). Se requiere control de hemograma semanal.

TERATOGENICIDAD Y LACTANCIA

Food and Drug Administration: categoría C para el embarazo (estudios en animales muestran toxicidad, estudios en humanos son inadecuados, pero el beneficio supera al riesgo).

Lactancia: Se desconoce si es excretado en leche materna.

PRECAUCIONES

- Mielosupresión pre-existente, drogas que producen mielosupresión o infecciones crónicas con terapia antibiótica previa o concomitante.
- Evitar el consumo de alimentos y bebidas con alto contenido en tiramina (mayor de 100 mg de tiramina por comida).

- No ha sido estudiado en pacientes con síndrome carcinoide, hipertensión no controlada, feocromocitoma o hipertiroidismo no tratado.
- Administración concomitante con agentes adrenérgicos o serotoninérgicos.

INTERACCIONES

Linezolid es un inhibidor no selectivo y reversible de la MAO por lo que interacciona con:

- **Alimentos:** puede causar una reacción hipertensiva con el consumo de alimentos o bebidas con alto contenido de tiramina (yogur, quesos fermentados, salchichas, bananas, etc). Indicar dieta con bajo contenido en tiramina.
- **Drogas:** aumento reversible de la presión arterial con agentes simpaticomiméticos de acción indirecta, agentes vasopresores, agentes dopaminérgicos y serotoninérgicos.

COMPATIBILIDADES E INCOMPATIBILIDADES

1. Físicamente incompatible en sitio en Y con: anfotericina B, clorpromazina, diazepam, difenilhidantoína, eritromicina, pentamidina, trimetoprima-sulfametoxazol.
2. Químicamente incompatible con ceftriaxona.
3. Soluciones compatibles: dextrosa 5%, sol. fisiológica.

PRESENTACIÓN Y COSTO

Solución inyectable E.V. 2 mg/ml:

Bolsas con solución para infusión conteniendo 600 mg/300 ml: \$ 87,73

Comprimidos recubiertos 600 mg:

\$ 131,74 cada uno

COSTO DEL TRATAMIENTO

V.O. 600 mg cada 12 hs durante 28 días: \$ 7377,44

E.V. 600 mg cada 12 hs durante 28 días: \$ 4912,88

CONSERVACIÓN

Comprimidos, suspensión oral (no disponible en nuestro país) y solución inyectable: conservar a temperatura ambiente (20-25 °C) protegidos de la luz. La solución inyectable puede presentar una coloración ligeramente amarillenta que puede intensificarse con el tiempo sin que este efecto afecte su potencia.

Bibliografía:

1. Linezolid for the Treatment of Resistant Gram-Positive Cocci. The Annals of Pharmacotherapy: Vol. 35, N° 5, pp.566-575; 2001.
2. Linezolid. Drug information. Micromedex (R) Healthcare Series Vol. 120; 2004.
3. Linezolid-RxList Monographs; 2001.
4. Low Tyramine Diet. Department of Pharmacy, Department of Nutrition & Dietetics. The Ohio State University Medical Center; 2001.
5. Información del producto Zyvox®, linezolid. Importado por Pharmacia Argentina, Octubre 2001.

Autoras: Farmacéuticas Mariel Pérez y Norma Sberna

Se agradece la revisión del Boletín a la Dra. Rosa Bologna