

USO DE LINEZOLID EN PEDIATRIA



LAURA UREÑA HORNO
TUTORES: LUIS MORAL Y
PEDRO ALCALÁ

Introducción



- Antibiótico de familia oxazolidinona
- Útil frente a Gram+ y anaerobios
- Uso en gérmenes resistentes
- Ámbito hospitalario



Espectro de acción

Microorganismos sensibles

Aerobios Gram-positivos:

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Estafilococos coagulasa negativos

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Estreptococos grupo C

Estreptococos grupo G

Anaerobios Gram-positivos:

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus spp.

Microorganismos resistentes

Haemophilus influenzae

Moxarella catarrhalis

Neisseria spp

Enterobacteriaceae

Pseudomonas spp.



Gram+ que han creado resistencias a Penicilina, Vancomicina o meticilin- resistentes.

In vitro *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*

Infecciones de piel
Infecciones asociadas a catéter
Neumonía nosocomial
Neumonía adquirida

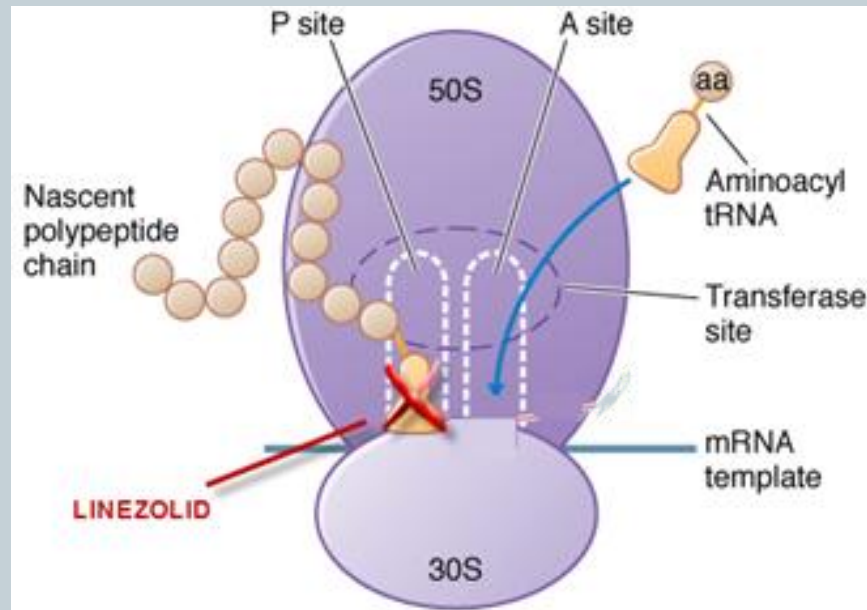


Gram -

Mecanismo de acción



- Inhibe síntesis proteica bacteriana
- Se fija a P23S de la subunidad ribosomal 50S (ÚNICO)
- Bacteriostático



Farmacocinética



- Biodisponibilidad oral cercana al 100%
- No metabolismo por citP450
- V_m : 4-6 horas.
- No crea resistencia cruzada
- Excreción urinaria (no ajustes con $CLCR < 30 \text{ ml/min}$)
- Excreción a través de lactancia materna

Efectos adversos



- Comunes: Diarrea, náuseas, fiebre, rash...
 - Graves... ¿Monitorización?
 1. Acidosis láctica
 2. Neuropatía óptica y periférica
 3. Citopenias y mielosupresión
 4. Síndrome serotoninérgico
- Disfunción mitocondrial
Uso prolongado >28días
- ➡ Hemograma semanal

Interacciones



- Inhibidor MAO
 1. Crisis hipertensivas con tiramina
 2. Fármacos dopaminérgicos y serotoninérgicos
 1. ISRS (5 semanas tras fluoxetina)
 2. ADT
 3. Vasopresores
- Tratamiento de migraña: sumatriptán y zolmitriptán.
- Uso concomitante con rifampicina
- Tratamiento del asma: salbutamol , terbutalina, fenoterol

Indicaciones terapéuticas



- Neumonía nosocomial
- Neumonía adquirida en comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tej. blandos

Confirmación de laboratorio: CULTIVO de GRAM+

	Neumonía nosocomial	Neumonía adquirida en comunidad	Infección de partes blandas
Dosis	600mg	600mg	600mg
Posología	12horas	12horas	12 horas
Duración	10-14 días	10-14 días	10-14 días

Duración máxima de tratamiento: 28 días

Utilidad en infecciones por toxinas



S. Aureus meticilin resistente y S. Pyogenes

	Option 1	Option 2 (β-lactam intolerant)	Option 3	Comments
Group A streptococcus	Penicillin G and clindamycin	Macrolide or fluoroquinolone, and clindamycin	Linezolid or daptomycin or tigecycline	Macrolide and fluoroquinolone resistance increasing
MLS-resistant group A streptococcus	Penicillin G, and vancomycin or teicoplanin	Vancomycin or teicoplanin	Linezolid or daptomycin or tigecycline	Macrolide resistance associated with clindamycin resistance
Meticillin-sensitive <i>S aureus</i>	Cloxacillin or nafcillin or cefazolin, and clindamycin	Clarithromycin and clindamycin	Rifampicin, and linezolid or daptomycin or tigecycline	..
Meticillin-resistant <i>S aureus</i>	Clindamycin or linezolid, and vancomycin or teicoplanin	NA	Rifampicin, and linezolid or daptomycin or tigecycline	..
Glycopeptide resistant or intermediate <i>S aureus</i>	Linezolid and clindamycin (if sensitive)	NA	Daptomycin or tigecycline	Incidence increasing. Geographical patterns highly variable

MLS= macrolide, lincosamide, and streptogramin B. NA=not applicable.

Table: Antimicrobial options in toxic shock syndrome

Uso en otros países



FDA aprueba su uso en 2002 para uso en pacientes pediátricos

- 5 estudios avalaron su uso y seguridad en pediatría
- Total de 526 pacientes

The dosing recommendations for linezolid are depicted in the following table:

Infection	Dosage and Route of Administration		Recommended Duration of Treatment (consecutive days)
	Pediatric Patients ^b (Birth through 11 Years of Age)	Adults and Adolescents (12 Years and Older)	
Complicated SSSI*			
Community-acquired pneumonia, including concurrent bacteremia	10 mg/kg IV or oral every 8 hours	600 mg IV or oral every 12 hours	10 to 14
Nosocomial Pneumonia			
vancomycin resistant <i>Enterococcus faecium</i> infections, including concurrent bacteremia	10 mg/kg IV or oral every 8 hours	600 mg IV or oral every 12 hours	14 to 28
Uncomplicated SSSI*	<5 years: 10 mg/kg IV or oral every 8 hours 5-11 years: 10 mg/kg IV or oral every 12 hours	Adults: 400 mg oral every 12 hours Adolescents: 600 mg oral every 12 hours	10 to 14

Uso en pediatría en España



- Datos insuficientes en menores de 18 años
- No aprobado su uso

Niños y adolescentes (<18 años de edad): Los datos de seguridad y eficacia de Linezolid en niños y adolescentes (<18 años de edad) son insuficientes y, por tanto, no se recomienda el uso de linezolid en este grupo de edad (ver sección 4.2). Para establecer recomendaciones posológicas seguras y eficaces se necesitan estudios adicionales. Estudios farmacocinéticos indican que tras dosis únicas y múltiples en niños



Dosis	Posología	Grupo de edad
10mg/kg	12 horas	>12 años
10mg/kg	8 horas	<12 años
10mg/kg	8 horas	<34 sem EG o <7 días

Notificación sobre riesgos de medicamentos



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

**COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS
PARA PROFESIONALES SANITARIOS**

Ref: 2007/07
26 de abril de 2007

NOTA INFORMATIVA

**LINEZOLID (ZYVOXID®): RESTRICCIÓN DE INDICACIONES EN
INFECCIONES COMPLICADAS DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS**

26 ABR 2007

SALIDA N.º 13775

Incremento de mortalidad 21% respecto a tratamiento comparador 16% en infecciones por Gram - o gérmenes mixtos. No se observaron diferencias en mortalidad en infecciones producidas por Gram +. Este incremento de mortalidad se observó INCLUSO en pacientes que recibieron Linezolid junto a otro antibiótico activo frente a Gram -.

Publicaciones



Experience With Linezolid Therapy in Children With Osteoarticular Infections

Chih-Jung Chen, MD,† Cheng-Hsun Chiu, MD, PhD,*§ Tzou-Yien Lin, MD,*§
Zhon-Liau Lee, MD,†§ Wen-E. Yang, MD,†§ and Yuh-Cherng Huang, MD, PhD*§*

13 niños (3m-14años) 2003-2006

- Recibieron tratamiento con oxacilina/vancomicina 3-6 semanas
- Posteriormente continuaron con linezolid oral
- Recibieron linezolid sin fiebre y con parámetros de infección en descenso

-600mg/12 horas en >11 años

-600mg/8horas en <11años

Prótesis (clavos), sospecha de SAMR

Vancomicina 40-60 mg/kg/día c/6-8h o
Linezolid 30 mg/kg/día c/8h +/-
Rifampicina 10-20 mg/kg/día c/12-24h

4 de ellos
requirieron
intervención
quirúrgica
posterior y
nueva tanda de
AB

92.3% curación
tras 10 días de
tratamiento

**Reacciones
adversas:**

- 1 Eccema en manos
- 1 Diarrea autoresuelta
- 2 Anemia previa que empeoró

Publicaciones: revisión sistemática



International Journal of Infectious Diseases 14 (2010) e638–e648



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijid



Review

Use of linezolid in pediatrics: a critical review[☆]

John Dotis, Elias Iosifidis, Maria Ioannidou, Emmanuel Roilides^{*}

Laboratory of Infectious Diseases, 3rd Department of Pediatrics, Aristotle University, School of Medicine, Hippokratia Hospital, Konstantinoupoleos 49, GR 54642 Thessaloniki, Greece

- **Metaanálisis** sobre 30 estudios publicados que cumplieran todos los requisitos :
 1. Linezolid en comparación con otro antibiótico efectivo
 2. Pacientes menores de 18 años
 3. Publicaciones en habla inglesa
 4. No se incluyeron estudios de farmacocinética o in vitro

Resultados

Nº	Enfermedad	Tiempo tto	Uso de otro AB	Tipo de estudio	Resultados
78	NAC	12+/- (6.2 días)	No comparado	Estudio multicéntrico abierto, fase 2 sin fármaco control	92.4% curación <i>S.Pneumoniae</i> <i>S.grupoA</i> <i>MRSA</i>
321	NN IPyTB IAC	10-28d	Vancomicina	Estudio abierto rabdominazo con grupo control	215 Linezolid: 89% curación (95% <i>S Aureus meticilin resistente</i> 88% <i>MRSA</i> y 85% <i>MRCoNS</i>)
43	Infecciones G+	10-28d	Vancomicina	Evaluación separada de grupo neonatal	78% curación Menos efectos adversos que vancomicina
2	Absceso pleural	15-28 días	Imipenem concomitante	Caso de series	100% curación No efectos adversos
508	IPyTB	10-21días	Cefadroxilo	Rabdomizado, ciego con grupo contol	86.9% curación <i>S. Aureus y S. Pyogenes</i>
7	Endocarditis Traqueítis Neumonía Sepsis	7d-6sem	Vancomicina previa+ linezolid oral	Caso de series	100% buenos resultados. Completaron tto en domicilio. No efectos adversos
15	Sepsis tras trasplante o enf oncológica	10-21 días	Linezolid IV	Caso de series	86.7% curación VRE Primera vez que se describe eficacia contra <i>Nocardia</i>

Análisis de resultados



- Útil y seguro en población pediátrica para:
 1. Neumonía
 2. Infección de piel y tejidos blandos(osteoarticular, endocarditis y piel)
- Resistencia menor de 0.1%
- Baja tasa de efectos secundarios
- Mayor beneficio en uso oral

Efficacy and safety of linezolid for the treatment of infections in children: a meta-analysis

Maria Ioannidou · Fani Apostolidou-Kiouti ·
Anna-Bettina Haidich · Ioannis Niopas ·
Emmanuel Roilides

- Se incluyen dos estudios controlados y aleatorizados con 815 pacientes:
- Los resultados muestran que el linezolid no es más efectivo clínicamente que otros antibióticos frente a Gram + pero las tasas de erradicación fueron más altas.
- Sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativa
 - OR 1.39 (0.98–1.98)

Table 1 Main characteristics of the trials included in the meta-analysis

	Study design	Type of infection	LNZ dose	Control regimen dose	Treatment duration (days)	Time to test of cure visit (days)	Number of patients (ITT population, LNZ/control group)	M/F (LNZ group)	M/F (control group)	Mean age of LNZ group	Mean age of control group	White ethnic origin	Study quality score
Kaplan et al. [17]	Multinational, open label, phase III	Nosocomial pneumonia, cSSSI, catheter-related bacteremia, bacteremia of unknown origin	10 mg/kg/8 h	Vancomycin 10–15 mg/kg/6–24 h, followed by suitable (according to susceptibility) oral formulation	Up to 28	3, 10, 17, 24, 28, and 7–35 days after treatment	215/101	117/98	59/42	2.19±3.16	2.94±3.13	131	2
Wible et al. [29]	Multinational, double blind, phase III	SSSI	10 mg/kg susp/12 h (up to 600 mg)	Cefadroxil 15 mg/kg/12 h (up to 500 mg)	10–21	0, 7, and 10–21 after treatment	248/251	110/138	140/111	10.75±3.72	10.97±8.74	357	3

cSSSI complicated skin and soft tissue infections, SSSI skin and soft tissue infections, susp suspension, LNZ linezolid, M male, F female

Conclusiones



Ventajas

Útil en gérmenes G+
resistentes

Uso compasivo de
medicamentos

Tratamiento por vía
oral. Menor tiempo
de hospitalización.

Desventajas

Pocos efectos adversos
pero graves

Incremento de
mortalidad en
infecciones por
gérmenes mixtos

Mayor experiencia en
pediatría con otros
fármacos



Conclusiones



- Linezolid ha demostrado ser seguro y eficaz como tratamiento complementario en infecciones producidas por Gram +
- Pocos efectos adversos pero ante aparición de alguno de ellos grave suspensión de tratamiento
- Principal ventaja: presentación en vía oral
- Pocos escenarios clínicos en los que se pueda plantear su uso fuera de ficha técnica

Bibliografía



- 1. Ioannidou M, Apostolidou-Kiouti F, Haidich AB, Niopas I, Roilides E. Efficacy and safety of linezolid for the treatment of infections in children: a meta-analysis.. Eur J Pediatr. 2014; 173: 1179–86
- 2. Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, Lee ZL, Yang WE, Huang YC . Experience With Linezolid Therapy in Children With Osteoarticular Infections. Pediatr Infect Dis J. 2007;26: 985–8
- 3. Dotis J, Iosifidis E, Ioannidou M, Roilides E. Use of linezolid in pediatrics: a critical review. Intern J Infect Diseases. 2010;14: e638–48
- 4. Tan TQ. Update on the Use of Linezolid: A Pediatric Perspective Treatment Options for Nontuberculous Mycobacterial Adenitis in Children. Pediatr Infect Dis J. 2004;23: 955–6