



[Abril 2019]

Grupo de Trabajo Infecciones Bacterianas

Revisores:

Cristina Calvo Rey, Leticia Martinez Campos

Referencia del artículo

Thibault C, Kassir N, Goyer I, Théorêt Y, Litalien C, Moussa A, Ovetckine P, Autmizguine J.

Population Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Premature Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Jan;38(1):82-88. doi: 10.1097/INF.0000000000002067.

Pregunta y tipo de estudio

Estudio retrospectivo.

Estudio de evaluación de la farmacocinética y seguridad del linezolid en recién nacidos prematuros.

Resumen

Antecedentes: la aparición de estafilococos coagulasa negativos con susceptibilidad disminuida a la vancomicina en algunas unidades de cuidados intensivos neonatales, generalmente asociados a infección por catéter, ha dado lugar a un aumento del uso de linezolid como alternativa. La farmacocinética de linezolid (PK) y la seguridad en recién nacidos prematuros es muy poco conocida por lo que los autores se plantean un estudio de farmacocinética en esta población, contemplando también la seguridad y la aparición de efectos secundarios.

Métodos: Estudio retrospectivo de PK en todos los prematuros que recibieron tratamiento intravenoso con linezolid a los que se les realizaron niveles por práctica clínica. Las concentraciones plasmáticas de linezolid fueron medidas por cromatografía líquida de alto rendimiento. Se realizó un modelo de PK (tipo Montecarlo) y se determinó la dosis óptima considerando una relación del área bajo la curva de concentración-tiempo/ concentración mínima inhibitoria CMI > 80 (que es el índice de eficacia establecida para linezolid). Se evaluó la aparición de trombocitopenia y acidosis láctica en relación con la exposición al fármaco.

Resultados: Se recogieron 78 concentraciones plasmáticas de 26 lactantes, con una mediana de edad postnatal (PNA) de 24 días (8-88) y un peso de 1423 g (810-3256). Las dosis que se emplearon fueron:

Edad gestacional	Edad postnatal	Dosis
≤ 34	≤ 7 días	10 mg/kg/dosis c/12 horas
≤ 34	>7 días	10 mg/kg/dosis c/8 horas
≥35	-	10 mg/Kg/dosis c/8 horas

La mediana de duración del tratamiento fue de 13 días. Con las mencionadas dosis, y para un valor de CIM90 1mg/L que es el considerado para microorganismos altamente sensibles, todos los niños alcanzaron un área bajo la curva de concentración-tiempo / concentración inhibitoria mínima > 80, que se considera adecuada.

Aunque la trombocitopenia y la hiperlactacidemia ocurrieron con frecuencia (54% y 35% respectivamente), no obligaron a suspender el fármaco y retornaron a cifras normales durante el tratamiento (salvo el lactato en dos niños fallecidos) y no está del todo clara su relación con la administración de linezolid, o con la propia infección.

Para obtener valores de CIM de 2 mg/L, para microorganismos resistentes se precisarían dosis mayores cuya seguridad y eficacia debería ser estudiada en un estudio prospectivo. Igualmente interesante sería analizar la posible dosificación cada 12 horas.

Conclusión: los autores consideran que los regímenes de dosificación de linezolid actualmente recomendados alcanzaron el objetivo farmacodinámico y fueron bien tolerados en prematuros críticos. La edad postnatal fue el factor más importante que condicionó los niveles (más que la edad gestacional o el peso).

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

La información existente sobre el uso de linezolid en pediatría es aún escasa y mucho más en el ámbito neonatal. Las indicaciones de linezolid en el periodo neonatal incluyen las infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y en infecciones severas por gram positivos como alternativa a vancomicina (neumonías e infecciones osteoarticulares). Las dosis de antibióticos en recién nacidos prematuros a menudo se extrapolan de las empleadas en niños o adultos, por lo que este estudio aporta información de interés acerca de la adecuación de la dosis en este grupo de edad, así como de los efectos secundarios, que según los autores, aunque existen, son leves y no obligaron a suspender el fármaco.