



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

## **TESIS DOCTORAL**

# **RELEVANCIA CLÍNICA DE LA MONITORIZACIÓN DE NIVELES DE LINEZOLID EN EL PACIENTE CRÍTICO**

Presentada por

**Rosana Muñoz Bermúdez**

para optar al grado de doctora por la  
**Universitat Autònoma de Barcelona**

Directores de la tesis:

**Dr. Francisco Álvarez Lerma**

**Dr. Santiago Grau Cerrato**

Tutor de la tesis:

**Dr. Juan Pedro-Botet Montoya**

Departament de Medicina  
Programa de doctorat en Medicina  
Barcelona, 2021



A mis padres, a quienes se lo debo todo.



## AGRADECIMIENTOS

---

A mis padres, mi hermano y mis abuelos por cuidarme y acompañarme de forma incondicional en todos los caminos que he escogido a lo largo de mi vida. A mi padre por su lucha y a mi madre por su dedicación, gracias por dárme todo y ser mis ejemplos a seguir de la persona que quiero ser de mayor.

A mis directores, Paco y Santi, por ser mis guías y mentores en este camino. Gracias por compartir vuestra experiencia, por estar siempre disponibles sin importar el día y la hora y por enseñarme que la constancia tiene su recompensa.

A la UCI del Hospital del Mar al completo, a todos los que están y a todos los que han estado a lo largo de estos años. Gracias por hacer de este lugar mi segunda casa, por seguir confiando en mí, por ayudarme a seguir creciendo como médico y por todos los momentos de risas que hacen el día a día más fácil.

Al GREPAC, por enseñarme a disfrutar de la otra cara de la medicina y hacer que la ciencia se convierta en un nuevo reto. Gracias por no perder la paciencia.

Al servicio de Farmacia del Hospital del Mar, en especial al Laboratorio de Farmacocinética, por hacerme sentir una más de la familia. Gracias por permitirme compartir con vosotros todos estos años y por enseñarme parte de los cimientos de este proyecto.

A mis amigos, a todos, a los que me acompañan desde la vida universitaria, a los que tuve la suerte de encontrar durante los años de residencia y en estos años hospitalarios y a los que sin importar el momento en el que aparecieron en mi vida, siguen formando parte de ella. Gracias por ser mi parte imprescindible, mi desconexión, por todos y cada uno de los momentos juntos, por las experiencias vividas y las que nos quedan por vivir. Gracias por ser mi gran apoyo, mi hombro y mi brindis durante estos meses.

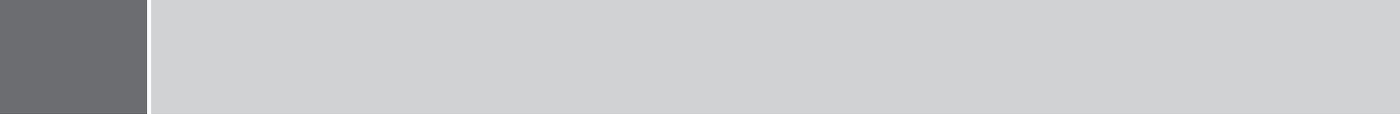


## LISTADO DE ABREVIATURAS

AKIN:	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
ATB:	Antibióticos
ATM:	Antimicrobianos
APACHE II:	<i>Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II</i>
AUC:	Área bajo la curva
AUCI:	Área bajo la curva integral
Bil T:	Bilirrubina total
BMR:	Bacteria multirresistente
CI:	Aclaramiento plasmático
CGP:	Cocos Gram positivos
$C_{\text{máx}}$ :	Concentración plasmática máxima
CMI:	Concentración Mínima Inhibitoria
$C_{\text{min}}$ :	Concentración plasmática mínima
$C_p$ :	Concentración plasmática
CV:	Coefficiente de variación
DDT:	Días de tratamiento
DOT:	<i>Days of treatment</i>
ECMO:	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
ENVIN:	Estudio Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC:	Enfermedad renal crónica
ERV:	<i>Enterococcus faecium</i> resistente a vancomicina
FA:	Fosfatasa alcalina
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
FRA:	Fracaso renal agudo
FG:	Filtrado glomerular
CG:	Cockcroft-Gault
CKD-EPI:	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
MDRD-4:	<i>Modification of Diet in Renal Disease-4</i>
FR:	Factor respuesta

GEIPC:	Grupo de Estudio de Infección en el Paciente Crítico
GGT:	Gamma glutamil transferasa
GOT:	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT:	Transaminasa glutámico pirúvica
GTEIS:	Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis
Hb:	Hemoglobina
HPLC:	Cromatografía líquida de alta eficacia
IMASIS:	<i>Instituto Municipal Asistencia Sanitaria Informatic Systems</i>
IMC:	Índice de masa corporal
IRDI:	Infecciones Relacionadas con Dispositivos Invasivos
LADME:	Proceso de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación
LC-MS:	Cromatografía líquida asociada a la espectrometría de masas
MP:	Microorganismos patógenos
MSCBS:	Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
MPC:	<i>Mutant prevention concentration</i>
NASH:	Esteatohepatitis no alcohólica
PCR:	Proteína C reactiva
PCT:	Procalcitonina
PD:	Farmacodinamia
PK:	Farmacocinética
PROA:	Programas de Optimización de Antibióticos
Rpm:	Revoluciones por minuto
RZ:	Resistencia Zero
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina
SEEIUC:	Sociedad Española de Enfermería Crítica y de Unidades Coronarias
SEFH:	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEIMC:	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SEMICYUC:	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias
SEMPSPH:	Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene
SIRS:	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
TARGA:	Terapia Antirretroviral de Gran Actividad
TDM:	<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>
TDER:	Terapia de depuración extrarrenal
TRRC:	Terapia de reemplazo renal continuo

$T_{\text{máx}}$ :	Tiempo en alcanzar la $C_{\text{máx}}$
$T_{1/2}$ :	Semivida plasmática de eliminación
$T > \text{CIM}$ :	Ratio del tiempo de concentración plasmática por encima de la CIM
AUC/CMI:	Ratio de Área bajo la curva por encima de la CMI
UP:	Unión a proteínas
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
UV:	Ultravioleta
Vd:	Volumen de distribución
VHB:	Virus de la hepatitis B
VHC:	Virus de la hepatitis C
VMI:	Ventilación mecánica invasiva
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana

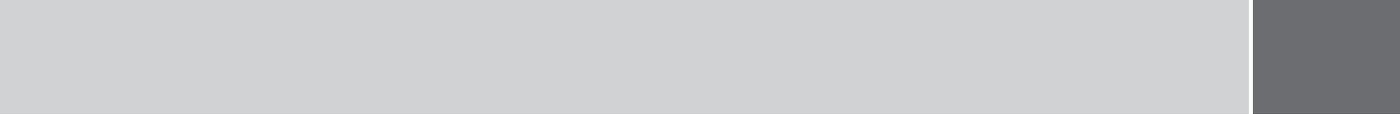


19	<b>RESUMEN</b>
21	<b>SUMMARY</b>
23	<b>1. INTRODUCCIÓN</b>
25	<b>1.1. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS</b>
25	1.1.1. Consumo de antimicrobianos en pacientes críticos
27	1.1.2. Consumo de linezolid en pacientes críticos
30	1.1.3. Impacto del consumo de antibióticos en pacientes críticos
30	<b>1.2. OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS</b>
31	1.2.1. Programa de optimización del empleo de antibióticos (PROA)
31	1.2.2. Normas de política de antibióticos para pacientes críticos
33	1.2.3. Desescalada terapéutica
34	1.2.4. Ciclado de antibióticos
35	1.2.5. Tratamiento anticipado
35	1.2.6. Proyecto “Resistencia Zero”
37	<b>1.3. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN LA PREDICCIÓN DE EFICACIA DE UN ANTIBIÓTICO</b>
39	1.3.1. Farmacocinética (PK)
40	1.3.2. Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD)
42	<b>1.4. CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DE LOS PACIENTES CRÍTICOS QUE MODIFICAN LOS PARÁMETROS PK</b>
43	1.4.1. Hipoalbuminemia
44	1.4.2. Aumento del volumen de distribución
45	1.4.3. Aumento del aclaramiento farmacológico
45	1.4.4. Descenso del aclaramiento farmacológico
46	1.4.5. Terapias de soporte extracorpóreo
46	<b>1.5. DETERMINACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS</b>
49	1.5.1. Monitorización de niveles plasmáticos de linezolid
49	1.5.2. Laboratorio de farmacocinética
50	<b>1.6. DOSIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS</b>
51	1.6.1. Dosis de carga
52	1.6.2. Perfusión continua o extendida

52	<b>1.7. LINEZOLID</b>
52	1.7.1. Espectro de acción
53	1.7.2. Mecanismo de acción
53	1.7.3. Perfil PK/PD de linezolid
54	1.7.4. Características que afectan a los niveles plasmáticos de linezolid
55	1.7.5. Efectos secundarios de los niveles plasmáticos fuera de rango terapéutico de linezolid
59	<b>2. HIPÓTESIS</b>
61	2.1. JUSTIFICACIÓN
61	2.2. HIPÓTESIS
63	<b>3. OBJETIVOS</b>
65	3.1. PRINCIPAL
65	3.2. SECUNDARIOS
67	<b>4. METODOLOGÍA</b>
69	4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO
69	4.2. DESCRIPCIÓN DEL HOSPITAL
69	4.3. INDIVIDUOS
70	4.4. PERIODO DEL ESTUDIO
70	4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN
71	4.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
71	4.7. EXTRACCIÓN DE MUESTRAS PLASMÁTICAS
71	4.8. ANÁLISIS DE MUESTRAS PLASMÁTICAS
72	4.8.1. Sistema cromatográfico
72	4.8.2. Validación del método
73	4.8.3. Preparación de soluciones patrón y muestras plasmáticas
73	4.8.4. Cálculo de las concentraciones plasmáticas de linezolid
74	4.9. RECOGIDA DE DATOS
77	4.10. EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA Y OBJETIVOS FARMACODINÁMICOS

78	4.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
79	4.12. ASPECTOS ÉTICOS
81	<b>5. RESULTADOS</b>
83	<b>5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN</b>
83	5.1.1. Características generales de la población
86	5.1.2. Parámetros analíticos de la población
88	5.1.3. Características de administración de linezolid en la población
91	<b>5.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID</b>
92	5.2.1. Características generales de la población en función de las concentraciones plasmáticas de linezolid
96	5.2.2. Parámetros analíticos de la población en función de las concentraciones plasmáticas de linezolid
98	5.2.3. Características de la administración de linezolid en la población en función de las concentraciones plasmáticas de linezolid
101	<b>5.3. FACTORES ASOCIADOS CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID FUERA DE RANGO TERAPÉUTICO</b>
101	5.3.1. Factores asociados con concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de linezolid
108	5.3.2. Factores asociados con concentraciones plasmáticas supraterapéuticas de linezolid
114	<b>5.4. SUBANÁLISIS DEL PERFIL DE FUNCIÓN RENAL DE LA POBLACIÓN</b>
115	<b>5.5. SUBANÁLISIS DEL PERFIL HEPÁTICO DE LA POBLACIÓN</b>
117	<b>5.6. SUBANÁLISIS DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LA POBLACIÓN</b>
118	<b>5.7. TOXICIDAD ASOCIADA CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID FUERA DE RANGO TERAPÉUTICO</b>
118	5.7.1. Toxicidad en la serie plaquetar
123	5.7.2. Toxicidad en la serie roja
124	<b>5.8. RESPUESTA CLÍNICA ASOCIADA CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID FUERA DE RANGO TERAPÉUTICO</b>
129	<b>5.9. MORTALIDAD ASOCIADA CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID FUERA DE RANGO TERAPÉUTICO</b>

135	<b>6. DISCUSIÓN</b>
138	6.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO
139	6.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES TRATADAS CON LINEZOLID
140	6.3. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES DEPENDIENDO DE LA $C_{min}$ DE LINEZOLID EN PLASMA
141	6.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS INFRATERAPÉUTICAS DE LINEZOLID
143	6.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS SUPRATERAPÉUTICAS DE LINEZOLID
144	6.6. FACTORES CLÍNICOS Y ANALÍTICOS ASOCIADOS CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID FUERA DE RANGO TERAPÉUTICO
144	6.6.1. Niveles infraterapéuticos
146	6.6.2. Niveles supraterapéuticos
148	6.7. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA
150	6.8. RESOLUCIÓN CLÍNICA
151	6.9. MORTALIDAD
152	6.10. FORTALEZAS DEL ESTUDIO
154	6.11. LIMITACIONES
157	<b>7. CONCLUSIONES</b>
161	<b>8. LÍNEAS DE FUTURO</b>
167	<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>
191	<b>10. ANEXOS</b>
193	10.1. ANEXO 1. CURVAS PATRÓN DE LAS SOLUCIONES DE TRABAJO.
197	10.2. ANEXO 2. EJEMPLO DE CÁLCULO DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID
200	10.3. ANEXO 3. RANGO DE REFERENCIA PARA LOS VALORES ANALÍTICOS EN EL LABORATORIO DE REFERENCIA





## RESUMEN

Linezolid es un antibiótico ampliamente utilizado en pacientes críticos para el tratamiento de infecciones en las que se conoce o se sospecha la presencia de cocos Gram positivos (CGP) resistentes a meticilina o vancomicina. Las características farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD) de linezolid han sido ampliamente estudiadas en pacientes no críticos, no obstante, los pacientes que precisan ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) se consideran una población especial. Esto es debido a que presentan particularidades, que son dinámicas y que pueden influir en el metabolismo y eliminación de los fármacos. La hipótesis de esta tesis doctoral ha sido que existen factores clínicos en los pacientes críticos que se pueden relacionar con concentraciones plasmáticas de linezolid fuera de rango terapéutico, con lo que se podría identificar una población de riesgo en la que sería necesaria la monitorización de concentraciones plasmáticas de este antibiótico. Para demostrar dicha hipótesis se ha diseñado un estudio prospectivo en el que se recogieron muestras plasmáticas en todos los pacientes que recibieron linezolid endovenoso a las dosis estándar establecidas según ficha técnica. Se han recogido para cada paciente datos demográficos, clínicos y de laboratorio. La población a estudio se ha clasificado en función de las concentraciones plasmáticas mínimas ( $C_{\min}$ ) de linezolid en pacientes con niveles infraterapéuticos ( $C_{\min} < 2$  mg/l), niveles en rango terapéutico ( $C_{\min}$  2-8 mg/l) o niveles supraterapéuticos ( $C_{\min} > 8$  mg/l). Se ha realizado una comparación de las distintas poblaciones para detectar las características diferenciales entre ellas e identificar los factores clínicos y/o analíticos relacionados de forma independiente con concentraciones infra y supraterapéuticas. Para completar el estudio se evaluó el impacto de las concentraciones plasmáticas de linezolid fuera de rango terapéutico en la resolución clínica de los procesos infecciosos por CGP, la toxicidad hematológica y la mortalidad en UCI y hospitalaria.

Resultados. Los factores de riesgo que se han asociado con niveles infraterapéuticos fueron un índice de masa corporal (IMC) superior a 27,2 Kg/m<sup>2</sup> y un filtrado glomerular (FG) CKD-EPI superior a 97,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La presencia de dichos niveles se asoció con mayor fracaso terapéutico en infecciones producidas por CGP. Los factores de riesgo asociados con niveles supraterapéuticos fueron un FG CKD-EPI inferior a 57,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y un IMC menor de 24,9 Kg/m<sup>2</sup> y la presencia de hepatopatía crónica, en especial en los casos de cirrosis hepática. En estos pacientes se observó una mayor toxicidad en la serie plaquetar con mayor mortalidad intraUCI y hospitalaria.



## SUMMARY

---

Linezolid is an antibiotic widely used in critically ill patients for the treatment of infections in which the presence of Gram-positive cocci (PGC) resistant to methicillin or vancomycin is known or suspected. The pharmacokinetic/pharmacodynamic characteristics (PK/PD) of linezolid have been extensively studied in non-critical patients, however, patients requiring admission to an intensive care unit (ICU) are considered a special population. This is due to the fact that they present particularities, that are dynamic and that can influence the metabolism and elimination of drugs. The hypothesis of this doctoral thesis was that there are clinical factors in critically ill patients that can be related to linezolid drug levels outside the therapeutic range, which could help identify a population at risk in which it would be necessary to monitor plasma concentrations of this antibiotic. To demonstrate this hypothesis, a prospective study was designed in which plasma samples were collected in all patients who received intravenous linezolid at the standard doses established according to the technical data sheet. Demographic, clinical, and laboratory data were collected for each patient. The study population was classified based on the minimum plasma concentrations ( $C_{\min}$ ) of linezolid in patients with infratherapeutic levels ( $C_{\min} < 2\text{mg/l}$ ), levels in the therapeutic range ( $C_{\min} 2\text{-}8\text{mg/l}$ ) or supratherapeutic levels ( $C_{\min} > 8\text{mg/l}$ ). A comparison of the different populations was carried out to detect the differential characteristics between them and to identify the clinical and / or analytical factors independently related to infra and supratherapeutic concentrations. To complete the study, the impact of plasma concentrations of linezolid outside of therapeutic range was evaluated in the clinical resolution of infectious processes by CGP, hematological toxicity and mortality in both ICU and hospital.

**Results.** The risk factors that have been associated with infratherapeutic levels were a body mass index (BMI) greater than  $27.2\text{ Kg/m}^2$  and a CKD-EPI glomerular filtration rate (GFR) greater than  $97.8\text{ ml/min/1.73m}^2$ . The presence of these levels was associated with greater therapeutic failure in confirmed infections produced by PGC. The risk factors associated with supratherapeutic levels were a CKD-EPI GFR less than  $57.2\text{ ml/min/1.73m}^2$  and a BMI less than  $24.9\text{ Kg/m}^2$  as well as the presence of chronic liver disease, especially in cases of liver cirrhosis. In these patients, greater toxicity was observed in the platelet series along with higher intra-ICU and hospital mortality.



# 1

## INTRODUCCIÓN



## 1.1. CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS

### 1.1.1. Consumo de antimicrobianos en pacientes críticos

Los antimicrobianos (ATM) son uno de los fármacos más utilizados en los Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Más de la mitad de los pacientes utilizan uno o más ATM durante su estancia en dichos servicios, la mayoría de las veces para el tratamiento de infecciones comunitarias y/o nosocomiales.

El elevado uso de ATM en las UCI se debe a la elevada gravedad de los pacientes relacionada con su patología de ingreso, a la aparición de nuevas infecciones asociadas con dispositivos invasores, así como a profilaxis en pacientes que requieren de intervención quirúrgica. Las indicaciones que justifican su empleo difieren poco de las de otros pacientes hospitalizados, pero su elección, dosificación y forma de administración están condicionadas por:

- Las especiales características de los pacientes críticos
- La gravedad en la presentación de las infecciones
- La localización de la infección
- Los microorganismos patógenos (MP) que intervienen en la infección
- La necesidad de establecer estrictos controles de eficacia y morbilidad durante su utilización.

En España se conoce la evolución del consumo de antimicrobianos en pacientes críticos desde el año 1994 a partir del registro “Estudio Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales” (ENVIN) elaborado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Se trata de una base de datos de ámbito nacional cuyos objetivos son registrar las infecciones relacionadas con dispositivos invasores (IRDI) adquiridas en las UCI así como el uso de los antimicrobianos utilizados durante la estancia de los pacientes en dichas unidades. La información acumulada en el registro ha sido motivo de múltiples estudios publicados en revistas nacionales

e internacionales, comunicaciones a congresos nacionales e internacionales y elaboración de tesis doctorales. Sus más de 25 años de experiencia, con una elevada y creciente participación de diferentes UCI, confirman que es un registro ampliamente consolidado en el ámbito de pacientes críticos.

En el año 2019 participaron en el registro 230 UCI de 191 hospitales por lo que la información aportada es representativa del consumo real y actualizado de antibióticos en pacientes críticos (validez externa)<sup>1</sup>. En su último informe se incluyeron datos de 28.620 pacientes, el 63,6% de los cuales utilizaron uno o más ATM durante su estancia en UCI predominando, en su mayoría, las indicaciones de tratamiento de infecciones comunitarias y/o adquiridas durante su estancia en el hospital y siendo su administración empírica en más del 75% de los casos.

En la tabla 1 se incluye el número de indicaciones absolutas de los diferentes ATM utilizados en pacientes críticos durante su estancia en UCI en el año 2019 (meses de abril a junio) así como el número total de días en los que se han utilizado. Entre los ATM que más veces se han indicado hay que destacar en orden decreciente amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, meropenem, cefazolina y linezolid. Este orden varía cuando se clasifican en función del número de días en los que ha sido administrados predominando en este caso meropenem, piperacilina-tazobactam, linezolid y amoxicilina-clavulánico, tal y como se muestra en la tabla 1. En conjunto, estos cuatro antibióticos representan casi el 40% del consumo de antimicrobiano en las UCI españolas.

La información disponible en el registro permite calcular el indicador de consumo "*days of treatment*" (DOT) o días de tratamiento (DDT) de ATM durante la estancia en UCI por 100 días de estancia, tanto a nivel nacional como a nivel local para cada una de las UCI. La DDT nacional de consumo de antimicrobianos en UCI en el año 2019 fue de 108,1 por 100 días de estancia.

Tabla 1. Consumo de ATM en pacientes ingresados en UCI en el año 2019 (Indicaciones absolutas)

Antimicrobiano	N	%	Duración Tratamiento		Peso global Días Tratamiento
			Media	DE	
Amoxicilina-Clavulánico	4.272	10,91	4,16	3,85	17.761
Piperacilina-Tazobactam	3.785	9,67	5,95	5,01	22.505
Meropenem	3.777	9,64	6,50	5,39	24.564
Cefazolina	3.401	9,68	2,33	3,36	7.937
Linezolid	2.923	7,46	6,16	5,27	18.002
Ceftriaxona	2.385	6,09	4,96	4,88	11.821
Levofloxacino	1.727	4,41	5,67	4,73	9.792
Vancomicina	1.546	3,95	4,79	4,48	7.399
Amikacina	973	2,45	4,34	3,52	4.218
Ciprofloxacino	925	2,36	5,27	4,73	4.871

Tabla adaptada del REGISTRO ENVIN-HELICS

### 1.1.2. Consumo de linezolid en pacientes críticos

Según el último informe ENVIN-HELICS de 2019<sup>1</sup>, linezolid es tercer antibiótico más usado en las UCI de España (18.002 DDT), representando el 7,46 % del total de indicaciones absolutas con una duración media de 6,16 días (DE 5,27), tal y como se describe en la tabla 1.

En infecciones hospitalarias, tanto extra UCI (6.046 DDT) como intra UCI (6.061 DDT) ocupa el tercer lugar (tablas 2 y 3), mientras que en infecciones comunitarias ocupa el quinto lugar (4.994 DDT) siendo menos frecuente su utilización como profilaxis (901 DDT).

Tabla 2. Consumo de ATM en infección hospitalaria extra UCI en el año 2019.

Antimicrobiano	N	%	Duración Tratamiento		Peso global Días Tratamiento
			Media	DE	
Meropenem	1.359	16,74	6,55	5,33	8.899
Piperacilina-Tazobactam	1.124	13,85	6,04	5,24	6.794
Linezolid	1.051	12,95	6,10	5,41	6.406
Vancomicina	340	4,19	5,94	5,43	2.019
Amoxicilina-Clavulánico	331	4,08	4,96	4,95	1.642
Amikacina	307	3,78	4,51	4,10	1.384
Levofloxacino	287	3,54	5,54	4,64	1.590
Fluconazol	285	3,51	6,98	5,88	1.988
Ceftriaxona	253	3,12	5,35	4,30	1.354
Daptomicina	219	2,70	6,78	6,25	1.484

Tabla adaptada del registro ENVIN-HELICS. DE: Desviación estándar.

Tabla 3. Consumo de antimicrobianos en infección hospitalaria intra UCI en el año 2019.

Antimicrobiano	N	%	Duración Tratamiento		Peso global Días Tratamiento
			Media	DE	
Piperacilina-Tazobactam	1.030	14,52	6,77	4,21	6.971
Meropenem	961	13,54	7,81	5,55	7.501
Linezolid	863	12,16	7,02	4,43	6.061
Vancomicina	350	4,93	6,72	4,69	2.351
Ciprofloxacino	330	4,65	6,65	4,78	2.196
Amoxicilina-Clavulánico	302	4,26	5,41	3,46	1.633
Levofloxacino	296	4,17	6,74	3,54	1.995
Amikacina	264	3,72	5,08	3,84	1.341
Fluconazol	242	3,41	8,11	5,16	1.962
Ceftazidima	219	3,09	7,42	5,55	1.624

Tabla adaptada del registro ENVIN-HELICS. DE: Desviación estándar.

Linezolid se utiliza de forma predominante para el tratamiento de bacteriemias ya sean de origen desconocido (12,2%), relacionadas con catéter (12,3%) o secundarias a otros focos (12,0%) y para el tratamiento de neumonías relacionadas con ventilación mecánica (12,3%) siendo el segundo o tercer antibiótico más utilizado en dichas indicaciones. Sin embargo, se trata de antibiótico poco utilizado en la profilaxis quirúrgica (0,29%) o en otros tipos de profilaxis (0,8%). Entre los ATM administrados de forma empírica ocupa el tercer lugar (11,07%) siendo menos utilizado como tratamiento dirigido (5,1%).

Desde su aprobación en nuestro país en el año 2001, el consumo de linezolid ha ido en aumento. En la figura 1 se muestra la evolución de la utilización de los antibióticos activos frente a microorganismos cocos Gram positivos (CGP) multirresistentes en los últimos años con respecto al número total de indicaciones de ATM en UCI.

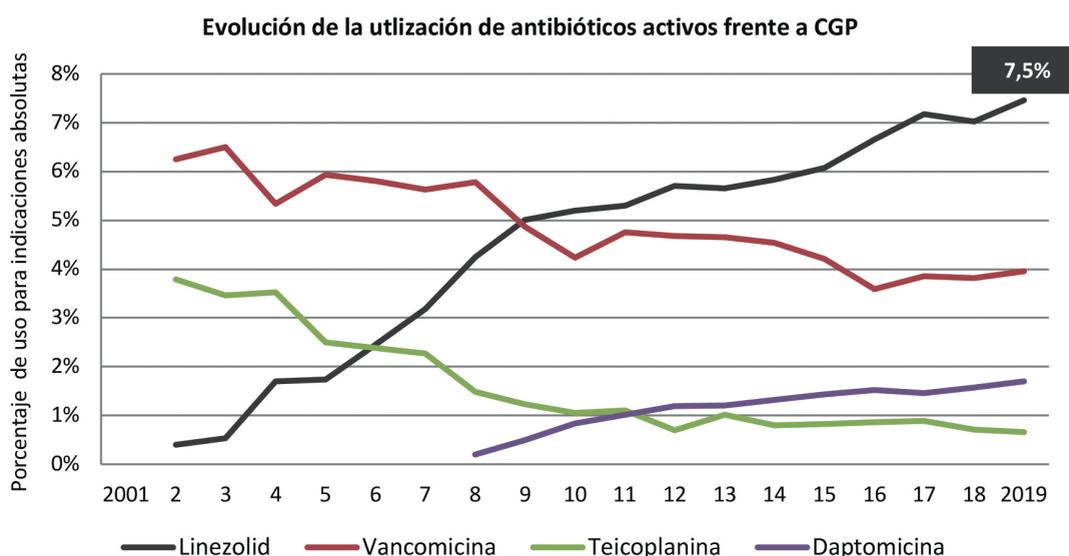


Figura 1. Evolución de la utilización de antibióticos activos frente a CGP entre los años 2001 y 2019. Datos extraídos del REGISTRO ENVIN-HELICS. CGP: Cocos Gram positivos.

### 1.1.3. Impacto del consumo de antibióticos en pacientes críticos

El impacto clínico y ambiental de la utilización de antibióticos en los pacientes críticos, y en concreto, en las UCI es bien conocido. Los pacientes críticos suelen presentar infecciones graves, por lo que el empleo de una antibioticoterapia empírica precoz y activa frente a los MP en el foco de la infección está asociada de forma directa con un aumento de la supervivencia<sup>2,3</sup>, por ello, es frecuente el uso de antibióticos de amplio espectro de forma inicial para obtener mayores garantías. Sin embargo, su utilización masiva en entornos reducidos condiciona la aparición o selección de resistencias en la flora ambiental que predomina en las UCI, provocando cambios en el ecosistema hospitalario con el impacto epidemiológico que ello supone, por lo que es importante la retirada precoz de los antibióticos que no sean necesarios<sup>4</sup>.

Con el objetivo de optimizar el uso de antibióticos en el entorno de los pacientes críticos para reducir el riesgo de fracaso terapéutico y disminuir la selección de flora multirresistente, se han diseñado diferentes estrategias entre las que destacan:

- Programas de optimización del empleo de antibióticos (PROA)
- Desescalada terapéutica
- Ciclado de antibióticos
- Tratamiento anticipado
- Proyecto “Resistencia Zero”

Del mismo modo, otra de las estrategias útiles es la aplicación de criterios farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) para la adecuación de las dosis y/o intervalos de su administración con la intención de asegurar su efectividad y evitar su toxicidad<sup>5</sup>.

## 1.2. OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS

En los últimos años se han diseñado programas PROA tanto a nivel hospitalario como a nivel de la comunidad<sup>6</sup>. En las UCI se han desarrollado diferentes propuestas para mejorar y optimizar el empleo de ATM entre los que destacan la publicación de las “Normas de política de antibióticos para aplicar a pacientes críticos”<sup>7</sup> y las recomendaciones de proyecto “Resistencia Zero” para disminuir la aparición de bacterias

multirresistentes (BMR) durante la estancia en UCI <sup>8</sup>. En ambos documentos se resalta la necesidad de la presencia de un médico intensivista responsable del control, prevención y tratamiento de las infecciones.

### **1.2.1. Programa de optimización del empleo de antibióticos (PROA)**

Los PROA han sido definidos en un documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) como la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de ATM en pacientes hospitalizados.

La intención en la creación de estos programas PROA ha sido:

- Mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones
- Minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de ATM (incluyendo la aparición y diseminación de resistencias)
- Garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces

Por tanto, son programas de mejora de calidad. Para su éxito, es imprescindible que los PROA se constituyan como programas institucionales en los hospitales y que sean liderados por los profesionales con el mayor reconocimiento científico-técnico en el uso de ATM y en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Para la aplicación de los PROA en los hospitales se han constituido equipos de trabajo compuestos por médicos infectólogos, intensivistas, farmacéuticos, microbiólogos y preventivistas entre otros, que tienen como finalidad optimizar y reducir el uso de antibióticos en la medida de lo posible. Son programas que han demostrado ser herramientas eficaces tanto a nivel hospitalario<sup>6</sup> como en UCI<sup>8,9</sup>.

### **1.2.2. Normas de política de antibióticos para pacientes críticos**

En los Servicios de Medicina Intensiva existe una larga experiencia en proponer medidas para optimizar el uso de antimicrobianos en el entorno de pacientes críticos.

En el año 2010 se publicó en la Revista Medicina Intensiva el “Decálogo de normas de política de antibiótica para aplicar en pacientes críticos” (Tabla 4) que incluía un conjunto de recomendaciones para optimizar su uso en los pacientes críticos y que son la base de los PROA<sup>7</sup>. En este decálogo, se proponía utilizar antibióticos sólo cuando exista una sospecha clínica o microbiológica de infección, la obtención de muestras biológicas antes de iniciar el tratamiento con antibióticos y la colaboración de los Servicios de Microbiología para garantizar una rápida respuesta. Se recomendaba que cada centro disponga de unos protocolos terapéuticos consensuados y actualizados para la elección de la terapia empírica, revalorar el tratamiento cuando se conozca la etiología de la infección y limitar la duración del mismo en función de la respuesta clínica o microbiológica. En el contexto de la UCI, se hacía énfasis en la presencia de un médico intensivista responsable del control, la vigilancia y el tratamiento de las infecciones para liderar la aplicación de las recomendaciones<sup>8</sup>.

**Tabla 4. Decálogo de normas políticas de antibióticos en pacientes críticos**

1. Utilizar antibióticos sólo cuando existe la sospecha clínica o microbiológica de infección
2. Obtener muestras de los tejidos infectados antes de iniciar un tratamiento con antibióticos
3. Elegir los antibióticos empíricos utilizando protocolos terapéuticos consensuados
4. Obtener una respuesta rápida del Laboratorio de Microbiología
5. Seleccionar un tratamiento dirigido cuando se conozca la etiología de la infección
6. Monitorizar la eficacia del tratamiento
7. Vigilar la aparición de efectos secundarios o flora emergente multirresistente
8. Limitar la duración del tratamiento en función de la respuesta clínica o microbiológica
9. Responsabilizar a un médico intensivista del control, la vigilancia y el tratamiento de las infecciones
10. Corresponsabilizar a todo el equipo médico de la necesidad del cumplimiento de las normas de política de antibióticos

Estas recomendaciones hacían énfasis en la elaboración de protocolos de antibióticos empíricos de las principales infecciones que se identifican en pacientes críticos. El objetivo era administrar un **tratamiento apropiado** desde el primer momento de la sospecha de la infección entendiendo como tratamiento apropiado la administración de un antibiótico activo, en base al antibiograma, frente al patógeno que causa la infección en el paciente.

Más tarde se incorporó el concepto de **tratamiento adecuado** que es aquel que, además de ser apropiado, debe de administrarse a las dosis recomendadas para cada situación clínica, tener la capacidad de penetración en los diferentes tejidos infectados, durante el tiempo necesario y por la vía más adecuada en cada paciente.

Finalmente, se desarrolló el término **tratamiento óptimo** en el que además la dosis se debe calcular y ajustar de acuerdo con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el objetivo de asegurar una concentración suficiente del ATM en el foco de la infección y/o a nivel plasmático (en los casos en los que no es posible obtener muestras del foco de la infección)<sup>6</sup>.

### 1.2.3. Desescalada terapéutica

Con la intención de conseguir el mayor número posible de tratamientos empíricos “adecuados” se diseñó en el entorno de pacientes críticos la estrategia de la desescalada terapéutica.

Consiste en la administración de combinaciones de antibióticos, generalmente de amplio espectro, que de forma empírica en infecciones graves o con gran repercusión sistémica (shock séptico) se han iniciado con la intención de cubrir los patógenos más frecuentemente relacionados con la infección, incluidos los patógenos multirresistentes más prevalentes en el entorno del paciente. Esta estrategia se complementa con un ajuste rápido del tratamiento una vez conocido el agente etiológico (y su antibiograma) con un antibiótico activo frente al/los patógeno/s identificados pero con un espectro antimicrobiano más reducido y, por tanto, la retirada de los antimicrobianos empíricos que no sean activos frente a los microorganismos identificados<sup>10</sup>. El ajuste debe realizarse, entre el segundo y tercer día de la instauración del tratamiento anti-

biótico inicial. No se considera desescalada terapéutica la suspensión del tratamiento antimicrobiano.

La aplicabilidad de esta estrategia ha sido evaluada principalmente en pacientes críticos con neumonía nosocomial o shock séptico. El objetivo de la desescalada terapéutica es lograr una menor morbi-mortalidad al asegurar de forma precoz un tratamiento empírico eficaz contra los patógenos causantes de infección en los pacientes críticos y, al mismo tiempo, minimizar la aparición de resistencias bacterianas al adecuar el antibiótico al antibiograma facilitado por el laboratorio de microbiología.

Las condiciones para aplicar esta estrategia en pacientes críticos son:

- El conocimiento de la epidemiología local, incluido el patrón de sensibilidad de los patógenos más frecuentes identificados en UCI y en el hospital.
- Una rápida respuesta de los Servicios de Microbiología (técnicas de diagnóstico rápido, rápida transmisión de resultados).
- El cumplimiento de la recomendación de ajustar del tratamiento empírico inicial a los datos microbiológicos.

En numerosos estudios observacionales publicados en pacientes críticos con sepsis y shock séptico<sup>10</sup> y en pacientes neutropénicos<sup>11</sup>, se ha demostrado la seguridad de esta estrategia<sup>12</sup> e incluso, en algunos estudios, reducción en la mortalidad<sup>13</sup>.

#### **1.2.4. Ciclado de antibióticos**

Con la intención de reducir la presión de una determinada familia de antibióticos en la flora local y evitar la selección de BMR se han propuesto diferentes estrategias.

En el ciclado de antibióticos se sustituyen periódicamente los antibióticos recomendados en los protocolos de tratamiento empírico de las infecciones nosocomiales entre aquellos que presentan un espectro de actividad similar pero que no comparten el mismo mecanismo de resistencia. Los períodos o ciclos tienen una duración de varias semanas o meses (*cycling*) o se modifican para cada paciente de forma consecutiva (*mixing*). A pesar de que los argumentos son potentes para su utilización, la evidencia

es escasa y los resultados dispares<sup>14</sup>. Las limitaciones metodológicas de los estudios realizados y la imposibilidad de controlar otras variables que pueden influir en los resultados (ingreso de pacientes con patógenos multirresistentes, adherencia a las pautas de ciclado) dificulta la evaluación de esta estrategia.

### 1.2.5. Tratamiento anticipado

Esta estrategia consiste en la administración de antifúngicos en pacientes con elevada probabilidad de desarrollar una candidemia o candidiasis invasora antes de que aparezcan los signos clínicos de la infección. En los pacientes críticos, su principal dificultad radica en detectar los pacientes que puedan beneficiarse de esta estrategia y para ello, se han propuesto varios indicadores como el *Candida Score* y la determinación de marcadores biológicos como el 1,3- $\beta$ -D-glucano<sup>15</sup>.

### 1.2.6. Proyecto “Resistencia Zero”

Este proyecto se implementó en las UCI españolas entre los años 2014 y 2016. Fue patrocinado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS) y dirigido por un equipo formado por médicos y enfermeras intensivistas pertenecientes a la SEMICYUC y a la Sociedad Española de Enfermería Crítica y de Unidades Coronarias (SEEIUC). El objetivo del proyecto fue disminuir en un 20% los pacientes que adquieren una BMR durante su estancia en UCI. Para ello se propusieron 10 recomendaciones (Tabla 5).

Las dos primeras recomendaciones incluyen medidas destinadas a optimizar la utilización de los ATM en las UCI. La primera de ellas es la identificación de, por lo menos, un médico intensivista experto en patología infecciosa del paciente crítico en cada UCI que tenga el apoyo institucional (Jefe de Servicio/Director Médico) para evaluar diariamente los ATM que reciben los pacientes y asesorar a los médicos responsables de los pacientes sobre el uso de los ATM. Su función es la de revisar las indicaciones y las dosis e intervalos en las que se han prescrito así como evaluar la posibilidad de su retirada. La segunda recomendación limita la administración empírica de antibióticos activos frente a BMR (carbapenémicos, colistina, daptomicina, glucopéptidos, linezolid y tigeciclina) para infecciones que cursan con sepsis o shock séptico y/o con

alta sospecha de presencia de BMR en base a la epidemiología local. En el resto de casos se recomienda utilizar antibióticos de menor espectro y/o esperar los resultados de la microbiología para iniciar tratamiento con antibióticos activos frente a BMR.

Tabla 5. Recomendaciones del proyecto “Resistencia Zero”

1. Identificar en cada UCI, al menos, un médico intensivista responsable del control de antibióticos.
2. Administrar de forma empírica antibióticos activos frente a BMR, sólo en infecciones con respuesta sistémica compatible con sepsis grave o shock séptico y alta sospecha de multirresistencia en base a los factores de riesgo presentes y/o a la epidemiología local
3. Identificar en cada UCI a una enfermera, al menos, como referente del proyecto RZ y responsable del control de las precauciones dirigidas a evitar la transmisión de las BMR.
4. Realizar una búsqueda activa de BMR en todos los pacientes en el momento de ingreso en la Unidad y, por lo menos, una vez a la semana a lo largo de toda su estancia.
5. Al ingreso de un paciente en la UCI, se cumplimentará una “lista de verificación” con el objetivo de identificar a aquellos con elevado riesgo de ser portadores de BMR.
6. Controlar el cumplimiento de los diferentes tipos de precauciones que deban de aplicarse: Estándar o basadas en los Mecanismos de Transmisión (aislamientos).
7. Disponer de un protocolo actualizado de limpieza diaria y terminal de las habitaciones ocupadas por pacientes con BMR.
8. Elaborar una ficha/documento de limpieza del material clínico y de los aparatos de exploración existentes en la UCI, que son de uso común en los pacientes ingresados.
9. Incluir en la higiene diaria de los pacientes colonizados o infectados por BMR productos que contengan clorhexidina.
10. Ante la sospecha de un brote epidémico se recomienda tipificar a nivel molecular el microorganismo causante

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; BMR: Bacteria multirresistente.

En el proyecto Resistencia Zero (RZ) han participado más de 100 UCI españolas y los resultados al final de su implantación demuestran una importante reducción de infecciones adquiridas en UCI producidas por BMR<sup>16</sup>

### 1.3. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN LA PREDICCIÓN DE EFICACIA DE UN ANTIBIÓTICO

La eficacia de un antibiótico sistémico reside en su capacidad para alcanzar, en el foco de la infección, la concentración suficiente para eliminar o inhibir el crecimiento de las bacterias responsables. Esta capacidad depende de las características farmacocinéticas del antibiótico administrado y de la farmacodinamia en relación al individuo. Además, la concentración alcanzada se debe encontrar dentro del margen terapéutico establecido con el objetivo de evitar una infraexposición (asociada a ineficacia) o una sobreexposición (asociada a toxicidad).

Determinar la concentración de los antibióticos en el foco de la infección resulta muy difícil y prácticamente imposible en la gran mayoría de casos, por este motivo, para evaluar la eficacia de un antibiótico se utiliza como parámetro de referencia la concentración plasmática (Cp).

Las características PK de cada antibiótico dependen de sus propias características de difusión. En base a estas propiedades se clasifican en tres grupos: hidrofílicos, lipofílicos o anfifílicos.

Los **antimicrobianos hidrofílicos** penetran con facilidad en el agua del compartimento intravascular y en el líquido extracelular, siendo menor su capacidad para difundir de forma pasiva a través de las membranas celulares lipídicas. Esta característica hace que suelen presentar un Vd bajo, que oscila entre 0,1-0,3 L/Kg, correspondiente al del agua extracelular, que sean inactivos frente a patógenos intracelulares al mantenerse en el compartimento intravascular y que la vía de eliminación predominante sea renal. Algunos ejemplos serían los aminoglucósidos, betalactámicos, glucopéptidos y polimixinas. En estos casos, debido al aumento de Vd en la fase inicial de la sepsis,

será necesario administrar una dosis de carga y reducir la dosis de mantenimiento en caso de empeoramiento de la función renal<sup>17-19</sup>.

Los **antimicrobianos lipofílicos**, por el contrario, presentan facilidad para difundir de forma pasiva a través de las membranas celulares alcanzando fácilmente concentraciones en el líquido intracelular y en el tejido adiposo. Esta característica hace que suelen presentar un Vd elevado, que sean activos frente a patógenos intracelulares y la eliminación predominante sea hepática una vez metabolizados. Algunos ejemplos serían el metronidazol, macrólidos, tigeciclina y clindamicina. En estos casos la dosis de mantenimiento se verá afectada sobre todo por el deterioro de la función hepática.

Los **antimicrobianos anfífilicos** se caracterizan por presentar al mismo tiempo propiedades hidrofílicas y lipofílicas. Linezolid forma parte de este grupo de antimicrobianos

En la tabla 6 se muestran los parámetros PK y PK/PD que se utilizan para evaluar la eficacia de un ATM. Conocer estos parámetros, que además son característicos y diferenciales para cada familia de antibióticos, es importante para asegurar la efectividad del tratamiento.

Tabla 6. Parámetros PK/PD asociados con la eficacia de un antibiótico.

Parámetros farmacocinéticos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentración máxima (<math>C_{m\acute{a}x}</math>)</li> <li>• Concentración mínima (<math>C_{m\acute{i}n}</math>)</li> <li>• Área bajo la curva de 24h (<math>AUC_{0-24h}</math>)</li> <li>• Semivida plasmática de eliminación (<math>t_{1/2}</math>)</li> <li>• Unión a proteínas (UP)</li> <li>• Volumen de distribución (Vd)</li> <li>• Aclaramiento plasmático (Cl)</li> </ul>
Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cociente entre <math>C_{m\acute{a}x}</math> y la CMI (<math>C_{m\acute{a}x}/CMI</math>)</li> <li>• Cociente entre <math>AUC_{0-24h}</math> y la CMI (<math>AUC_{0-24h}/CMI</math>)</li> <li>• Tiempo durante el cual la concentración de antibiótico es superior a la CMI (<math>T &gt; CMI</math>)</li> </ul>

PK: Farmacocinética; PD: Farmacodinamia; CMI: Concentración mínima inhibitoria; T: Tiempo

### 1.3.1. Farmacocinética (PK)

La farmacocinética es la rama de la farmacología que evalúa la relación entre la dosis del fármaco administrado y el paciente. En este proceso se incluye el proceso de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación (LADME). La farmacocinética clínica, es de carácter multidisciplinar y tiene como objetivo la optimización de los tratamientos mediante la individualización posológica para conseguir la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos. En la figura 2 se muestra una representación gráfica de los parámetros PK<sup>20</sup>.

- Concentración máxima o concentración pico ( $C_{\text{máx}}$ )

La  $C_{\text{máx}}$  es la máxima concentración alcanzada después de la administración de una dosis. Esta concentración se alcanza en un tiempo determinado ( $T_{\text{máx}}$ ) que depende de la absorción y distribución del fármaco. La  $C_{\text{máx}}$  está condicionada por la cantidad de fármaco administrada (cuántos miligramos) y por el  $V_d$ , por tanto, un aumento del  $V_d$  precisará de una dosis mayor para alcanzar la  $C_{\text{máx}}$  necesaria.

- Concentración mínima o concentración valle ( $C_{\text{min}}$ )

La  $C_{\text{min}}$  es la concentración del fármaco previa a la administración de la siguiente dosis. Depende del aclaramiento del fármaco, por tanto, la  $C_{\text{min}}$  será mayor cuando exista un menor aclaramiento.

- Área bajo la curva de 24h ( $AUC_{0-24h}$ )

La  $AUC_{0-24h}$  es el área que describe la curva de concentración plasmática en un determinado intervalo de tiempo, en este caso 24 horas.

- Semivida plasmática de eliminación ( $T_{1/2}$ )

La  $T_{1/2}$  es el tiempo necesario para que la concentración plasmática de un fármaco se reduzca a la mitad, una vez finalizada la absorción y la distribución.

- Unión a proteínas (UP)

La albúmina es la principal proteína responsable de la unión fármaco-proteína y representa aproximadamente 2/3 del valor total de las proteínas. En relación a la UP debemos tener en cuenta que la fracción libre de fármaco es la fracción activa, por tanto, la única susceptible de ser distribuida en los tejidos y la responsable de los cambios en el Vd. Así mismo, es la única fracción de fármaco que puede ser eliminada ya que el fármaco unido a proteínas no puede ser metabolizado por el hígado o el riñón. La UP de linezolid es del 31%.

- Volumen de distribución (Vd)<sup>21</sup>

El Vd es el volumen en el que se debería distribuir la dosis de fármaco administrada para alcanzar, en todo ese volumen, la misma concentración que en la sangre. Hace referencia a un volumen teórico y no se corresponde con el volumen corporal real. Un Vd elevado ( $>1$  L/kg) indica que la cantidad de fármaco en sangre representa solo una pequeña fracción de la cantidad total en el organismo. El Vd está condicionado por la unión a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, cambios en la albúmina podrán conllevar cambios en el Vd. En el caso de linezolid, el Vd oscila entre 0,6-0,7 L/Kg.

- Aclaramiento plasmático (Cl)

El Cl es el volumen de sangre o plasma que queda totalmente libre de fármaco por unidad de tiempo. Determina la concentración alcanzada en estado estacionario ( $C_{ss}$ ) tras una dosis de mantenimiento establecida.

### 1.3.2. Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD)

La farmacodinamia es la rama de la farmacología que evalúa la relación que se establece entre el fármaco (determinado por su PK) y su efecto en el paciente. El parámetro que permite establecer las relaciones PK/PD entre los antibióticos y el paciente es la concentración mínima inhibitoria (CMI), que se define como la concentración mínima de ATM necesaria para inhibir el crecimiento bacteriano.

La relación de distintos parámetros PK con la CMI de la bacteria responsable de la infección permite calcular distintos indicadores farmacodinámicos que permiten predecir la respuesta clínica y la toxicidad de los antimicrobianos<sup>22</sup>. En la figura 2 se muestra una representación gráfica de los parámetros PK/PD<sup>20</sup>. La eficacia clínica de los ATM se puede correlacionar en función del tiempo, de la concentración plasmática o de ambos.

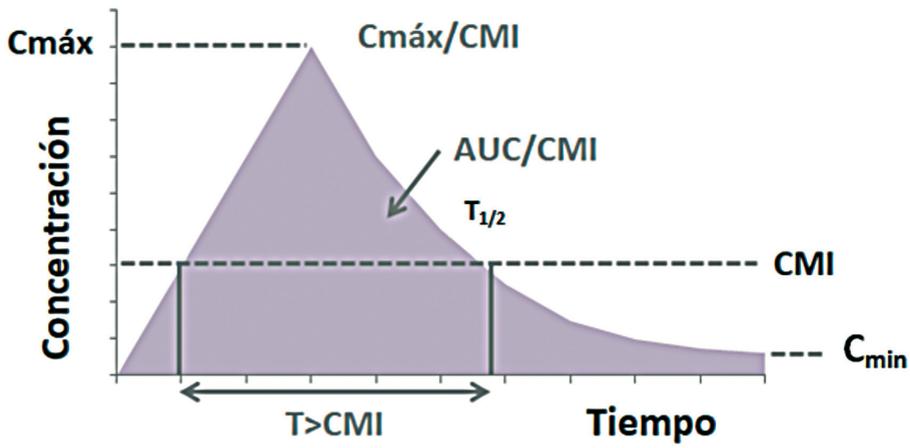


Figura 2. Representación gráfica de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. AUC: área bajo la curva; AUC/CMI: cociente entre AUC y la concentración mínima inhibitoria;  $C_{máx}$ : concentración máxima;  $C_{máx}/CMI$ : Cociente entre  $C_{máx}$  y la concentración mínima inhibitoria; CMI: Concentración mínima inhibitoria;  $T > CMI$ : Porcentaje de tiempo que el antibiótico permanece con una concentración mayor a CMI;  $T_{1/2}$ : Semivida plasmática de eliminación.  $C_{min}$ : Concentración mínima.

Cada familia de antimicrobianos emplea unos indicadores de eficacia ajustados a sus características farmacocinéticas. En los últimos años se han publicado diversos artículos y revisiones sobre cómo evaluar la eficacia y optimizar el comportamiento PK/PD de diferentes antibióticos, sobre todo en poblaciones como los pacientes críticos<sup>23-29</sup>.

El efecto post-antibiótico es un concepto farmacodinámico que se define como el retraso en el crecimiento de un microorganismo tras la exposición al antimicrobiano<sup>30</sup>. Este efecto es microorganismo y antimicrobiano dependiente.

Los antimicrobianos con **efectividad tiempo-dependiente y efecto post-antibiótico mínimo o moderado** presentan su actividad bactericida máxima cuando la fracción libre de antimicrobiano es superior a la CMI del microorganismo durante un tiempo determinado ( $T > CMI$ ). El objetivo es alcanzar  $T > CMI \geq 50\%$ . En este grupo se incluyen los betalactámicos y lincosamidas<sup>19</sup>.

Los antimicrobianos con efectividad **concentración-dependiente y efecto post-antibiótico prolongado** presentan su actividad bactericida máxima cuando la  $C_{m\acute{a}x}$  es superior a la CMI ( $C_{m\acute{a}x}/CMI$ ) en el lugar de la infección. El objetivo es alcanzar 10-12 veces el valor ideal. En este grupo se incluyen los aminoglucósidos, la daptomicina, las quinolonas y el metronidazol.

Los antimicrobianos con efectividad **dependientes de la concentración con dependencia de tiempo**, en los que la principal característica es que presentan un **efecto post-antibiótico prolongado**, el mejor índice PK/PD es la relación  $AUC_{0-24h}/CMI$ . El objetivo es 100-125 para los microorganismos Gram negativos y de 30-40 para los Gram positivo. En este grupo se incluyen los glucopéptidos, las oxazolidinonas, entre los que se encuentra el linezolid, las fluoroquinolonas, la vancomicina, las polimixinas, azitromicina y tigeciclina.

En los últimos años, se ha sugerido la importancia clínica de las relaciones PK/PD en pacientes los críticos<sup>31</sup>. No alcanzar estos objetivos PK/PD pueden tener repercusión en la eficacia clínica del antimicrobiano, además de repercusión en el aumento de resistencias, ya que una exposición prolongadas a concentraciones de antimicrobianos sub-óptimas pueden conducir a una erradicación bacteriana incompleta o a una selección de resistencias. No obstante, no existen estudios clínicos que demuestren un descenso en la mortalidad con esta estrategia.

#### **1.4. CARACTERÍSTICAS ESPECIALES DE LOS PACIENTES CRÍTICOS QUE MODIFICAN LOS PARÁMETROS PK**

Los pacientes críticos forman parte de una población especial que presenta alteraciones fisiopatológicas diferenciales respecto al resto de la población. Estas características son capaces de modificar los parámetros PK/PD de los antimicrobianos,

afectando a la concentración de los antibióticos en los focos de infección, y por tanto, a la evolución clínica. Por ello, son pacientes que deben ser valorados y estudiados de forma independiente<sup>18,32</sup> y en los que está justificado el empleo de ATM de forma diferencial al resto de la población<sup>33</sup>. Además, estas características especiales de los pacientes críticos son dinámicas y pueden variar a lo largo de su evolución clínica<sup>34</sup>. La recuperación o la alteración de uno o varios órganos durante el proceso infeccioso pueden provocar cambios en las concentraciones plasmáticas de antibióticos, por lo que una evaluación individualizada y diaria es necesaria para poder realizar los ajustes correspondientes en las dosis de ATM con el fin de garantizar una óptima cobertura. Por todo ello, basar la dosificación e intervalos de administración en estudios realizados a partir de voluntarios sanos puede dar lugar a importantes errores posológicos, siendo necesario emplear otras estrategias de tratamiento.

En la tabla 7 se describen diversos motivos que pueden alterar la relación PK/PD en los pacientes críticos. La posibilidad de que varios de los factores citados coexistan en un mismo paciente eleva significativamente la complejidad del tratamiento antimicrobiano.

Tabla 7. Características especiales de los pacientes críticos

Hipoalbuminemia
Cambios del volumen de distribución
Aumento del aclaramiento farmacológico
Descenso del aclaramiento farmacológico
Terapias de soporte extracorpóreo

#### 1.4.1. Hipoalbuminemia

La hipoalbuminemia se define como un valor de albúmina en plasma inferior a 2,5 g/dl y suele ser un trastorno que se observa con frecuencia en el paciente crítico. Su origen se debe a una disminución en la síntesis hepática o a un estado de desnutrición, aunque sobretudo en los pacientes críticos está relacionado con un aumento de la permeabilidad capilar y filtración en el compartimento extravascular. Además, un descenso en las concentraciones de albúmina, disminuye la presión oncótica plasmática,

favoreciendo la extravasación de fluidos. Existen estudios en los que se ha observado hasta un incremento del 200% en la fuga transcápilar de albúmina en los primeros días en los pacientes que ingresan con shock séptico<sup>35</sup>.

La hipoalbuminemia condiciona un descenso en la UP y, por tanto, un aumento de la fracción libre de fármaco dando lugar a un incremento del efecto del antimicrobiano y a un incremento en su eliminación<sup>19,35,36</sup>. Este efecto se ve incrementado en los antibióticos con elevada unión a proteínas<sup>35</sup>, en los que el Vd puede aumentar hasta un 100%<sup>36</sup>. No obstante, linezolid presenta una UP baja, del 31% por lo que los niveles plasmáticos se verían menos influenciados por el efecto de la hipoalbuminemia. La relación PK/PD de estas alteraciones también varía en función del tipo de ATM<sup>19</sup>. En los antibióticos concentración-dependientes, el aumento del Vd puede dar lugar a una disminución de la Cmáx. En los antimicrobianos tiempo-dependientes, el aumento del Vd da lugar a una disminución progresiva de las concentraciones plasmáticas. Así mismo, en los antimicrobianos concentración dependencia con tiempo dependencia, al aumentar el Vd se produce también un descenso en la concentración plasmática y por tanto, en el AUC0-24h.

#### **1.4.2. Aumento del volumen de distribución**

Los pacientes críticos se caracterizan por presentar un aumento en el Vd. Este cambio es dinámico y de forma frecuente relacionado con la gravedad, de modo que en las fases iniciales de la infección suele haber un incremento del Vd, que se normaliza a medida que tiene lugar la recuperación del paciente. Este aumento puede deberse a diferentes factores que se describen a continuación:

- Respuesta inflamatoria sistémica

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es frecuente en los pacientes críticos y puede ser desencadenado por múltiples patologías, sobre todo, las patologías infecciosas. Este síndrome se caracteriza por producir un daño a nivel endotelial que altera la permeabilidad capilar, dando lugar a extravasación de líquido del es-

pacio intravascular al espacio intersticial. Este proceso contribuye a un aumento de Vd. Los ATM lipofílicos, que se caracterizan por un Vd elevado y mejor penetración intracelular se van a ver menos afectados por los cambios en el Vd, en cambio, los ATM hidrofílicos, presentan un Vd bajo viéndose más afectado por el incremento del volumen intersticial<sup>19,37</sup>.

- Fluidoterapia

La administración de cantidades elevadas de suero terapia suele ser frecuente en los pacientes críticos, ya sea en la fase inicial de la resucitación del shock séptico o durante su estancia en UCI debido a la elevada administración de medicación endovenosa. Estos cambios en el compartimento intravascular afectan sobre todo a los ATM de carácter hidrofílicos contribuyendo a su dilución, en cambio, los antimicrobianos lipofílicos se ven más afectados por las alteraciones en el volumen intersticial.

### **1.4.3. Aumento del aclaramiento farmacológico**

En las fases iniciales de la sepsis tiene lugar un estado de hiperdinamia responsable del aumento del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo renal pudiendo producir un aumento del filtrado de estos fármacos<sup>19,35,36</sup>. Este efecto tiene importancia en pacientes jóvenes, sin alteración de la función renal que reciben drogas vasoactivas o diuréticos durante su estancia en UCI.

### **1.4.4. Descenso del aclaramiento farmacológico**

Los pacientes críticos presentan de forma relativamente frecuente disfunción orgánica, entre ellas fracaso renal agudo o insuficiencia hepática. La disfunción de los órganos responsables de la metabolización y aclaramiento de los fármacos puede dar lugar a un descenso en la eliminación del antimicrobiano produciendo un aumento en las concentraciones plasmáticas.

- Disfunción de la función renal

El deterioro de la función renal puede deberse a diversas enfermedades subyacentes o por fármacos nefrotóxicos. Esta afectación puede dar lugar a una disminución en la eliminación del ATM, favorecer su acumulación, y consecuentemente, aumentar el riesgo de toxicidad. El deterioro renal va a afectar predominantemente a los ATM como características hidrofílicas como el linezolid<sup>17,19</sup>.

- Disfunción de la función hepática

El deterioro de la función hepática puede incluir una reducción del flujo sanguíneo hepático, una reducción de la actividad de las enzimas hepáticas y/o de la excreción biliar, dando lugar a una reducción en la eliminación y aumentando el riesgo de toxicidad. En este caso, se afectan de forma predominante los antimicrobianos de características lipófilas<sup>17</sup>. Además, la disfunción hepática produce un déficit en la síntesis de albúmina, provocando hipoalbuminemia. Este hecho implicará una mayor fracción de fármaco libre, y por tanto, un aumento del Vd.

#### **1.4.5. Terapias de soporte extracorpóreo**

Las terapias de soporte extracorpóreo son técnicas que se utilizan de forma rutinaria en el manejo de pacientes críticos, en especial las terapias de depuración extrarrenal. Su aplicación puede alterar el aclaramiento extracorpóreo de muchos fármacos y sus parámetros PK. El uso de estas terapias suele afectar a los fármacos de carácter hidrofílico, eliminándolos del torrente circulatorio. Actualmente, no existe una recomendación única posológica<sup>19</sup> para estos pacientes.

### **1.5. DETERMINACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS**

La prevalencia real y el impacto en los índices PK/PD no se encuentran bien establecidos en los pacientes críticos. La correcta dosificación de estos pacientes es compleja, no obstante, es posible su optimización si se integra el conocimiento del paciente, el conocimiento de la CMI, el foco de infección y las características PK/PD. La combinación de estas técnicas junto con la posibilidad de determinar niveles plasmáticos

de ATM permite proporcionar una dosificación individualizada dentro del margen terapéutico, evitando así infradosificación o toxicidad terapéutica.

La monitorización de los niveles de ATM o “*Therapeutic Drug Monitoring*” (TDM) consiste en la determinación directa en el suero o plasma de las concentraciones de antibióticos y su comparación con un valor o rango de valores definidos como terapéuticos (margen terapéutico). En base al valor inicial obtenido se ajustan las siguientes dosis de ATM. Para poder realizar una monitorización de niveles de antimicrobianos, éstos deben cumplir una serie de requisitos y cumplirse unas situaciones clínicas que se detallan en la tabla 8<sup>38</sup>.

Tabla 8. Requisitos para la monitorización de ATM

Antimicrobianos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevada variabilidad intra e interindividual</li> <li>• Farmacocinética poco predecible: correlación pobre entre la dosis y la Cp.</li> <li>• Estrecho margen terapéutico</li> <li>• Elevada toxicidad asociada</li> <li>• Disponer de una metodología analítica validada</li> </ul>
Situaciones clínicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Establecer los valores de referencia de los niveles plasmáticos</li> <li>• Conocer la relación entre los niveles plasmáticos del antimicrobiano y su eficacia clínica y/o la incidencia de eventos adversos o tóxicos.</li> <li>• Paciente refractario a la terapia antimicrobiana</li> <li>• Sospecha de una potencial toxicidad causada por el antimicrobiano</li> </ul>

ATM: antimicrobianos; Cp: Concentración plasmática.

La posibilidad de ajustar la dosis de los ATM a partir de la TDM ha constituido uno de los avances más importantes en las últimas décadas en el tratamiento de infecciones graves en pacientes críticos<sup>39</sup>. Inicialmente el objetivo de monitorizar las concentraciones plasmáticas de antibióticos obedecía al intento de evitar toxicidad por sobredosificación o ineficacia por infradosificación<sup>40</sup>. Actualmente, se han propuesto diferentes relaciones PK/PD que se han asociado con efectividad y con prevención de la multirresistencia<sup>41,42</sup> (Tabla 6). Estos indicadores son especialmente importantes en pacientes críticos en los que es necesario asegurar precozmente las concentracio-

nes de antibióticos adecuadas en el lugar de la infección y en los que, por otra parte, existen múltiples situaciones que modifican las concentraciones esperadas con la administración de las dosis estándar, por ello, el paciente crítico es el candidato ideal para la monitorización de los niveles plasmáticos. El objetivo final de esta estrategia es disminuir la elevada mortalidad asociada a las infecciones graves. Tradicionalmente, la monitorización de los niveles plasmáticos de antimicrobianos se ha limitado a unos pocos antibióticos en los que el intervalo entre su concentración eficaz y concentración tóxica es muy estrecho como aminoglucósidos o glucopéptidos<sup>43</sup>. La determinación de concentraciones plasmáticas de otros antibióticos más utilizados en la práctica clínica como betalactámicos, quinolonas o linezolid, actualmente es excepcional en los centros hospitalarios ya que requieren técnicas de laboratorio más complejas para su realización.

Una de las principales limitaciones para la aplicación clínica de los datos de PK/PD reside en la heterogeneidad que existe entre los diferentes centros tanto en la obtención de muestras como en las técnicas para su determinación. Por ello el Grupo de Estudio de Infección en el Paciente Crítico (GEIPC-SEIMC) ha promovido conjuntamente con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) la elaboración de unas normas o recomendaciones de consenso para los antibióticos que se monitorizan con mayor frecuencia en plasma y tejidos, con la intención de homogeneizar esta práctica en las UCI españolas y facilitar la realización de estudios clínicos que permitan demostrar su interés terapéutico<sup>39</sup>. El documento se desarrolla en torno a 14 preguntas y en la primera de ellas: ¿En qué tipo de pacientes críticos debe solicitarse la determinación de niveles de antibióticos en plasma y/o tejidos infectados? se concluye que los pacientes críticos subsidiarios de monitorización antimicrobiana serían aquellos que presenten una de las siguientes condiciones:

- Shock séptico o sepsis grave
- Fracaso hepático o renal
- Variaciones importantes del Vd (hipoalbuminemia, fluidoterapia, nutrición parenteral, fármacos vasoactivos o ventilación mecánica)
- Mala evolución clínica
- Aparición de efectos adversos relacionados con los antimicrobianos

### 1.5.1. Monitorización de niveles plasmáticos de linezolid

La necesidad de monitorización de niveles plasmáticos de linezolid se debe a su elevada variabilidad interindividual<sup>44</sup>, sobre todo en los pacientes que pertenecen a poblaciones especiales como el paciente crítico ya que presentan mayor riesgo de presentar niveles fuera de rango terapéutico<sup>45</sup>. Los niveles subterapéuticos (consecuencia de un aumento del aclaramiento y/o del Vd) pueden afectar la eficacia clínica mientras que niveles supratrapéuticos (disfunción renal o hepática) aumentan el riesgo de toxicidad hematológica.

En los últimos años se han publicado diversos artículos que confirman la necesidad de monitorizar las concentraciones plasmáticas de linezolid y de administrar dosis ajustadas a las características propias de cada paciente en lugar de una dosis estándar para cualquier tipo de poblaciones<sup>46,47</sup>. Sin embargo, no se dispone de datos suficientes que definan el perfil concreto de pacientes que podrían beneficiarse de una modificación de las dosis estándar.

### 1.5.2. Laboratorio de farmacocinética

Para conocer los parámetros PK/PD de un determinado ATM en el entorno de pacientes críticos es necesario disponer de la infraestructura necesaria para cuantificar las concentraciones en plasma y en otros líquidos corporales. Para ello es imprescindible contar con el apoyo de Servicios de Farmacia o Farmacología, que dispongan de la tecnología, estructura y personal para proporcionar los resultados de las concentraciones en las muestras recibidas con rapidez. Actualmente, el Hospital del Mar de Barcelona es uno de los pocos centros a nivel nacional que dispone de un programa de monitorización de antimicrobiano con efecto en la práctica clínica habitual.

Uno de los pasos más importantes a la hora de instaurar un programa de monitorización de ATM consiste en establecer un protocolo de extracción de muestras sanguíneas en las que se indique el momento de la extracción, su traslado y forma de conservación hasta el laboratorio, los datos de identificación del paciente, las dosis e intervalos de administración de los antibióticos y las principales características de los pacientes en los que se realiza la determinación. Así mismo, se debe disponer de

programas de ajuste de dosis en función de los resultados obtenidos y las dosis administradas. El momento ideal para obtener la muestra va a depender del tipo de ATM. En el caso de los ATM con actividad bacteriana tiempo dependiente el momento idóneo de extracción corresponde con la  $C_{\min}$ . En el caso de los antibióticos con actividad concentración dependiente, en cambio, corresponde con la  $C_{\max}$ .

Prácticamente es posible determinar los parámetros PK de la mayoría de ATM empleados en el tratamiento de infecciones de pacientes críticos. No obstante, es recomendable seleccionar aquellos que son más frecuentemente empleados y sobre los que existe información de que las dosis utilizadas según ficha técnica pueden ser infraterapéuticas o en los que las concentraciones tóxicas (y los efectos secundarios asociados) están próximas a las concentraciones relacionadas con eficacia. Entre los diferentes antibióticos que cumplen ambas condiciones se encuentra linezolid<sup>45</sup>

Actualmente, existen varios métodos de análisis para la determinación de niveles plasmáticos de antimicrobianos<sup>38,39</sup>. Entre ellos se encuentran los basados en inmunoensayos (de mayor simplicidad) y los basados en la cromatografía. Estos últimos son de mayor complejidad y entre los que destacan la cromatografía líquida de alta resolución<sup>48</sup> (HPLC) o la cromatografía líquida asociada a la espectrometría de masas (LC-MS), siendo esta última la que proporciona una mayor sensibilidad, especificidad así como mayor rendimiento analítico.

## 1.6. DOSIFICACIÓN DE ANTIMICROBIANOS

La dosificación de los ATM en la práctica clínica sigue las recomendaciones de las fichas técnicas de cada uno de ellos. La elección de la dosis es estudiada en voluntarios sanos y son aquellas que alcanzan los parámetros PK/PD más adecuados para conseguir la máxima eficacia y tolerabilidad. Estos parámetros PK se ven afectados, como se ha explicado, en muchos pacientes críticos por lo que la dosificación estándar administrada puede producir concentraciones infraterapéuticas y fracaso terapéutico o por el contrario concentraciones tóxicas y el desarrollo de efectos adversos.

En los pacientes críticos los parámetros PK/PD se pueden ver alterados con rapidez por lo que la dosificación debe ser reevaluada de forma frecuente para mantener las

concentraciones plasmáticas dentro de rango terapéutico<sup>36</sup>. El ajuste debe realizarse en base al índice PK/PD del ATM<sup>17,19</sup>, siendo además recomendable una prescripción individualizada a las características de cada paciente<sup>49</sup>. Por tanto, en los antibióticos concentración dependientes la administración de la dosis diaria acumulada una vez al día permitirá mejorar el índice  $C_{m\acute{a}x}/CMI$ . En cambio, en los antibióticos tiempo dependiente la prolongación de la administración de la dosis mejorará el índice  $T > CMI$ . En los antibióticos dependientes de la concentración con dependencia de tiempo, el ajuste dependerá del elemento predominante<sup>19</sup>.

Existen diferentes estrategias para la optimización en el ajuste de dosificación de los diferentes antimicrobianos. Las más frecuentemente utilizadas es la administración de una dosis de carga inicial o la administración de los antibióticos en perfusión continua o extendida.

### **1.6.1. Dosis de carga**

La dosis de carga se define como la cantidad de fármaco inicial necesaria para alcanzar de forma rápida la concentración plasmática deseada. Como ya se ha descrito anteriormente, en las fases iniciales de la sepsis tiene lugar una respuesta inflamatoria sistémica que hace que el  $V_d$  se encuentre aumentado, así como un estado hiperdinámico que favorece el aumento del aclaramiento renal. Estas circunstancias van a tener repercusión en los ATM de carácter hidrofílico<sup>50</sup> limitando la obtención de concentraciones terapéuticas adecuadas. Por ello, la administración de una dosis de carga inicial en este tipo de ATM con el objetivo de evitar concentraciones infraterapéuticas<sup>17</sup> constituye una estrategia especialmente interesante, sobre todo desde el punto de vista farmacocinético cuando se complementan con estrategias de administración en perfusión extendida o continua. Existen varios estudios que respaldan esta estrategia, sobre todo en antibióticos betalactámicos<sup>51,52</sup>. En los antibióticos de carácter lipofílico, la administración de dosis de carga condiciona ampliamente su mayor o menor distribución en el organismo, siendo éste su beneficio principal en este tipo de ATM. En estos casos, la dosis de carga se ha de considerar en base al peso corporal total para lograr concentraciones terapéuticas, sobre todo en aquellos pacientes con una elevada proporción de tejido adiposo<sup>17,53</sup>.

Algunos autores sugieren que una dosis inicial alta debería formar parte de la práctica habitual en el paciente crítico<sup>34,36</sup>, no obstante, también hay que considerar los posibles efectos adversos asociados a dosis elevadas de antimicrobiano sobre en casos de disfunción renal.

### 1.6.2. Perfusión continua o extendida

La administración mediante perfusión continua o extendida se caracteriza por presentar un tiempo de administración del ATM más prolongado que el de la práctica clínica habitual. En el caso de la perfusión extendida este periodo de tiempo oscila entre 3-6h durante el intervalo entre dosis, mientras que en la administración mediante perfusión continua la dosis diaria de ATM se administra a lo largo de 24h de forma mantenida.

Los betalactámicos son los antibióticos más ampliamente estudiados actualmente en la propuesta de administración en perfusión continua como estrategia para optimización de los parámetros de eficacia PK/PD en el paciente crítico<sup>54-56</sup>. Las oxazolidinonas, familia de antibióticos al que pertenece el linezolid, son otro grupo de ATM en los que la administración mediante perfusión continua puede ser útil para alcanzar el índice PK/PD objetivo<sup>57</sup>. La perfusión continua es más efectiva que la posología intermitente frente a patógenos con CMI elevadas<sup>58</sup>.

## 1.7. LINEZOLID

Linezolid es el primer miembro de una nueva familia de antibióticos denominada oxazolidinonas comercializado en el año 2000 y que en los últimos años se ha vuelto cada vez más importante para el tratamiento de gérmenes Gram positivos multirresistentes<sup>59,60</sup>.

### 1.7.1. Espectro de acción

Linezolid es un antibiótico con actividad bacteriostática. Su espectro de acción incluye de forma predominante bacterias Gram positivas como *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* y *Streptococcus pneumoniae*<sup>61</sup>, incluidas aquellas resistentes a meticilina y

vancomicina como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (ERV)<sup>62</sup>. Además, presenta cierta actividad frente a algunos microorganismos Gram negativos como *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella spp.*, *Brucella spp.* y *Pasteurella spp.* e incluso frente a algunas bacterias anaerobias estrictas, como *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Peptostreptococcus spp.* y *Clostridium spp.* Linezolid ha demostrado *in vitro* ser activo frente a *Mycobacterium*, *Corynebacterium spp.*, *Nocardia spp.*, *Listeria monocytogenes* y *Bacteroides fragilis*<sup>63, 64</sup>.

Su uso Actualmente está aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de neumonías comunitarias y nosocomiales<sup>65</sup> e infecciones complicadas de partes blandas<sup>66,67</sup>, así como infecciones del sistema nervioso central, aunque en esta última indicación únicamente como tratamiento dirigido<sup>68</sup>.

### 1.7.2. Mecanismo de acción

Linezolid se une al RNA de la subunidad 50s del ribosoma evitando la formación de complejo funcional 70s, el cual es necesario para el inicio de la síntesis proteica bacteriana<sup>69</sup>. Este mecanismo de acción característico hace que resulte difícil la resistencia cruzada con otros antibióticos. La resistencia bacteriana a linezolid se desarrolla después de una mutación en el RNA ribosómico del organismo (sustitución de timina por guanina en la posición 2576)<sup>70</sup>.

Otra actividad antibacteriana observada *in vitro* es la inhibición de la producción de factores de virulencia bacterianos, en concreto de *Staphylococcus aureus* ( $\alpha$ -hemolisina,  $\delta$ -hemolisina y coagulasa) y de *Streptococcus pyogenes* (estreptolisina O y DNAsa)<sup>71</sup>.

### 1.7.3. Perfil PK/PD de linezolid

Los estudios farmacocinéticos iniciales de linezolid se realizaron en voluntarios sanos<sup>72,73</sup>. A partir de ellos se estableció su dosificación en 600 mg cada 12 horas, sin necesidad de precisar ajuste en casos de insuficiencia renal o hepática ni en pacientes de edad avanzada. La biodisponibilidad de linezolid es del 100%<sup>74</sup>. Una vez alcanzado

el estado estacionario (a partir de la tercera dosis de tratamiento) se consigue una concentración en plasma mayor de 4 mg/l, superior a la CMI<sub>90</sub> de la mayoría de bacterias grampositivas. Linezolid se caracteriza por una buena penetración en tejidos como el pulmón<sup>75</sup> o partes blandas<sup>76</sup>.

La unión a proteínas es del 31%<sup>73</sup>, presenta una vida media (t<sub>1/2</sub>) de 5 horas y un Vd bajo que oscila entre 0,5-0,7 L/Kg, por lo que es un antibiótico menos susceptible a grandes cambios en el volumen extracelular. El metabolismo de linezolid no está completamente caracterizado y es posible que incluya vías enzimáticas y no enzimáticas, dando lugar a dos metabolitos farmacológicamente inactivos. El principal metabolito se forma a través de especies reactivas de oxígeno en microsomas hepáticos<sup>77</sup>, sin embargo el metabolismo oxidativo no implica el sistema CYP450<sup>78</sup>. El aclaramiento se realiza por vía extrarrenal (representando el 65%<sup>46</sup> del total) y, en un grado menor por vía renal (30-35%) de forma inalterada.<sup>73</sup>

Linezolid es un antibiótico concentración-tiempo dependiente por lo que el mejor índice PK/PD predictores de eficacia es el ratio AUC<sub>0-24h</sub>/CMI<sup>79</sup>. La mayor tasa de éxito terapéutico tiene lugar cuando el ratio AUC<sub>24h</sub>/CMI es superior a 80-120 y cuando la concentración plasmática permanece por encima de la CMI del patógeno el 100% del intervalo entre dosis<sup>80</sup>. En la práctica clínica, para identificar las concentraciones terapéuticas se utiliza la C<sub>min</sub> plasmática, ya que se correlaciona linealmente con el área bajo la curva estimada<sup>44</sup>. Un valor de C<sub>min</sub> > 2mg/l se ha asociado con una probabilidad de erradicación bacteriana superior al 80%<sup>81</sup>. Linezolid, además, presenta un efecto post-antibiótico prolongado que favorece su eficacia terapéutica<sup>47</sup>.

#### **1.7.4. Características que afectan a los niveles plasmáticos de linezolid**

Los parámetros PK/PD de linezolid han sido ampliamente estudiadas en voluntarios sanos<sup>72,73</sup>, sin embargo, los pacientes en estado crítico presentan unas propiedades PK/PD diferenciales. Mientras que la absorción y la penetración de linezolid en los tejidos no se modifican respecto al resto de pacientes, sí que existe evidencia de cambios en la transformación y la eliminación. Estas características dan lugar a una gran variabilidad interindividual en los pacientes críticos<sup>82,83</sup> y, por tanto, pone de manifiesto que la monitorización de niveles plasmáticos de linezolid es cada vez más necesaria.

En los últimos años se han llevado a cabo estudios para identificar factores asociados con niveles inadecuados de linezolid tras la administración a las dosis estándar. Pea et al<sup>44</sup> describen su experiencia con pacientes críticos y no críticos en la utilización de TDM para la optimización en la dosificación de linezolid, aconsejando la monitorización de niveles plasmáticos<sup>84</sup>. En este estudio se identifica el filtrado glomerular (FG), en este caso estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, como factor que determinan la presencia de niveles fuera de rango terapéutico<sup>84</sup>. Del mismo modo, Morata et al<sup>85,86</sup> describen la asociación entre el FG y concentraciones plasmáticas de linezolid fuera de rango terapéutico. La obesidad<sup>87</sup> y algunas patologías como el SDRA<sup>88</sup> también se han visto relacionadas con niveles infraterapéuticos. En pacientes con cirrosis hepática se describen concentraciones plasmáticas de linezolid más elevadas<sup>61,89</sup>. Otros estudios han observado que no existe asociación entre la unión a proteínas y concentraciones plasmáticas inadecuadas de linezolid<sup>83</sup>. Por otro lado, algunos estudios relacionan el uso concomitante de medicamentos como el fenobarbital<sup>90</sup>, rifampicina<sup>91</sup>, levotiroxina<sup>92</sup> con niveles infraterapéuticos de linezolid. Niveles supratherapéuticos se han asociado al uso de claritromicina<sup>93</sup>, inhibidores de la bomba de protones<sup>44,90</sup>, amiodarona<sup>44</sup> o amlodipino<sup>44</sup>. Galar et al<sup>94</sup>, en cambio, no encontró correlación entre la Cmin de linezolid y el uso de fenobarbital, dexametasona, rifampicina, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del calcio o amiodarona.

Por todo ello, la administración de una dosis fija (600 mg/12 horas) puede no ser adecuada para conseguir una concentración dentro de rango terapéutico (Cmin entre 2 y 8 mg/l<sup>95-97</sup>) y nuevas estrategias de dosificación, como la administración en perfusión continua o la modificación de la frecuencia de administración deben tenerse en cuenta<sup>61,80</sup>.

### **1.7.5. Efectos secundarios de los niveles plasmáticos fuera de rango terapéutico de linezolid**

La presencia de concentraciones plasmáticas de linezolid supratherapéuticas, definidas como  $C_{min} \geq 8-10 \text{ mg/l}$ <sup>45,94</sup>, y/o el tratamiento prolongado durante más de 2 semanas<sup>97,98</sup> se han relacionado con diferentes efectos adversos. La monitorización de los niveles plasmáticos puede favorecer la optimización del tratamiento y, por tanto, evitar posibles efectos secundarios asociados a niveles fuera de rango terapéutico<sup>59</sup>.

La toxicidad hematológica es uno de los efectos adversos descritos en la literatura que con más frecuencia se asocia con concentraciones elevadas de linezolid<sup>99,100</sup>. La trombocitopenia inducida por linezolid ha sido descrita por varios autores<sup>60,101</sup>, presenta una incidencia de entre el 1,9% y 17,1%<sup>66,102</sup>, predomina en pacientes con cirrosis hepática<sup>103-105</sup> y/o con función renal alterada<sup>106-108</sup>. La anemia es otra afectación hematológica descrita en relación a dosis supraterapéuticas de linezolid<sup>109</sup>, aunque su asociación no está tan demostrada. Existen además, otros efectos adversos descritos asociados con niveles supraterapéuticos como la acidosis láctica<sup>110</sup>, la neuropatía<sup>111</sup> o la retinopatía<sup>112</sup>.





# 2

## HIPÓTESIS



## 2.1. JUSTIFICACIÓN

En base a la bibliografía actual, se ha diseñado este estudio con el objetivo principal de identificar, en pacientes críticos ingresados en UCI, los factores clínicos y analíticos asociados de forma independiente con niveles plasmáticos de linezolid infraterapéuticos o supraterapéuticos. Su identificación permitiría iniciar los tratamientos empíricos o dirigidos con dosis adaptadas al riesgo para lograr concentraciones plasmáticas eficaces desde el primer día del tratamiento. Así mismo, como objetivos complementarios se evaluará el impacto clínico de los niveles infraterapéuticos en la respuesta clínica de infecciones probadas por CGP y en la presencia de toxicidad hematológica (plaquetopenia o anemia) de los niveles supraterapéuticos.

## 2.2. HIPÓTESIS

La hipótesis de esta tesis doctoral es que es posible identificar la población de pacientes críticos ingresados en un Servicio de Medicina Intensiva en los que las concentraciones plasmáticas de linezolid, administrado siguiendo la dosificación recomendada en ficha técnica (600 mg cada 12 horas en perfusión de 60 minutos), se encuentran fuera de rango terapéutico, ya sea por alcanzar concentraciones plasmáticas valle subterapéuticas o supraterapéuticas.



# 3

## OBJETIVOS



## OBJETIVOS

---

### 3.1. PRINCIPAL

Determinar los factores clínicos y/o analíticos asociados con concentraciones plasmáticas de linezolid fuera del rango terapéutico: supraterapéutico o infraterapéutico.

### 3.2. SECUNDARIOS

- Determinar el impacto clínico de la presencia de concentraciones plasmáticas de linezolid infraterapéuticas en pacientes con infecciones por CGP.
- Determinar la toxicidad relacionada con niveles plasmáticos de linezolid supraterapéuticos.
- Determinar la mortalidad en pacientes con niveles plasmáticos fuera de rango terapéutico.



# 4

## METODOLOGÍA



#### 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes, prospectivo y observacional llevado a cabo en pacientes críticos ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital del Mar y realizado en colaboración con el Servicio de Farmacia.

#### 4.2. DESCRIPCIÓN DEL HOSPITAL

El Hospital del Mar actualmente es un hospital universitario de tercer nivel que dispone de 430 camas. Fue fundado en 1914 como Hospital Municipal de Infecciosos, permaneciendo así hasta el año 1939, cuando fue rebautizado como Hospital de Nuestra Señora del Mar. Unos años más tarde, en 1977, fue transformado en un hospital general. En el año 1970 se inauguró la UCI, la primera fundada en el Estado Español, que fue renovada completamente en el año 1992. Posteriormente, en el año 1973, se convierte en hospital universitario adscrito a la Universidad Autónoma de Barcelona. Actualmente, el Hospital del Mar está integrado dentro del complejo hospitalario Parc de Salut Mar.

El hospital dispone de una UCI polivalente de 18 camas de críticos (ampliables a 20 en caso necesario) y 7 camas de semicríticos (ampliables a 10 en caso necesario), adscritas al Servicio de Medicina Intensiva, en la que se atienden pacientes adultos con cualquier tipo de patología aguda tanto quirúrgica como no quirúrgica, excepto pacientes coronarios.

#### 4.3. INDIVIDUOS

La población estudiada fueron pacientes críticos ingresados en UCI que recibieron 600 mg cada 12 horas de linezolid (Zyvoxid®) por vía endovenosa en perfusión continua de 60 minutos (según indicaciones de ficha técnica), a los que se les realizó una o más extracciones de sangre para la determinación de niveles plasmáticos.

Una vez realizado el análisis de las muestras plasmáticas para determinar la concentración de linezolid, la población a estudio se clasificó en tres grupos<sup>95,96,97</sup>:

a) Pacientes con concentraciones plasmáticas de linezolid infraterapéuticas:

En este grupo se incluyeron los pacientes con una  $C_{\min}$  plasmática de linezolid inferior a 2 mg/l.

b) Pacientes con concentraciones plasmáticas de linezolid en rango terapéutico:

En este grupo se clasifican a los pacientes con una  $C_{\min}$  plasmática de linezolid entre 2 y 8 mg/l.

c) Pacientes con concentraciones plasmáticas de linezolid supraterapéuticas:

En este grupo se incluyen a los pacientes con una  $C_{\min}$  plasmática de linezolid superior a 8 mg/l.

#### 4.4. PERIODO DEL ESTUDIO

Se incluyeron, de forma consecutiva, los pacientes ingresados en UCI entre marzo de 2011 a diciembre de 2019 que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

#### 4.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La población a estudio cumplía los siguientes criterios de inclusión:

- Edad igual o superior a 18 años.
- Ingreso en UCI por cualquier tipo de patología.
- Tratamiento con linezolid 600 mg cada 12 horas en infusión durante 60 minutos por vía endovenosa, tanto en monoterapia como asociado a otros ATM.
- Recibir al menos tres dosis de dicho antibiótico.
- Infección, sospechada o confirmada, por CGP multirresistentes y de cualquier origen.

## 4.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes que presentaron alguno de los siguientes criterios fueron excluidos del estudio:

- Necesidad de terapia de remplazo renal continuo.
- Necesidad de hemodiálisis convencional.
- Imposibilidad de extracción de muestra plasmática en los primeros 6 días de tratamiento.

## 4.7. EXTRACCIÓN DE MUESTRAS PLASMÁTICAS

La extracción de muestras de plasma se realizó a partir de la tercera dosis de tratamiento, una vez alcanzado el estado estacionario de linezolid, con un límite máximo de cinco días de tratamiento. Se extrajeron 4 mL de sangre en un tubo de polipropileno heparinizado que posteriormente fue centrifugada a 3000 rpm durante 10 minutos (Temperatura 4 °C). El plasma obtenido tras la centrifugación fue guardado en un congelador a -80 °C hasta su análisis.

Durante el estudio se realizaron dos extracciones de sangre el mismo día. La primera, con el objetivo de determinar la  $C_{\min}$  una vez alcanzado el estado estacionario ( $C_{\min, ss}$ ), fue obtenida justo antes del inicio de la infusión de la siguiente dosis de antibiótico. La segunda extracción se realizó durante la hora posterior a la finalización de la infusión con el objetivo de determinar la  $C_{\max}$ .

## 4.8. ANÁLISIS DE MUESTRAS PLASMÁTICAS

Las concentraciones plasmáticas de linezolid se determinaron mediante una técnica analítica validada de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) en el laboratorio de farmacocinética del Servicio de Farmacia del Hospital del Mar de Barcelona.

Las técnicas de cromatografía engloban una serie de pasos que permiten el aislamiento, separación, identificación y cuantificación de los componentes químicos que se encuentran presentes en diferentes mezclas, aunque sean complejas. El fundamento

básico de esta técnica es el desplazamiento de una fase móvil, que en este caso es líquida, a través de una fase estacionaria en columna. La fase móvil es la que contiene la muestra a estudio y, a medida que va migrando a través de la fase fija va presentando una serie de interacciones químicas que determinan la separación de los diferentes componentes de la muestra, que son detectados y analizados.

Actualmente, es la técnica de cromatografía más utilizada ya que requiere volúmenes pequeños de muestra y permite obtener con rapidez los resultados, además de ser una técnica que no está limitada por la volatilidad o la estabilidad térmica de la muestra.

#### **4.8.1. Sistema cromatográfico**

En el Laboratorio de Farmacocinética del Servicio de Farmacia del Hospital del Mar el equipamiento HPLC está formado por dos equipos de la casa Waters. Uno de ellos, es un modelo Alliance e2695® y el otro se trata de un equipo modular que incluye una bomba binaria (Waters 1525; Waters Corp.) con una columna calentadora, un desgasificador (Waters Inline), un inyector automático (Waters 717 plus Autosampler) y un detector espectrofotométrico de luz UV-visible (Waters 2487).

La fase estacionaria es una columna Waters SunFire® (C18, 4.6 x 15.0 mm, 5µm) protegida por Waters SunFire® Guard-Column (C18, 4.6 x 20mm, 5µm). La fase móvil está compuesta por una mezcla de acetato de sodio como sistema tampón (pH 3,4) y acetonitrilo (80:20 v/v) con un flujo isocrático de 1.3 mL/min. El tiempo de ejecución del cromatograma es de 10 minutos y la detección se realiza mediante absorbancia ultravioleta (UV) a una longitud de onda de 250 nm. El tiempo de retención es el tiempo transcurrido entre la inyección de la muestra y la aparición de la respuesta máxima, que bajo estas condiciones de trabajo, en el caso de linezolid es de 6 minutos.

#### **4.8.2. Validación del método**

Este método analítico es exacto, preciso, sensible y específico para medir las concentraciones de linezolid en fluidos biológicos. La técnica analítica es lineal (coeficiente de linealidad >0,99) en todo el rango de concentraciones estudiadas (desde 0,5 a 40 mg/l en plasma), con valores de exactitud de entre el 85-115% y un coeficiente de

variación <15% para la todas las concentraciones. El límite de cuantificación es de 0,5 mg/l en plasma.

#### 4.8.3. Preparación de soluciones patrón y muestras plasmáticas

Las muestras patrón se prepararon en base a una solución madre con una concentración de linezolid de 1000mg/l. Esta mezcla se diluyó nuevamente hasta obtener diferentes soluciones de trabajo con concentraciones conocidas de 0,5 - 1,0 - 5,0 - 10 y 50 mg/l en la matriz adecuada (plasma blanco habitualmente).

El protocolo utilizado para la preparación de las muestras consistió en mezclar 100  $\mu$ L de solución patrón o muestra plasmática con 200  $\mu$ L de metanol, con el objetivo de precipitar las proteínas. Dicha mezcla se agitó en vórtex durante 10 segundos para asegurar la homogeneidad de la muestra y se centrifugó durante 5 minutos a 1400 g en una centrifugadora de laboratorio refrigerada (MPW-260R Med. Instruments). A continuación, se recuperaron 100  $\mu$ L de sobrenadante que se mezclaron con 100  $\mu$ L de solución tampón acetato, siendo finalmente 50  $\mu$ L inyectados en la columna del equipo HPLC para su procesamiento.

#### 4.8.4. Cálculo de las concentraciones plasmáticas de linezolid

El procesamiento de las soluciones de trabajo en el equipo HPLC da lugar a diferentes curvas patrón en función de la concentración de linezolid en cada una de ellas. El análisis cromatográfico se realizó mediante el sistema informático Empower™. Las curvas patrón de las diferentes concentraciones conocidas de linezolid se incluyen en el anexo 1.

El **factor respuesta (FR)** representa la relación entre la señal producida por la molécula en el sistema y la cantidad de dicha molécula en la solución. La respuesta del equipo a la cantidad de fármaco está representada por el área de la curva obtenida en el cromatograma y es necesario que sea proporcional al rango de concentraciones de linezolid con el que trabajamos. El FR se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{FR} = \text{Área de la curva de linezolid} / \text{Concentración conocida de linezolid}$$

Este FR corresponde a la pendiente de una recta patrón a partir de la cual se calcularon las concentraciones plasmáticas de linezolid de las muestras de nuestros pacientes. El **coeficiente de variación (CV)** de esta recta patrón debe ser inferior al 10% y se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$CV = \text{Media de FR} / \text{Desviación estándar}$$

Finalmente, las concentraciones plasmáticas de linezolid de las muestras del estudio se calcularon en base a la recta patrón obtenida a partir de las soluciones de trabajo. El cálculo se realizó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración de linezolid} = \text{Área de la curva de linezolid} / \text{Pendiente de la recta}$$

En el anexo 2 se muestra un ejemplo de cálculo de concentraciones plasmáticas de linezolid.

#### 4.9. RECOGIDA DE DATOS

Para la recogida de información se elaboró un cuaderno de recogida de datos que incluyó variables demográficas, patología de ingreso en UCI, marcadores de gravedad, comorbilidades, parámetros analíticos del día de la recogida de muestras, tratamientos concomitantes, variables de evolución, datos farmacocinéticos de linezolid, datos de la infección, respuesta clínica al tratamiento y concentración mínima inhibitoria (CMI) de los CGP responsables de la misma. Los datos clínicos y analíticos fueron extraídos de la historia clínica de los pacientes, disponible en el sistema de gestión clínica informatizada del Hospital del Mar (IMASIS). La extracción de los datos de las diferentes variables fue realizada por el mismo médico, especialista en Medicina Intensiva.

- Datos demográficos

Se incluyeron la edad, género, peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Los pacientes se clasificaron en base al IMC en bajo peso (IMC < 18,5 Kg/m<sup>2</sup>), normo peso (IMC 18,5 – 24,9 Kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC ≥ 25 Kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC ≥ 30Kg/m<sup>2</sup>).

- Marcadores pronósticos de gravedad

Se calculó el *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) al ingreso en UCI

- Patología de ingreso en UCI

Se clasificó como médica, quirúrgica o traumática. Los pacientes se clasificaron como traumáticos cuando el motivo de ingreso en el hospital fue un traumatismo independientemente de que precisara de cirugía para su tratamiento. Se clasificaron como quirúrgicos cuando el ingreso en UCI fue en el postoperatorio inmediato de una cirugía urgente o programada o precisó cirugía urgente en las primeras 48 horas de su estancia en UCI. En el resto de casos se clasificaron como médicos incluidos los pacientes quirúrgicos con complicaciones médicas tardías en el postoperatorio.

- Comorbilidades

Se incluyeron la hipertensión arterial, *diabetes mellitus*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica (ERC), fracaso renal agudo (FRA), trasplante renal, neoplasia activa, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivo, inmunodepresión, hepatopatía crónica y cirrosis hepática. Se aceptaron como comorbilidades cuando así constaba en la historia clínica independientemente del criterio utilizado para su diagnóstico.

El FRA se definió según la clasificación de *Acute Kidney Injury Network* (AKIN)<sup>113</sup> y en base a las analíticas del día de la extracción de la muestra. La inmunodepresión se definió por algún tipo de inmunodeficiencia, enfermedad avanzada capaz de suprimir las defensas (leucemia o linfoma) o haber recibido tratamientos concretos como inmunosupresores, quimioterapia, radiación o esteroides durante un período largo de tiempo y/o a altas dosis<sup>114</sup>. La hepatopatía crónica se diferenció entre los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática y los que no. La cirrosis hepática se definió por la existencia de un diagnóstico clínico (ascitis, varices esofágicas,...) y/o histológico.

- Shock séptico

El shock séptico se definió como hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mmHg y un lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dl) a pesar de una reanimación con volumen adecuado<sup>114</sup>.

- Tratamiento de soporte

Se definió como los tratamientos propios de una terapia intensiva recibidos el día de la extracción de la muestra o las 24 horas previas. Se incluyeron como tratamiento de soporte la ventilación mecánica invasiva (VMI) y el uso de vasopresores.

- Tratamiento concomitante

Se definió como los fármacos recibidos el día de la extracción de la muestra o las 24 horas previas. Se incluyeron otros antimicrobianos y fármacos como amiodarona, antagonistas del calcio, corticoides, furosemida y albúmina.

- Datos de evolución

Se consideraron datos de evolución la estancia en UCI, la estancia en el hospital, la mortalidad intra-UCI por cualquier causa y la mortalidad acumulada en el hospital.

- Parámetros analíticos recogidos el día de la extracción de las muestras

Se incluyeron parámetros de función renal como la urea, la creatinina plasmática y el filtrado glomerular (FG) estimado mediante las siguientes fórmulas: Cockcroft-Gault (CG), Cockcroft-Gault corregido por superficie corporal (CG corregido), *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) y *Modification of Diet in Renal Disease-4* (MDRD-4). El cálculo cada uno de los FG se realizó a través de la página web de la Sociedad Española de Nefrología (<https://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>).

Se incluyeron, además, parámetros de función hepática como la bilirrubina total (Bil T), la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), la transaminasa glutámico pirúvica

(GPT), la gamma-glutamyl transferasa (GGT) y la fosfatasa alcalina (FA), parámetros inflamatorios como la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y el valor de leucocitos, parámetros hematológicos como la hemoglobina y las plaquetas y parámetros nutricionales como las proteínas totales y la albúmina.

- Datos de farmacocinéticos

Se incluyeron los días de tratamiento con linezolid hasta el día de la extracción, días de tratamiento totales y concentraciones de linezolid en el valle y en el pico ( $C_{\min}$  y  $C_{\max}$ ).

- Datos de respuesta clínica

Las infecciones fueron diagnosticadas siguiendo las definiciones incluidas en el registro ENVIN<sup>114</sup>. Para la valoración de la respuesta clínica al tratamiento con linezolid se seleccionaron aquellas infecciones en las que por lo menos uno de los patógenos identificados fue un CGP. La respuesta clínica se definió atendiendo a la evolución de los signos clínicos, la erradicación, persistencia o aparición de un nuevo microorganismo patógeno en el foco de infección y a la valoración del equipo médico.

#### 4.10. EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA Y OBJETIVOS FARMACODINÁMICOS

Para obtener un índice PD óptimo, se estableció que la  $C_{\min}$  en estado estacionario debía ser superior a la CMI y oscilar entre 2 y 8 mg/l<sup>115,80</sup>. Por tanto, concentraciones de linezolid subterapéuticas se definieron como  $C_{\min} < 2\text{mg/l}$  y las concentraciones supratapéuticas como  $C_{\min} > 8\text{mg/l}$ <sup>85,100</sup>

La respuesta clínica al tratamiento se clasificó como resolución o fracaso clínico. La resolución del proceso infeccioso se definió como curación cuando mejoraron o desaparecieron los signos clínicos de infección y se evidenciaba una negativización de los cultivos. El fracaso clínico se definió como la persistencia o empeoramiento de los signos clínicos de la infección y la persistencia de CGP tras, al menos cinco días de tratamiento. Se consideró no valorable la respuesta clínica cuando no existían cultivos posteriores al inicio de tratamiento con linezolid.

La presencia de efectos adversos hematológicos se evaluó mediante la presencia de toxicidad de la serie roja y/o plaquetaria el día de la extracción respecto al inicio del tratamiento. La toxicidad de la serie roja se definió como un descenso de la Hb  $\geq 2$  g/dl y la toxicidad plaquetaria como un descenso de las plaquetas  $\geq 25\%$  no atribuible a ninguna otra causa conocida. Para evaluar el impacto clínico de la toxicidad plaquetar se analizó el subgrupo de pacientes con toxicidad plaquetar y valores inferiores a  $100 \times 10^3$  plaquetas/ $\mu$ L el día de la extracción de la muestra.

#### 4.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar si los datos presentaban una distribución normal. La estadística descriptiva incluyó frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, medias y desviación estándar para las variables cuantitativas continuas que presentaban una distribución normal y medianas y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas continuas con distribución no normal. Las variables dicotómicas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado ( $X^2$ ) o la prueba exacta de Fisher, según procedía. La comparación de variables continuas se realizó mediante la prueba t de Student para aquellas variables que presentaron una distribución normal o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney cuando no se pudo demostrar normalidad. El análisis de la varianza (ANOVA) se aplicó para comparar las variables continuas con una distribución normal mientras que la prueba de Kruskal-Wallis se aplicó a las variables continuas con distribución no normal. Las correlaciones entre dos variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba Rho de Spearman o la prueba de Pearson cuando fue apropiado. Para identificar los factores de riesgo asociados a niveles infra o supraterapéuticos se realizó un análisis de regresión logística con aquellas variables que fueron significativas, tanto estadísticamente como clínicamente, en los análisis bivariados. La bondad de ajuste del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Se aceptaron como significativas diferencias con valores  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v.23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)

#### 4.12. ASPECTOS ÉTICOS

Durante el estudio se siguieron las directrices nacionales (Código deontológico del Colegio Oficial de Médicos) e internacionales en este respecto (Declaración de Helsinki Fortaleza, Brasil, Octubre 2013). Se garantizó la confidencialidad de los datos de acuerdo con la normativa vigente: Ley Orgánica 3/2018, de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y Reglamento (UE) nº 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). El presente proyecto obtuvo la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del PSMAR (Número de CEIC: 2016/6987/I).



# 5

## RESULTADOS



## RESULTADOS

---

Durante el periodo de estudio se incluyeron 190 de pacientes críticos ingresados en UCI a los que se les administró linezolid a las dosis recomendadas en ficha técnica. A todos ellos se les extrajo muestras sanguíneas para determinar su concentración plasmática con el objetivo de identificar factores clínicos y/o analíticos relacionados con niveles fuera de rango terapéutico y evaluar el impacto clínico relacionado con ello.

### 5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN

#### 5.1.1. Características generales de la población

Las características generales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 9. La mediana de edad fue de 65 años, siendo el 67,4% varones. La mediana de peso de los pacientes fue de 73,5 Kg, con un IMC de 25,6 Kg/m<sup>2</sup>. El motivo de ingreso en UCI predominante fue una patología médica en 136 casos (71,6%) y el 26,8% se encontraban en shock séptico. El APACHE II al ingreso en UCI fue de 21 puntos. En el momento de la extracción de la muestra sanguínea, el 52,6% se encontraban bajo VMI y el 37,4% con uso de vasopresores.

Tabla 9. Características generales de la población a estudio

	n=190
<b>Demográficos</b>	
Edad, años	65 [55-74]
Género, masculino	128 (67,4)
Peso, Kg	73,5 [60,0-83,4]
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	25,6 [22,4-29,5]
APACHE II, puntos	21 [16-25]
<b>Patología de Ingreso</b>	
Médica	136 (71,6)
Quirúrgica	51 (26,8)
Traumática	3 (1,6)
Shock séptico	51 (26,8)
<b>Tratamiento de soporte</b>	
VMI	100 (52,6)
Vasopresores	71 (37,4)
<b>Tratamiento concomitante</b>	
Amiodarona	31 (16,3)
Antagonistas del calcio	24 (12,6)
Corticoides	93 (48,9)
Furosemida	95 (50,0)
Albúmina	22 (11,6)

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. Los valores de las variables cualitativas se expresan como número (porcentaje). IMC: Índice de Masa Corporal; APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; VMI: Ventilación mecánica invasiva.

En 166 (87,4%) pacientes se identificaron una o más comorbilidades. En la figura 3 se muestran las diferentes comorbilidades expresadas en porcentaje con respecto a la población a estudio. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (61,6%), *diabetes mellitus* (25,3%), hepatopatía crónica e inmunodepresión (24,7%) y la presencia de neoplasias activas (23,7%).

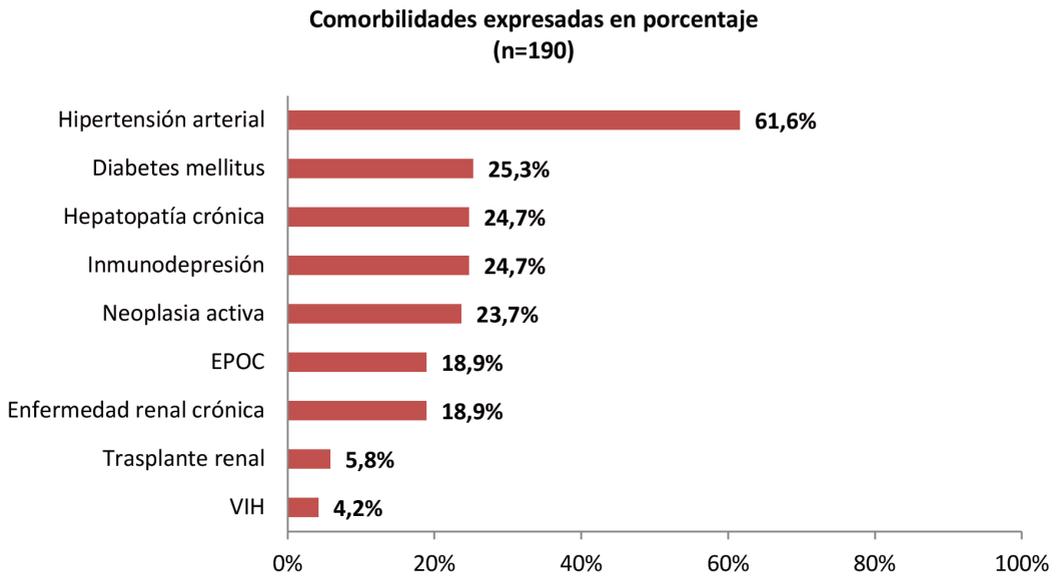


Figura 3. Distribución de las diferentes comorbilidades expresadas en porcentaje en la población analizada (n=190). EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

En la tabla 10 se muestran los datos de estancia hospitalaria y mortalidad de los pacientes incluidos en el estudio. La mediana de días de ingreso en UCI en la población fue de 17 días, con una estancia hospitalaria de 40 días. Un total de 63 pacientes (33,2%) fallecieron en algún momento durante la estancia en el hospital, de los que 44 (23,2%) durante el ingreso en UCI.

Tabla 10. Estancia hospitalaria y mortalidad en la población

	n=190
<b>Estancia hospitalaria</b>	
Estancia UCI, días	17 [7-30]
Estancia hospitalaria, días	40 [22-68]
<b>Mortalidad hospitalaria</b>	
Mortalidad UCI	44 (23,2)
Mortalidad hospitalaria	63 (33,2)

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. Los valores de las variables cualitativas se expresan como número (porcentaje). UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

### 5.1.2. Parámetros analíticos de la población

Los parámetros analíticos estudiados en la población se determinaron el mismo día que la extracción de la muestra plasmática para la determinación de los niveles. En las siguientes tablas se muestran los parámetros analíticos utilizados para determinar el perfil renal, hepático y nutricional de nuestra población, así como la respuesta inflamatoria a la infección y el hemograma.

En la tabla 11 se incluyen las medianas de los diferentes parámetros del perfil renal. La mediana de urea y creatinina fue de 51,5 mg/dl y 0,86 mg/dl para cada uno de ellos.

Tabla 11. Parámetros del perfil renal de la población.

	n=190
Urea, mg/dl	51,5 [34,0-96,3]
Creatinina, mg/dl	0,86 [0,54-1,52]
<b>Filtrado glomerular</b>	
CG, ml/min	86,7 [44,2-136,5]
CG corregido, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	81,3 [43,3-131,2]
CKD-EPI, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	88,6 [42,6-117,3]
MDRD-4, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	92,0 [42,3-153,4]

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. CG: *Cockcroft-Gault*; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

El filtrado glomerular se estimó mediante la fórmula CKD-EPI (FG CKD-EPI), la fórmula de Cockcroft-Gault (FG CG), la fórmula de Cockcroft-Gault corregida por superficie corporal (FG CG corregido) y la fórmula MDRD-4 (FG MDRD-4). Independientemente del método empleado las medianas de la población analizada oscilaron entre 80 y 92 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. En la figura 4 se muestran los diferentes filtrados glomerulares (mediana, p25, p75, valor máximo y valor mínimo). No existen diferencias entre las diferentes formulaciones por lo que para su evaluación en este estudio se utilizará el FG CKD-EPI ya que es la estimación recomendado por las guías KDIGO<sup>116</sup> y la que muestra menor dispersión en sus valores p25 y p75.

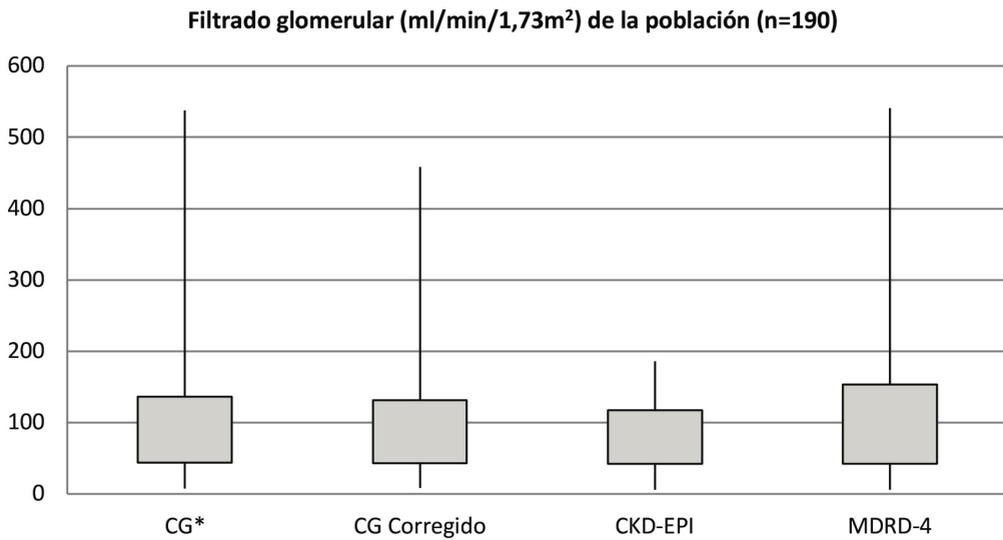


Figura 4. Filtrado glomerular de la población a estudio (n=190). CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; CG: *Cockcroft-Gault*; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*. \*: ml/min.

El perfil hepático se muestra en la tabla 12. La mediana en la población general de los valores de bilirrubina total fue de 0,46 mg/dl, de los enzimas GOT, GPT y GGT fue de 26, 25 y 104 mg/dl respectivamente y de la fosfatasa alcalina de 107 mg/dl.

Tabla 12. Parámetros del perfil hepático de la población

	n=190
<b>Perfil Hepático</b>	
Bil T, mg/dl (n=181)	0,46 [0,30-0,97]
GOT, U/L (n=177)	26,0 [16,0-48,5]
GPT, U/L (n=175)	25,0 [12,0-57,0]
GGT, U/L (n=151)	104,0 [53,0-273,0]
FA, U/L (n=167)	107,0 [69,0-194,0]

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. Bil T: Bilirrubina total; GOT: Transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica; GGT: Gamma-glutamilttransferasa; FA: Fosfatasa alcalina.

La respuesta inflamatoria, los parámetros hematológicos y los parámetros nutricionales se muestran en la tabla 13. La población analizada presentó parámetros elevados de procalcitonina, proteína C reactiva y leucocitos. A nivel nutricional, los pacientes se encontraban con valores de proteínas totales de 5,1 mg/dl y con valores cercanos a la hipoalbuminemia con medianas de albúmina de 2,6 g/dl.

Tabla 13. Parámetros de la respuesta inflamatoria, hematológica y nutricional de la población

	n=190
<b>Respuesta inflamatoria</b>	
PCT, ng/mL (n=84)	1,1 [0,2-5,1]
PCR, mg/dl (n=141)	8,4 [32,0-16,0]
Leucocitos, x103/ $\mu$ L	12,0 [8,4-17,0]
<b>Parámetros hematológicos</b>	
Hemoglobina, g/dl	9,2 [8,4-10,2]
Plaquetas, x103/ $\mu$ L	210 [132-325]
<b>Parámetros nutricionales</b>	
Proteínas totales, mg/dl (n=163)	5,1 [4,6-5,7]
Albumina, mg/dl (n=166)	2,6 [2,2-2,9]

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva.

### 5.1.3. Características de administración de linezolid en la población

Linezolid se administró en todos los pacientes para el tratamiento de infecciones probadas o sospechadas, en especial neumonías adquiridas en el hospital, infecciones abdominales, infecciones de piel y partes blandas y otras infecciones asociadas con shock séptico en pacientes con diferentes comorbilidades. En 78 (41%) casos se confirmó la presencia de la infección con identificación de uno o más CGP. En 23 casos las infecciones se acompañaron de bacteriemia y en 67 casos se disponía de la CMI de linezolid frente a los CGP identificados. La distribución de la confirmación de la infección por CGP se muestra en la figura 5.

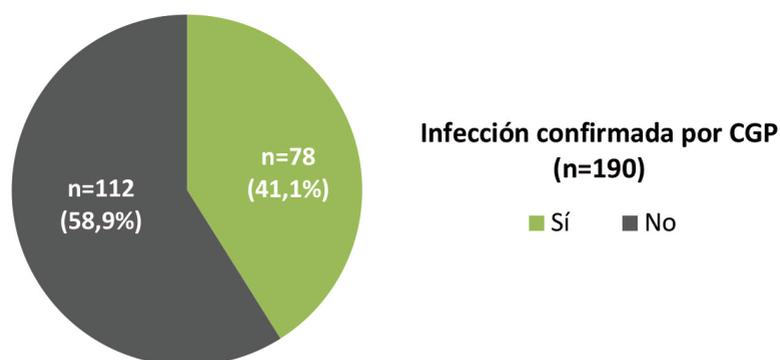


Figura 5. Distribución de la presencia de infección por CGP en la población (n=190)

La mediana de días de tratamiento con linezolid fue de 7 (5-12) días y la dosis administrada en todos los pacientes de 600 mg cada 12 horas correspondía a una dosis diaria de 16,3 (14,4-20,0) mg/Kg. En la mayoría de casos (91,6%) se administró combinado con otros antimicrobianos (Figura 6).

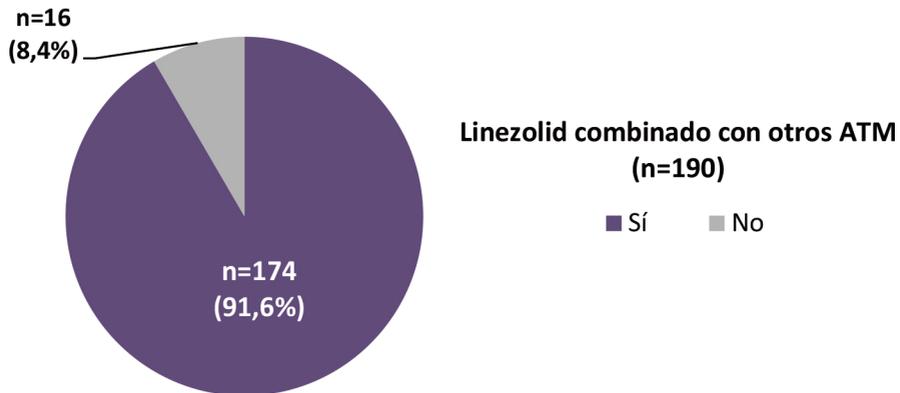


Figura 6. Frecuencia de tratamiento con linezolid en monoterapia o de forma combinada con otros antimicrobianos

En el 53,7% de los casos se combinó con otro antimicrobiano, en el 23,2% con 2 antimicrobianos y en un 14,7% junto 3 o más antimicrobianos. (Figura 7)

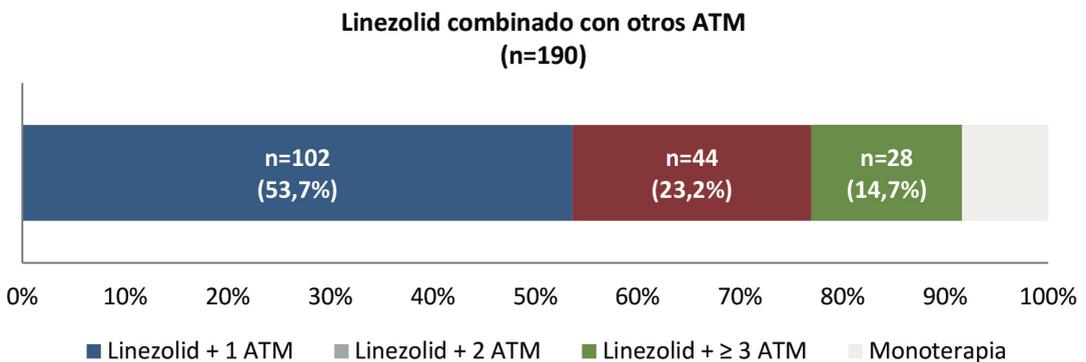


Figura 7. Combinación de linezolid con otros antimicrobianos expresando en número (porcentaje). ATM: Antimicrobiano.

La combinación se realizó con otros antibióticos en el 88,4% de las ocasiones, con antifúngicos en el 18,4%, con antivirales en el 12,6% y con antirretrovirales en el 3,2%. En la figura 8 se muestra la distribución de los diferentes grupos de antimicrobianos utilizados en las combinaciones.

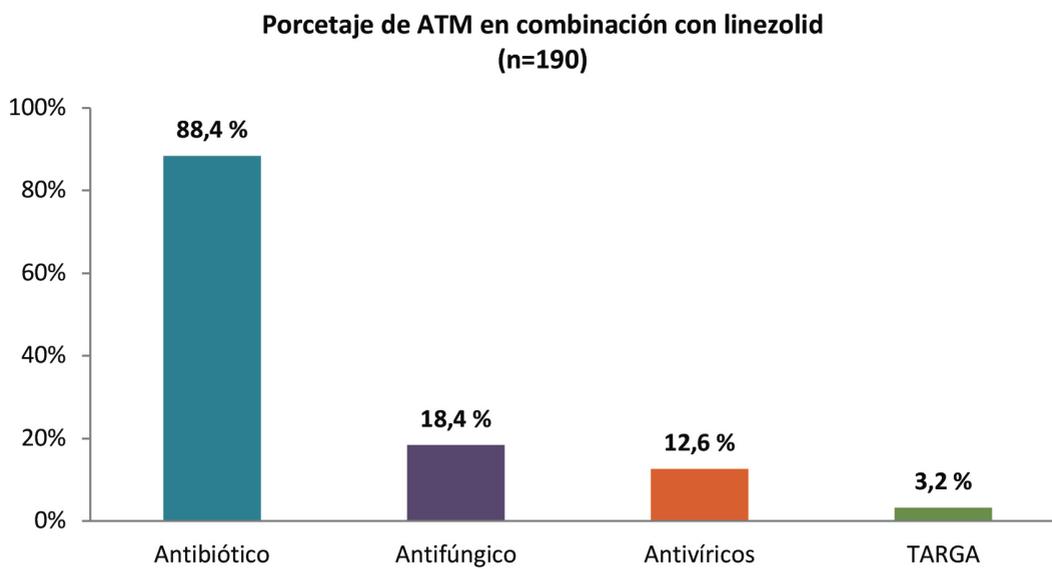


Figura 8. Frecuencia en porcentaje de los diferentes ATM combinados con linezolid (n=190). ATM: Antimicrobiano; TARGA: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad

Los antibióticos betalactámicos se asociaron en 165 (86,8%) ocasiones con linezolid, en especial los carbapenémicos que se administraron en 131 ocasiones (68,9%). El resto de familias de antibióticos se utilizaron en menos ocasiones (figura 9).

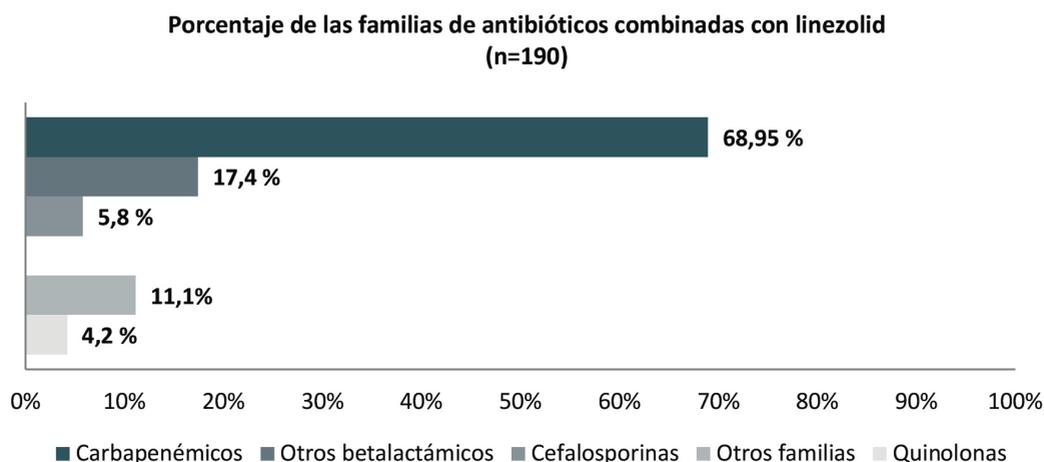


Figura 9. Frecuencia en porcentaje de las diferentes familias de antibióticos combinados con linezolid (n=190)

## 5.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN EN FUNCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID

Los 190 pacientes incluidos en el estudio se clasificaron en función de la  $C_{\min}$  de linezolid, obtenida a partir de la tercera dosis de tratamiento y hasta el quinto día de inicio del tratamiento, en los siguientes subgrupos:

- **Grupo A:** 90 (47,4%) pacientes con niveles plasmáticos infraterapéuticos ( $C_{\min} < 2$  mg/l)
- **Grupo B:** 44 (23,2%) pacientes con niveles plasmáticos en rango terapéutico ( $C_{\min}$  2-8 mg/l)
- **Grupo C:** 56 (29,5%) pacientes con niveles plasmáticos supraterapéuticos ( $C_{\min} > 8$  mg/l)

En la figura 10 se muestra la distribución de la población de acuerdo con la  $C_{\min}$

**Distribución de la población según la  $C_{\min}$   
(n=190)**

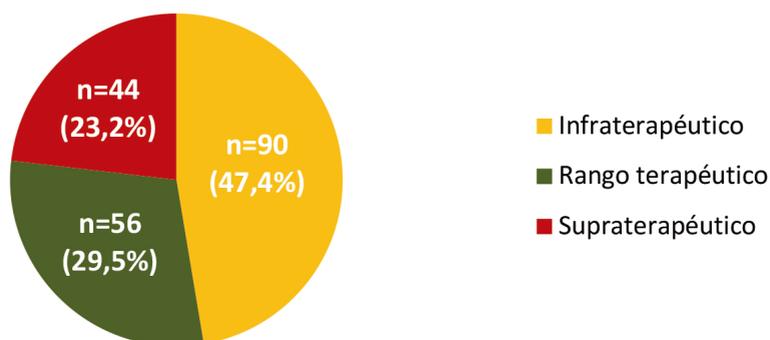


Figura 10. Clasificación de la población distribuida según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

### 5.2.1. Características generales de la población en función de las concentraciones plasmáticas de linezolid

Las características de los pacientes en función de las  $C_{\min}$  plasmáticas de linezolid se muestran en la tabla 14. La edad, el peso, el IMC, el diagnóstico de shock séptico y determinados fármacos fueron diferentes significativamente entre los tres subgrupos analizados.

Los pacientes con  $C_{\min}$  plasmática de linezolid infraterapéuticas fueron más jóvenes que los pacientes de los otros dos subgrupos que presentaban edades similares. Por el contrario, el peso y el IMC fueron más elevados que en resto de subgrupos. El uso concomitante de antagonistas del calcio fue más frecuente en los pacientes  $C_{\min}$  plasmática infraterapéuticas, así como un menor uso de furosemida. Los pacientes con  $C_{\min}$  plasmática supraterapéuticas presentaron con mayor frecuencia shock séptico y recibieron de forma concomitante amiodarona, corticoides y/o albúmina más frecuentemente. No hubo diferencias en el resto de variables. Los hombres han predominado en todos los subgrupos y el APACHE II score al ingreso fue elevado en todos los subgrupos aunque menor en el de pacientes con  $C_{\min}$  plasmática infraterapéuticas. Por el contrario, los pacientes del subgrupo de  $C_{\min}$  plasmática supraterapéuticas fueron predominantemente médicos, precisaron de más drogas vasopresoras durante su estancia en UCI.

Tabla 14. Características de la población distribuidas según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

	Infraterapéutico (n=90)	Rango terapéutico (n=56)	Supraterapéutico (n=44)	p
<b>Demográficos</b>				
Edad, años	62 [51-71]	68 [56-75]	67 [60-74]	0,026
Género, masculino	63 (70,0)	37 (66,1)	28 (63,6)	0,739
Peso, Kg	80,0 [64,5-85,0]	72,0 [61,3-85,0]	65,0 [57,3-80,0]	0,006
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	27,1 [22,6-30,9]	25,8 [21,6-29,7]	24,1 [21,4-27,5]	0,017
APACHE II, puntos	20 [14-24]	22 [15-28]	22 [17-28]	0,189
<b>Patología de Ingreso</b>				
Médica	60 (66,7)	39 (69,6)	37 (84,1)	0,127
Quirúrgica	27 (30,0)	17 (30,4)	7 (15,9)	
Traumática	3 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Shock séptico	15 (16,7)	19 (33,9)	17 (38,6)	0,010
<b>Tratamiento de soporte</b>				
VMI	50 (55,6)	24 (42,9)	26 (59,1)	0,203
Vasopresores	29 (32,2)	19 (33,9)	23 (52,3)	0,065
<b>Tratamiento concomitante</b>				
Amiodarona	12 (13,3)	7 (12,5)	12 (27,3)	0,080
Antagonistas del calcio	18 (20,0)	4 (7,1)	2 (4,5)	0,014
Corticoides	45 (50,0)	20 (35,7)	28 (63,6)	0,021
Furosemida	34 (37,8)	35 (62,5)	26 (59,1)	0,006
Albúmina	6 (6,7)	7 (12,5)	9 (20,5)	0,062

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. Los valores de las variables cualitativas se expresan como número (porcentaje). IMC: Índice de Masa Corporal; APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; VMI: Ventilación mecánica invasiva.

La mayoría de los pacientes presentaron una o más comorbilidades siendo más frecuentes de forma significativa en el subgrupo de pacientes con  $C_{\min}$  plasmática supratrapéutica ( $p=0,040$ ), tal como se muestra en la figura 11.

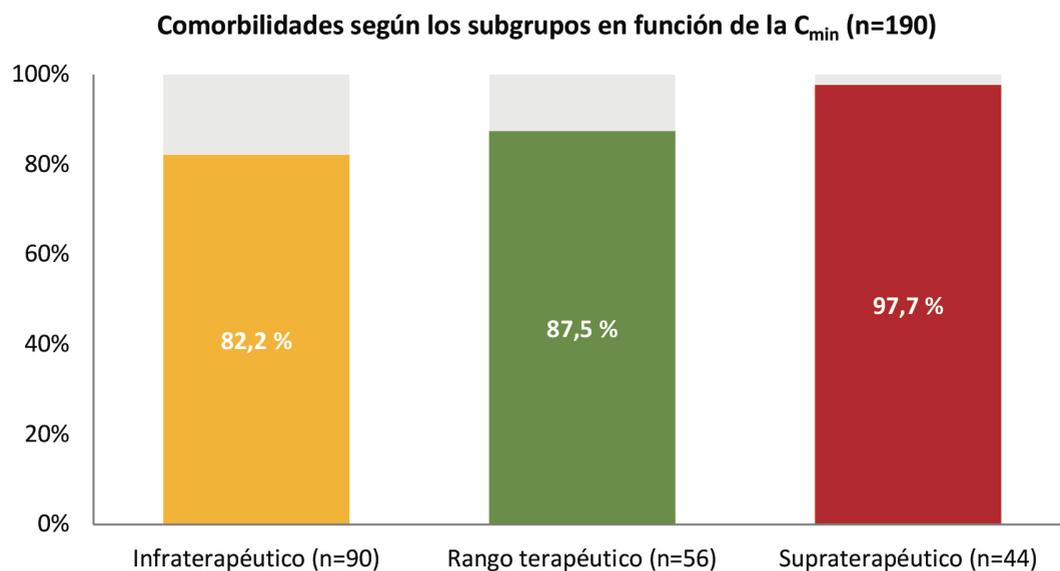


Figura 11. Presencia de comorbilidades distribuida según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

Entre las comorbilidades analizadas se encontraron diferencias significativas en la presencia de hepatopatía crónica y de enfermedad renal crónica ( $p=0,000$ ) entre los tres subgrupos de pacientes. Ambas comorbilidades predominaron en los pacientes con  $C_{\min}$  plasmáticas supratrapéuticas. En el resto de comorbilidades analizadas entre las que se encuentran hipertensión arterial (la más frecuente), *diabetes mellitus*, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trasplante renal, neoplasia activa, inmunodepresión y VIH, no hubo diferencias significativas entre los diferentes subgrupos analizados (Figura 12).

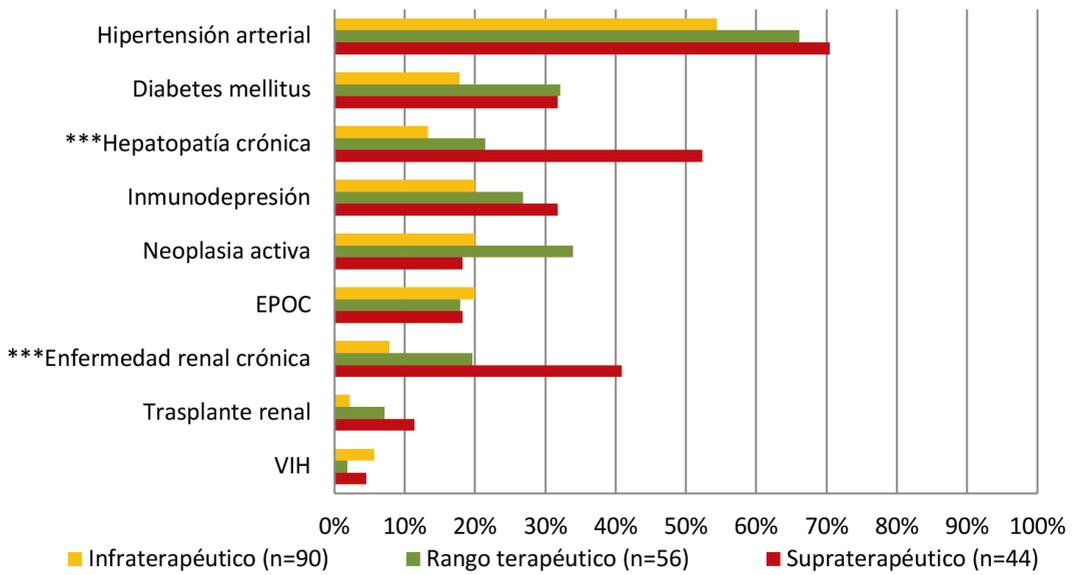


Figura 12. Comorbilidades de la población distribuidas en los subgrupos analizados en función de la  $C_{min}$  plasmática de linezolid (n=190). \*\*\*  $p \leq 0.001$ . EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

En la tabla 15 se muestran los datos de evolución de los pacientes de los tres diferentes subgrupos. No hubo diferencias significativas en la estancia hospitalaria y la estancia en UCI entre ellos. Las estancias fueron elevadas y oscilaron entre 36-42 días en el hospital y 15-19 días en UCI. Por el contrario, hubo diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria y en la de UCI que fue superior en los casos con  $C_{min}$  plasmáticas supraterapéuticas ya que duplicaron a la del resto de pacientes de los otros subgrupos.

Tabla 15. Parámetros de evolución distribuidas según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

	Infraterapéutico (n=90)	Rango terapéutico (n=56)	Supraterapéutico (n=44)	p
<b>Estancia hospitalaria</b>				
Estancia UCI, días	19 [9-32]	16 [7-29]	15 [6-30]	0,580
Estancia hospitalaria, días	42 [26-75]	35 [18-65]	36 [20-76]	0,184
<b>Mortalidad hospitalaria</b>				
Mortalidad UCI	15 (16,7)	11 (19,6)	18 (40,9)	0,006
Mortalidad hospitalaria	24 (26,7)	14 (25,0)	25 (56,8)	0,001

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. Los valores de las variables cualitativas se expresan como número (porcentaje). UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

### 5.2.2. Parámetros analíticos de la población en función de las concentraciones plasmáticas de linezolid

Los parámetros analíticos del mismo día en el que se extrajeron las muestras sanguíneas para la determinación de los niveles plasmáticos de linezolid se incluyeron en la tabla 16 en función de las  $C_{\min}$  plasmáticas obtenidas.

La función renal resultó ser un parámetro significativamente diferente entre los tres subgrupos analizados. Los pacientes con niveles infraterapéuticos se caracterizaron por valores de urea y creatinina inferiores respecto a los pacientes con niveles dentro de rango terapéutico y supraterapéuticos, dando lugar a una mediana de FG CKD-EPI más elevada (107 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Por el contrario los pacientes con concentraciones supraterapéuticas presentaron valores de urea y creatinina más elevados respecto a los pacientes con niveles dentro de rango terapéutico e infraterapéuticos, dando lugar a una mediana de FG CKD-EPI más baja (43,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

En las variables analíticas del perfil hepático se evidenciaron diferencias significativas entre los pacientes de los diferentes grupos aunque las medianas de los valores de todos ellos estuvieron dentro de la normalidad. Los pacientes con concentraciones plasmáticas supraterapéuticas de linezolid presentaron valores de bilirrubina total y de fosfatasa alcalina fueron superiores al resto de grupos mientras que las GGT fueron inferiores.

La respuesta inflamatoria fue similar en todos los grupos, así como los parámetros nutricionales y hemograma, sin existir diferencias significativas entre los distintos grupos con la única excepción de las plaquetas que fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con concentraciones supratrapéuticas.

Tabla 16. Parámetros analíticos de la población distribuidos según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

	Infraterapéutico (n=90)	Rango terapéutico (n=56)	Supratrapéutico (n=44)	p
<b>Perfil Renal</b>				
Urea, mg/dl	44,5 [31,0-63,0]	57,0 [39,0-88,8]	87,5 [46,8-127,0]	0,000
Creatinina, mg/dl	0,69 [0,45-0,97]	0,91 [0,64-1,53]	1,45 [0,83-2,41]	0,000
FG CKD-EPI, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	107,0 [78,0-126,8]	79,6 [44,0-106,1]	43,1 [23,1-103,3]	0,000
<b>Perfil Hepático</b>				
Bil T, mg/dl (n=181)	0,39 [0,22-0,60]	0,44 [0,30-1,07]	0,90 [0,45-2,10]	0,000
GOT, U/L (n=177)	25,0 [17,0-42,0]	27,0 [13,0-58,5]	28,0 [19,5-57,5]	0,422
GPT, U/L (n=175)	27,0 [14,8-54,8]	31,5 [10,5-52,8]	22,0 [10,0-63,5]	0,710
GGT, U/L (n=151)	109,0 [52,0-269,5]	155,0 [57,0-383,5]	78,0 [42,0-147,0]	0,117
FA, U/L (n=167)	94,0 [66,0-147,0]	110,5 [66,3-256,3]	115,5 [84,3-198,8]	0,072
<b>Respuesta inflamatoria</b>				
PCT, ng/mL (n=84)	0,4 [0,1-1,4]	1,9 [0,7-13,4]	3,4 [1,6-40,1]	0,000
PCR, mg/dl (n=141)	7,7 [2,4-14,1]	10,7 [4,3-18,6]	7,4 [4,3-12,5]	0,442
Leucocitos, x10 <sup>3</sup> /μL	11,9 [9,0-16,5]	12,0 [7,9-16,9]	12,0 [8,1-19,4]	0,909
<b>Parámetros hematológicos</b>				
Hemoglobina, g/dl	9,2 [8,3-10,2]	9,0 [8,4-10,1]	9,6 [8,5-10,4]	0,557
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /μL	279 [193-386]	189 [141-293]	117 [67-167]	0,000
<b>Parámetros nutricionales</b>				
Proteínas totales, g/dl (n=163)	5,1 [4,6-5,9]	4,8 [4,5-5,5]	5,0 [4,6-5,6]	0,423
Albúmina, g/dl (n=166)	2,5 [2,1-3,0]	2,4 [2,2-2,8]	2,7 [2,2-3,0]	0,555

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. FG CKD-EPI: Filtrado glomerular estimado mediante la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; GOT: Transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica; GGT: Gamma-glutamilttransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; PCT: procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva

### 5.2.3. Características de la administración de linezolid en la población en función de las concentraciones plasmáticas de linezolid

La confirmación de una o más infecciones por CGP fue menor del 50% en los tres subgrupos analizados, sin diferencias significativas ( $p=0,940$ ) tal como se muestra en la figura 13.

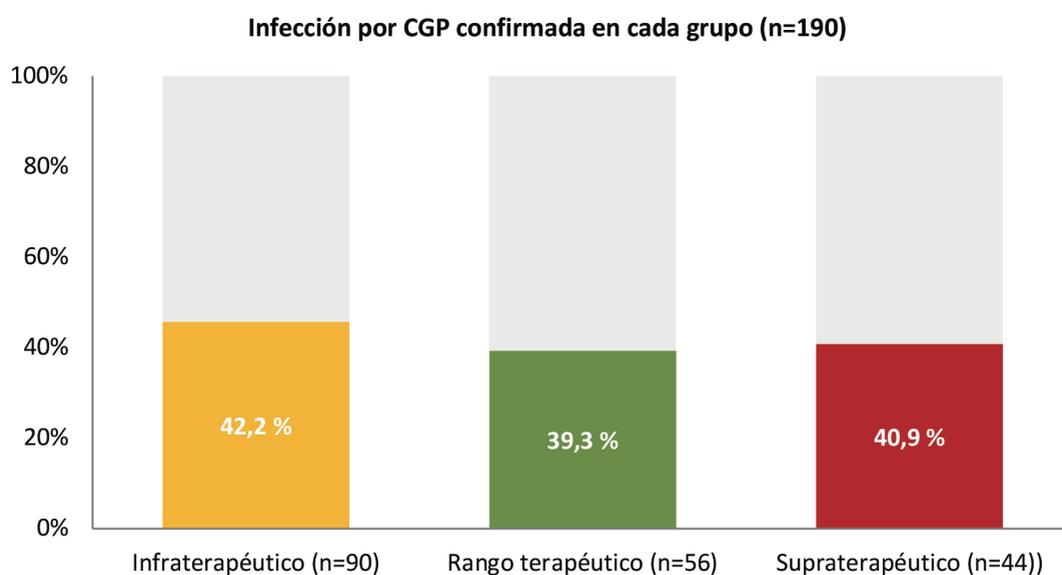


Figura 13. Infección por CGP confirmada distribuidos según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid. CGP: Cocos Gram positivos.

La administración de forma concomitante junto a otros antimicrobianos también fue similar entre los tres grupos establecidos ( $p=0,558$ ) (Figura 14).

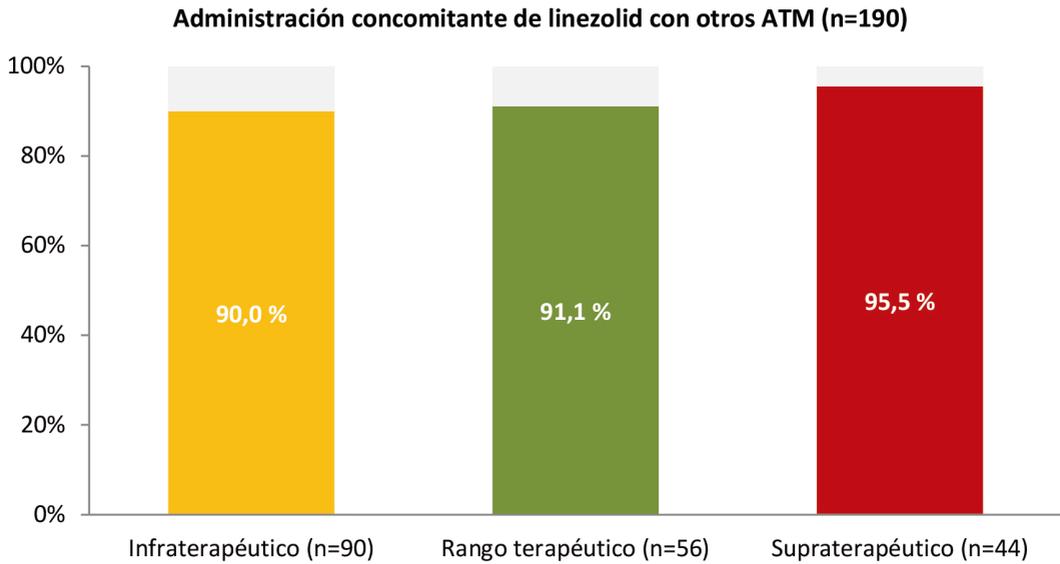


Figura 14. Administración de forma concomitante con otros antimicrobianos distribuidos según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid. ATM: Antimicrobiano.

Las medianas de días de tratamiento con linezolid fueron diferentes entre los pacientes de los tres subgrupos analizados tal y como se muestra en la figura 15. La mediana de días de tratamiento en los pacientes con concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de linezolid fue de 8 días, en los pacientes con concentraciones plasmáticas en rango terapéutico de 7 días y en los pacientes con niveles supraterapéuticos de 5 días ( $p=0,010$ ).

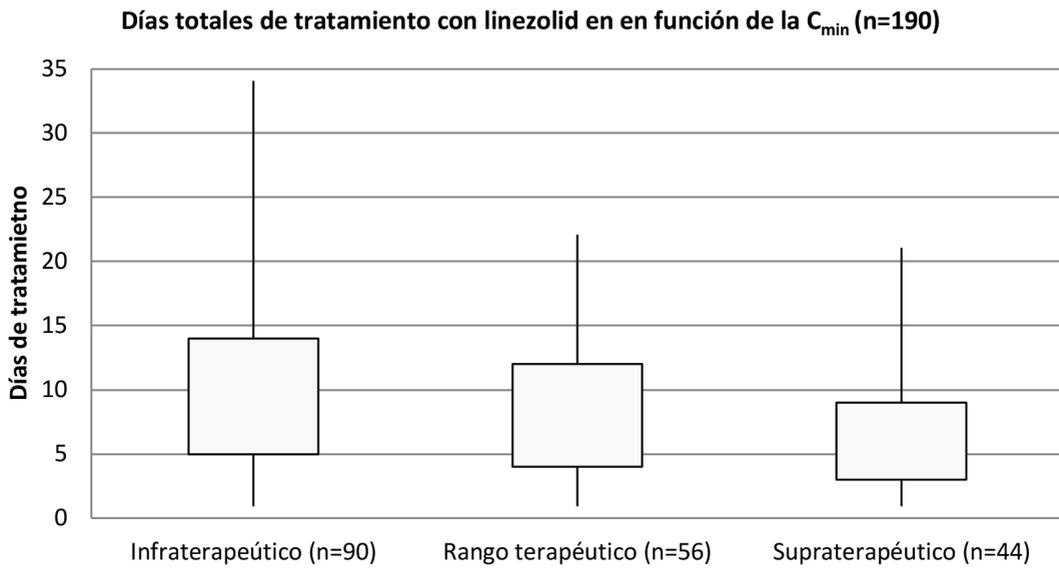


Figura 15. Días totales de tratamiento distribuidos según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

La dosis diaria administrada fue la misma para todos los pacientes (1.200 mg diarios), sin embargo las dosis diarias/Kg fueron diferentes ( $p=0,006$ ) en cada uno de los grupos analizados (Figura 16). Los pacientes con  $C_{\min}$  plasmática infraterapéuticas utilizaron una dosis diaria/peso menor que la del resto de pacientes y por el contrario los pacientes con  $C_{\min}$  plasmática supraterapéuticas fueron los que emplearon la relación dosis diaria /Kg más elevada ( $p=0,006$ ).

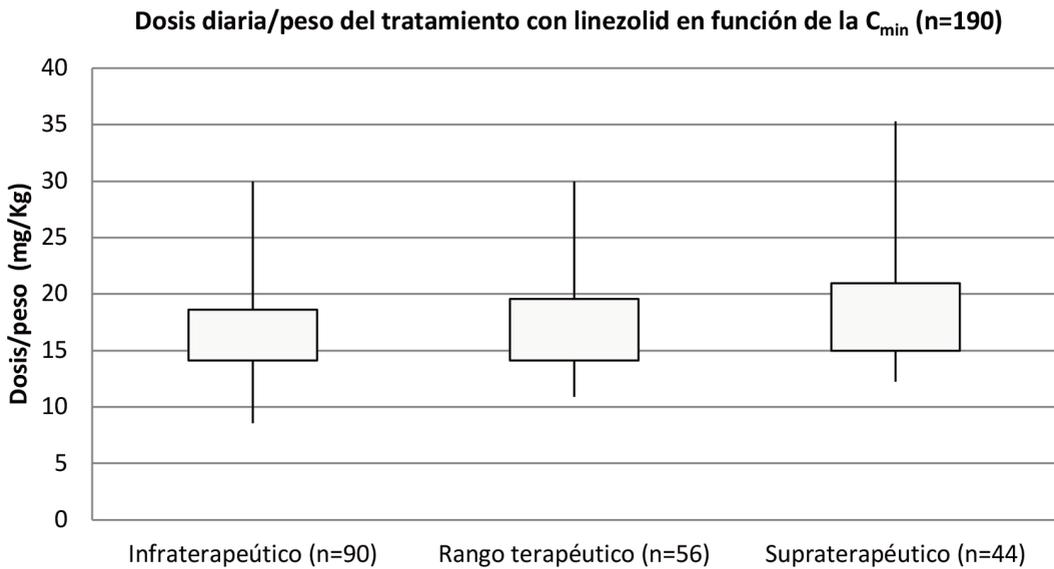


Figura 16. Dosis diaria/peso administrada distribuidos según los grupos establecidos en función de la  $C_{min}$  plasmática de linezolid

### 5.3. FACTORES ASOCIADOS CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID FUERA DE RANGO TERAPÉUTICO

Para determinar los factores de riesgo asociados con concentraciones plasmáticas de linezolid fuera de rango terapéutico en pacientes críticos ingresados en UCI se identificaron las variables con riesgo independiente de concentraciones plasmáticas infraterapéuticas y supraterapéuticas en la población de estudio.

#### 5.3.1. Factores asociados con concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de linezolid

Para identificar los factores de riesgo relacionados con concentraciones infraterapéuticas en pacientes críticos ingresados en UCI se han comparado los pacientes con concentraciones plasmáticas de linezolid infraterapéuticas (90 pacientes) con el resto de pacientes, la cual incluye pacientes con concentraciones dentro de rango terapéuticos o con concentraciones supraterapéuticas (100 pacientes) (Figura 17).

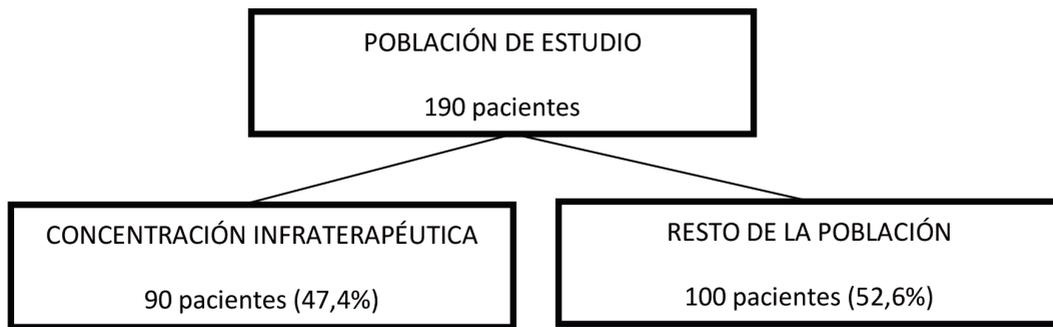


Figura 17. Población a estudio para determinar los factores de riesgo asociados con concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de linezolid

Los datos comparativos de las características generales de los pacientes de cada uno de los subgrupos analizados se incluyen en la tabla 17. En el análisis bivariado se encontraron diferencias significativas entre los grupos comparados en la edad, peso, IMC, algunas comorbilidades como hepatopatía crónica, *diabetes mellitus*, enfermedad renal crónica y trasplante renal y en la administración concomitante de algunos fármacos como los antagonistas del calcio, furosemida o albúmina. Los pacientes con concentraciones infraterapéuticas han tenido menor edad y mayor peso corporal e IMC. La presencia de shock séptico fue inferior en los pacientes con niveles infraterapéuticos. Así mismo, presentaron menor número de comorbilidades en especial hepatopatía crónica, *diabetes mellitus*, enfermedad renal crónica y trasplante renal. En los pacientes con concentraciones plasmáticas infraterapéuticas los antagonistas del calcio se administraron con mayor frecuencia y furosemida y albúmina de forma menos frecuente. No existieron diferencias en cuanto al género, gravedad medida por la escala APACHE II, patología que motivó de ingreso y utilización de drogas vasopresoras o VMI.

Tabla 17. Características de los pacientes con la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid infraterapéuticas frente a aquellos con la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid en rango terapéutico o supraterapéutico.

	Infraterapéuticos (n=90)	Resto de la población (n=100)	p
<b>Demográficos</b>			
Edad, años	62 [51-71]	68 [58-74]	0,007
Género, masculino	63 (70)	65 (65)	0,463
Peso, Kg	80,0 [64,5-85,0]	69,5 [60,0-80,0]	0,007
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	27,1 [22,6-30,9]	24,8 [21,4-28,4]	0,017
APACHE II, puntos	20 [14-24]	22 [16-28]	0,120
<b>Patología de Ingreso</b>			
Médica	60 (66,7)	76 (76,0)	0,103
Quirúrgica	27 (30,0)	24 (24,0)	
Traumática	3 (3,3)	0 (0,0)	
Shock séptico	15 (16,7)	36 (36,0)	0,003
<b>Tratamiento de soporte</b>			
VMI	50 (55,6)	50 (50,0)	0,444
Vasopresores	29 (32,2)	42 (42,0)	0,164
<b>Tratamiento concomitante</b>			
Amiodarona	12 (13,3)	19 (19,0)	0,291
Antagonistas del calcio	18 (20,0)	6 (6,0)	0,004
Corticoides	45 (50,0)	48 (48,0)	0,783
Furosemida	34 (37,8)	61 (61,0)	0,001
Albúmina	6 (6,7)	16 (16,0)	0,045
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial	49 (54,4)	68 (68,0)	0,055
Diabetes mellitus	16 (17,8)	32 (32,0)	0,024
Hepatopatía crónica	12 (13,3)	35 (35,0)	0,001
Inmunodepresión	18 (20,0)	29 (29,0)	0,151
Neoplasia activa	18 (20,0)	27 (27,0)	0,257
EPOC	18 (20,0)	18 (18,0)	0,725
Enfermedad renal crónica	7 (7,8)	29 (29,0)	0,000
Trasplante renal	2 (2,2)	9 (9,0)	0,046
VIH	5 (5,6)	3 (3,0)	0,480
<b>Estancia hospitalaria</b>			
Estancia UCI, días	19 [9-32]	16 [7-29]	0,329
Estancia hospitalaria, días	42 [26-75]	35 [20-66]	0,108

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. Los valores de las variables cualitativas se expresan como número (porcentaje). IMC: Índice de Masa Corporal; APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; VMI: Ventilación mecánica invasiva; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

En la tabla 18 se incluye el análisis bivariado de los parámetros analíticos entre los grupos comparados. Se han encontrado diferencias significativas en todas las variables del perfil renal, en la bilirrubina y en la fosfatasa alcalina del perfil hepático, en la procalcitonina del perfil inflamatorio y en el número de plaquetas. Los pacientes con niveles infraterapéuticos presentaron una mediana de filtrado glomerular mayor que la del resto de la población así como valores inferiores de urea y de creatinina. En las variables hepáticas, se encontraron valores inferiores a la del resto de pacientes aunque todas ellos dentro de rangos de normalidad. La respuesta inflamatoria valorada por la procalcitonina fue menor y por el contrario el número de plaquetas fue superior. Entre los parámetros nutricionales (proteínas totales y albúmina) no existieron diferencias entre grupos.

Tabla 18. Parámetros analíticos de los pacientes con la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid infraterapéuticas frente aquellos con la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid en rango terapéutico o supratrapéutico.

	Infraterapéutico (n=90)	Resto de la población (n=100)	p
<b>Perfil Renal</b>			
Urea, mg/dl	44,5 [31,0-63,0]	71,0 [40,3-108,3]	0,000
Creatinina, mg/dl	0,69 [0,46-0,97]	1,15 [0,68-2,02]	0,000
FG CKD-EPI, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	107,0 [78,0-126,7]	60,6 [25,9-105,1]	0,000
<b>Perfil Hepático</b>			
Bil T, mg/dl (n=181)	0,39 [0,22-0,60]	0,64 [0,32-1,50]	0,000
GOT, U/L (n=177)	25,0 [17,0-42,0]	27,5 [16,0-58,3]	0,382
GPT, U/L (n=175)	27,0 [14,8-54,8]	24,0 [10,0-59,5]	0,571
GGT, U/L (n=151)	109,0 [52,0-269,5]	102,5 [53,8-312,3]	0,887
FA, U/L (n=167)	94,0 [66,0-147,0]	113,0 [73,0-246,3]	0,022
<b>Respuesta inflamatoria</b>			
PCT, ng/mL (n=84)	0,4 [0,1-1,4]	2,5 [0,8-13,0]	0,000
PCR, mg/dl (n=141)	7,7 [2,4-14,1]	8,8 [4,7-16,9]	0,349
Leucocitos, x10 <sup>3</sup> /μL	11,9 [9,0-16,5]	12,0 [8,1-17,2]	0,874
<b>Parámetros hematológicos</b>			
Hemoglobina, g/dl	9,2 [8,3-10,2]	9,2 [8,5-10,2]	0,924
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /μL	279 [193-386]	158 [99-245]	0,000
<b>Parámetros nutricionales</b>			
Proteínas totales, g/dl (n=163)	5,1 [4,6-5,9]	5,0 [4,5-5,6]	0,246
Albúmina, g/dl (n=166)	2,6 [2,1-3,0]	2,6 [2,2-2,9]	0,986

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. FG CKD-EPI: Filtrado glomerular estimado mediante la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; GOT: Transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica; GGT: Gamma-glutamilttransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; PCT: procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva

El análisis de regresión logística, en el que se incluyeron todas las variables que en el análisis bivariado fueron estadística y clínicamente significativas se muestra en la tabla 19. Se han identificado como factores de riesgo independiente asociados a concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de linezolid: el **IMC** (OR 1,099; IC95% 1,034-1,168;  $p=0,003$ ) y el **FG CKD-EPI** (OR 1,014; IC95% 1,005-1,024;  $p=0,003$ ). La **hepatopatía crónica** se ha identificado como factor protector (OR 0,271; IC95% 0,109-0,675,  $p=0,005$ ).

Tabla 19. Análisis de regresión logística para la determinación de factores de riesgo independientes asociados con concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de linezolid

	OR (IC 95%)	p
Edad	0,974 (0,9746-1,004)	0,085
IMC	1,099 (1,034-1,168)	0,003
Diabetes Mellitus	0,734 (0,319-1,686)	0,465
Hepatopatía crónica	0,271 (0,109-0,675)	0,005
Shock séptico	0,562 (0,245-1,290)	0,174
Antagonistas del calcio	1,850 (0,593-5,776)	0,289
Furosemida	0,550 (0,269-1,125)	0,102
Albúmina*	0,936 (0,292-2,999)	0,911
Filtrado Glomerular (CKD-EPI)	1,014 (1,005-1,024)	0,003

Los valores de las variables se expresan como *Odds Ratio* (Intervalo de confianza 95). IMC: Índice de masa corporal; FG CKD-EPI: Filtrado glomerular estimado mediante la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology*. \*Tratamiento concomitante.

En la figura 18 se muestra la curva ROC correspondiente al modelo de regresión logística escogido para la identificación de los factores de riesgo asociados de forma independiente con niveles plasmáticos de linezolid infraterapéuticos ( $p=0,000$ ). Este modelo presentó un AUC (IC 95%): 0,809 (0,747-0,871).

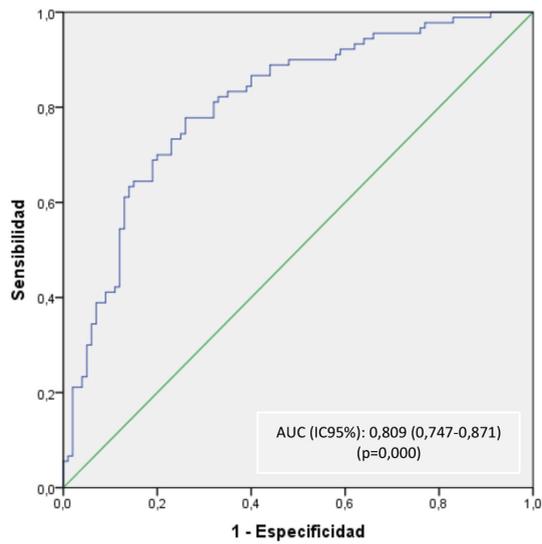


Figura 18. Curva ROC del modelo multivariado utilizado para identificar factores de riesgo asociados con concentraciones plasmáticas de linezolid infraterapéuticos

Para estimar los puntos de corte de las diferentes variables cuantitativas que resultaron significativas en el análisis de regresión logística, IMC y filtrado glomerular CKD-EPI, se realizó una curva ROC para cada una de las variables.

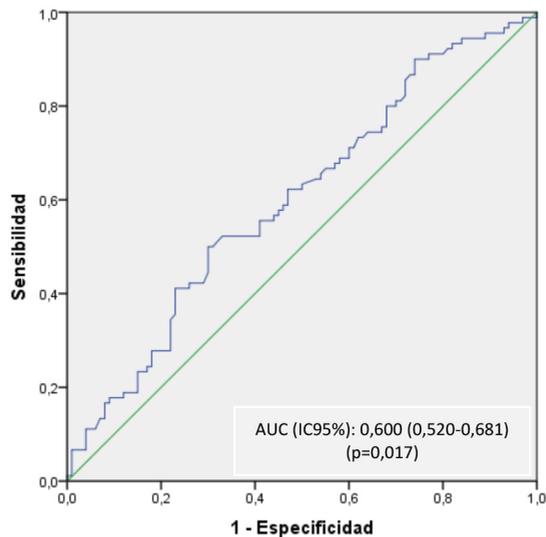


Figura 19. Curva ROC para el IMC en pacientes con niveles infraterapéuticos.

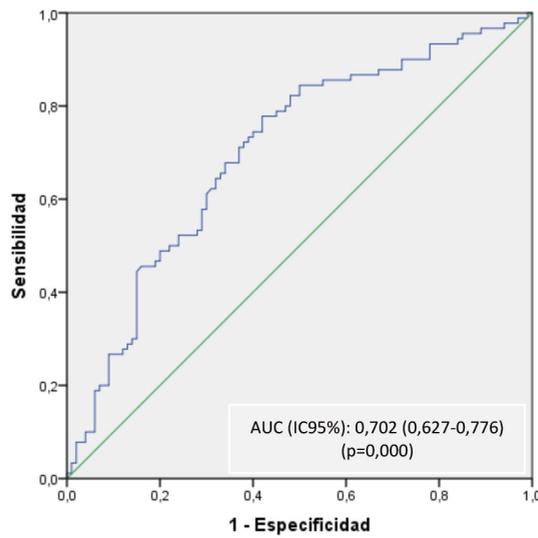


Figura 20. Curva ROC para el filtrado glomerular CKD-EPI en pacientes con niveles infraterapéuticos.

La curva ROC para la variable IMC presentó un AUC (IC 95%): 0,600 (0,520-0,681); ( $p=0,017$ ), tal y como se muestra en la figura 19. El punto de corte para el IMC se estableció en 27,2 Kg/m<sup>2</sup>. La detección de niveles plasmáticos de linezolid infraterapéuticos con valores de IMC superiores a este punto de corte, presentó una especificidad del 70% y una sensibilidad del 50%, con un valor predictivo positivo (VPP) de la prueba del 60% y el valor predictivo negativo (VPN) del 60,9%. El coeficiente de correlación (Rho Spearman) entre  $C_{\min}$  plasmática y los valores de IMC fue de -0,197 ( $p=0,006$ ).

La curva ROC para la variable filtrado glomerular CKD-EPI presentó un AUC (IC 95%): 0,702 (0,627-0,776) ( $p=0,000$ ), tal y como se muestra en la figura 20. Se estableció el punto de corte en 97,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La detección de niveles plasmáticos de linezolid infraterapéuticos con valores de filtrado glomerular CKD-EPI superiores a este punto de corte, presentó una especificidad del 70% y una sensibilidad del 60%, con un VPP del 64,3% y un VPN del 66%. El coeficiente de correlación (Rho Spearman) entre  $C_{\min}$  y los valores de FG CKD-EPI fue de -0,440 ( $p=0,000$ ).

La aplicación conjunta de ambos puntos de corte (IMC superior a 27,2 Kg/m<sup>2</sup> y filtrado glomerular CKD-EPI mayor de 97,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) alcanzó especificidad de 96% y una sensibilidad del 22%, con un VPP del 83,3% y un VPN del 57,8%.

### 5.3.2. Factores asociados con concentraciones plasmáticas supraterapéuticas de linezolid

Para identificar los factores de riesgo relacionados con concentraciones supraterapéuticas de linezolid en pacientes críticos ingresados en UCI se han comparado los pacientes con concentraciones plasmáticas supraterapéuticas (44 pacientes) con el resto de la población, la cual incluye pacientes con concentraciones dentro de rango terapéuticos o con concentraciones infraterapéuticas (146 pacientes) (Figura 21).

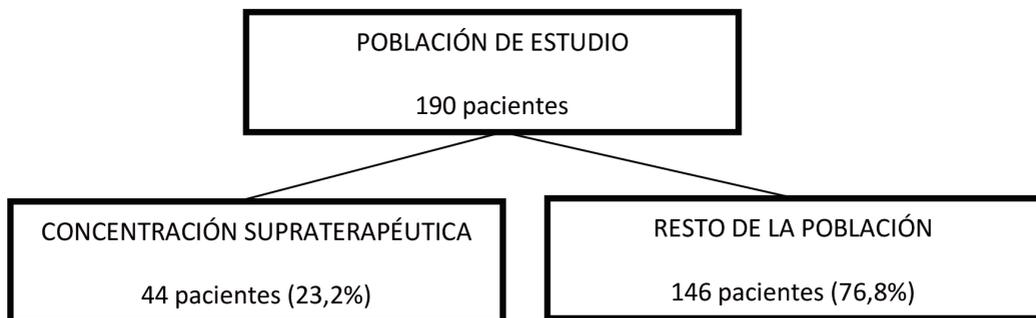


Figura 21. Población a estudio para determinar los factores de riesgo asociados con concentraciones plasmáticas supraterapéuticas de linezolid.

Los datos comparativos de las características generales de los pacientes de cada uno de los subgrupos comparados se incluyen en la tabla 20. En el análisis bivariado se encontraron diferencias significativas entre los grupos comparados en las variables peso, IMC y en el uso de drogas vasopresoras, en la presencia de algunas comorbilidades como hepatopatía crónica y enfermedad renal crónica y en la administración concomitante de algunos fármacos como la amiodarona, corticoides o albúmina. Los pacientes con concentraciones supraterapéuticas han tenido menor peso corporal e IMC y han precisado de mayor uso de drogas vasopresoras. La presencia de shock séptico también fue mayor en este grupo de pacientes. En los pacientes con concentraciones plasmáticas supraterapéuticas amiodarona, corticoides y albúmina han sido fármacos administrados más frecuentemente de forma concomitante. Así mismo presentaron mayor número de comorbilidades en especial hepatopatía crónica y enfermedad renal crónica. No existieron diferencias en cuanto al género, gravedad medida por la escala APACHE II, patología motivo de ingreso y utilización de ventilación mecánica.

Tabla 20. Características de los pacientes con la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid supratrapéuticas frente a aquellos con la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid en rango terapéutico o infraterapéutico.

	Supratrapéutico (n=44)	Resto de la población (n=146)	p
<b>Demográficos</b>			
Edad, años	67 [60-74]	65 [53-74]	0,246
Género, masculino	28 (63,6)	100 (68,5)	0,547
Peso, Kg	65 [57,3-80,0]	75,5 [63,0-85,0]	0,004
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	24,1 [21,4-27,5]	26,4 [22,6-30,6]	0,010
APACHE II, puntos	22 [17-28]	20 [15-25]	0,105
<b>Patología de Ingreso</b>			
Médica	37 (84,1)	99 (67,8)	0,095
Quirúrgica	7 (15,9)	44 (30,1)	
Traumática	0(0,0)	3 (2,1)	
Shock séptico	17 (38,6)	34 (23,3)	0,044
<b>Tratamiento de soporte</b>			
VMI	26 (59,1)	74 (50,7)	0,328
Vasopresores	23 (52,3)	48 (32,9)	0,020
<b>Tratamiento concomitante</b>			
Amiodarona	12 (27,3)	19 (13,0)	0,025
Antagonistas del calcio	2 (4,5)	22 (15,1)	0,065
Corticoides	28 (63,6)	65 (44,5)	0,026
Furosemida	26 (59,1)	69 (47,3)	0,169
Albúmina	9 (20,5)	13 (8,9)	0,036
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial	31 (70,5)	86 (58,9)	0,167
Diabetes mellitus	14 (31,8)	34 (23,3)	0,254
Hepatopatía crónica	23 (52,3)	24 (16,4)	0,000
Inmunodepresión	14 (31,8)	33 (22,6)	0,214
Neoplasia activa	8 (18,2)	37 (25,3)	0,327
EPOC	8 (18,2)	28 (19,2)	0,882
Enfermedad renal crónica	18 (40,9)	18 (12,3)	0,000
Trasplante renal	5 (11,4)	6 (4,1)	0,131
VIH	2 (4,5)	6 (4,1)	1,000
<b>Estancia hospitalaria</b>			
Estancia UCI, días	15 [6-30]	17 [7-29]	0,845
Estancia hospitalaria, días	36 [20-76]	41 [22-67]	0,944

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. Los valores de las variables cualitativas se expresan como número (porcentaje). IMC: Índice de Masa Corporal; APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; VMI: Ventilación mecánica invasiva; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

En el análisis bivariado de los parámetros analíticos entre los grupos comparados se han encontrado diferencias significativas en todas las variables del perfil renal, en la bilirrubina total del perfil hepático, en la procalcitonina del perfil inflamatorio y en el número de plaquetas. Los pacientes con niveles supraterapéuticos presentaron una mediana de filtrado glomerular menor que la del resto de la población así como valores superiores y dentro de rango de patológicos de urea y de creatinina. En las variables hepáticas, se encontraron valores superiores a la del resto de pacientes aunque todos ellos dentro de rangos de normalidad. La respuesta inflamatoria valorada por la procalcitonina fue mayor en los pacientes con concentraciones supraterapéuticas de linezolid (aunque en ambos grupos por encima de valores normales) y por el contrario el número de plaquetas fue inferior, con valores patológicos. Entre los parámetros nutricionales (proteínas totales y albúmina) no existieron diferencias entre grupos. La estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos. (Tabla 21)

Tabla 21. Parámetros analíticos de los pacientes con la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid supraterapéuticas frente aquellos con la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid en rango terapéutico o infraterapéutico.

	Supraterapéutico (n=44)	Resto de la población (n=146)	p
<b>Perfil Renal</b>			
Urea, mg/dl	87,5 [46,8-127,0]	47,5 [33,0-76,3]	0,001
Creatinina, mg/dl	1,45 [0,83-2,41]	0,75 [0,52-1,15]	0,000
FG CKD-EPI, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	43,1 [23,1-103,3]	97,3 [61,1-120,5]	0,000
<b>Perfil Hepático</b>			
Bil T, mg/dl (n=181)	0,90 [0,45-2,10]	0,40 [0,26-0,73]	0,000
GOT, U/L (n=177)	28,0 [19,5-57,5]	25,5 [16,0-47,0]	0,197
GPT, U/L (n=175)	22,0 [10,0-63,5]	28,0 [13,0-53,3]	0,418
GGT, U/L (n=151)	78,0 [42,0-147,0]	117,0 [54,0-313,3]	0,066
FA, U/L (n=167)	115,5 [84,3-198,8]	98,0 [66,5-197,0]	0,207
<b>Respuesta inflamatoria</b>			
PCT, ng/mL (n=84)	3,4 [1,6-40,1]	0,8 [0,2-3,1]	0,007
PCR, mg/dl (n=141)	7,4 [4,3-12,5]	8,4 [3,2-17,6]	0,786
Leucocitos, x10 <sup>3</sup> /μL	12,0 [8,1-19,4]	12,0 [8,5-16,9]	0,790
<b>Parámetros hematológicos</b>			
Hemoglobina, g/dl	9,6 [8,5-10,4]	9,2 [8,3-10,1]	0,332
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /μL	117 [67-167]	242 [160-348]	0,000
<b>Parámetros nutricionales</b>			
Proteínas totales, g/dl (n=163)	5,0 [4,6-5,6]	5,1 [4,5-5,7]	0,909
Albúmina, g/dl (n=166)	2,7 [2,2-3,0]	2,5 [2,2-2,9]	0,371

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. FG CKD-EPI: Filtrado glomerular estimado mediante la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology*; GOT: Transaminasa glutámico oxalacética; GPT: Transaminasa glutámico pirúvica; GGT: Gamma-glutamilttransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; PCT: procalcitonina; PCR: Proteína C reactiva

El análisis de regresión logística, en el que se incluyeron todas las variables que en el análisis bivariado resultaron estadística y clínicamente significativas, se muestra en la tabla 22. Se han identificado como factores de riesgo independiente asociados a concentraciones plasmáticas supratrapéuticas de linezolid: el **IMC** (OR 0,873; IC95% 0,801-0,952; p=0,002), el **filtrado glomerular CKD-EPI** (OR 0,976; IC95% 0,966-0,978; p=0,000) y la **hepatopatía crónica** (OR 6,046; IC95% 2,357-15,504; p=0,000).

Tabla 22. Análisis de regresión logística para la determinación de factores de riesgo independientes asociados con concentraciones plasmáticas supratrapéuticas de linezolid

	OR (IC 95%)	p
IMC	0,873 (0,801-0,952)	0,002
Noradrenalina	1,547 (0,588-4,073)	0,377
Hepatopatía crónica	6,046 (2,357-15,504)	0,000
Shock séptico	0,907 (0,336-2,445)	0,847
Amiodarona	2,470 (0,846-7,210)	0,098
Corticoides	2,255 (0,938-5,421)	0,069
Albúmina*	1,057 (0,315-3,549)	0,929
Filtrado Glomerular (CKD-EPI)	0,976 (0,966-0,978)	0,000

Los valores de las variables se expresan como *Odds Ratio* (Intervalo de confianza 95). IMC: Índice de masa corporal; FG CKD-EPI: Filtrado glomerular estimado mediante la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology*. \*Tratamiento concomitante.

En la figura 22 se muestra la curva ROC correspondiente al modelo de regresión logística escogido para la identificación de los factores de riesgo asociados de forma independiente con niveles plasmáticos de linezolid supratrapéuticos (p=0,000). Este modelo presentó un AUC (IC 95%): 0,834 (0,782-0,975).

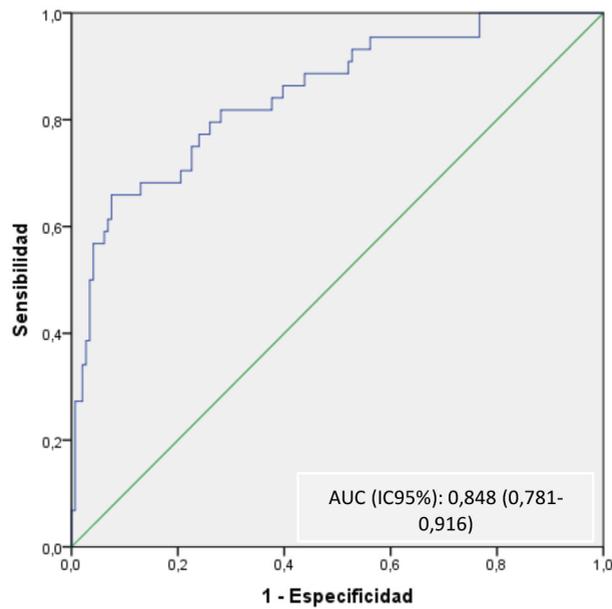


Figura 22. Curva ROC del modelo multivariado utilizado para identificar factores de riesgo asociados con concentraciones plasmáticas de linezolid supraterapéuticos

Para estimar los puntos de corte de las diferentes variables cuantitativas que resultaron significativas en el análisis de regresión logística, IMC y filtrado glomerular CKD-EPI, se realizó una curva ROC para cada una de dichas variables.

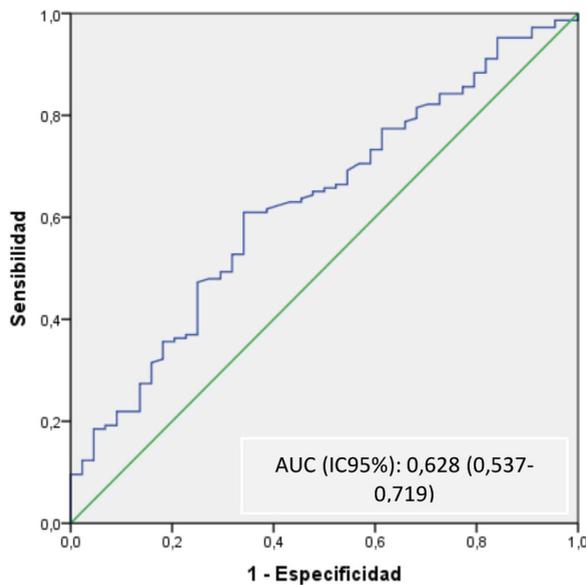


Figura 23. Curva ROC para el IMC en pacientes con niveles supraterapéuticos.

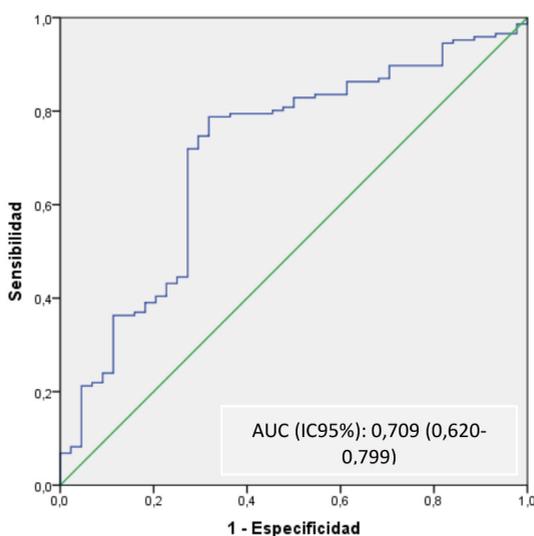


Figura 24. Curva ROC para el filtrado glomerular CKD-EPI en pacientes con niveles supratrapéuticos.

La curva ROC para la variable IMC presentó un AUC (IC 95%): 0,628 (0,537-0,719);  $p=0,010$ , tal y como se muestra en la figura 23. El punto de corte para el IMC se estableció en 24,9 Kg/m<sup>2</sup>. La detección de niveles plasmáticos de linezolid supratrapéuticos con valores de IMC inferiores a este punto de corte, presentó una especificidad del 65,9% y una sensibilidad del 61%, con un VPP de la prueba del 33,7% y un VPN del 85,6%.

La curva ROC para la variable filtrado glomerular CKD-EPI presentó un AUC (IC 95%): 0,709 (0,620-0,799);  $p=0,000$ , tal y como se muestra en la figura 20. Se estableció el punto de corte en 57,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La detección de niveles plasmáticos de linezolid supratrapéuticos con valores de filtrado glomerular CKD-EPI inferiores a este punto de corte, presentó una especificidad del 68,2% y una sensibilidad del 78,8%, con un VPP del 49,2% y un VPN del 89,1%.

La aplicación conjunta de ambos puntos de corte (IMC superior a 24,9 Kg/m<sup>2</sup> y filtrado glomerular CKD-EPI mayor 57,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) alcanzó una especificidad del 94,5% y una sensibilidad del 43,2%, con un VPP del 70,4% y un VPN del 84,7%. La suma de los tres factores de riesgo (IMC inferior a 24,9 Kg/m<sup>2</sup>, filtrado glomerular CKD-EPI menor de 57,2ml/min/1,73m<sup>2</sup> y hepatopatía crónica) logró una especificidad del 99,3% y sensibilidad del 20,5 %, con un VPP del 90% y un VPN 80,6%.

## 5.4. SUBANÁLISIS DEL PERFIL DE FUNCIÓN RENAL DE LA POBLACIÓN

La función renal ha resultado un factor importante en la detección de concentraciones plasmáticas de linezolid fuera de rango terapéutico. El FG estimado mediante la fórmula CKD-EPI ha resultado un factor independiente para la presencia tanto de niveles infraterapéuticos como supraterapéuticos. La variable escogida para la valoración del perfil renal de la población fue el FG estimado mediante la fórmula CKD-EPI, sin embargo, se trata de una variable común tanto la enfermedad renal crónica como el fracaso renal agudo.

La presencia de enfermedad renal crónica y el fracaso renal agudo fue diferente en cada uno de los subgrupos analizados. Un 15,6 % de los pacientes con niveles infraterapéuticos presentaron algún tipo de alteración de la función renal el día de la extracción, siendo la mitad de ellos fracaso renal agudo (7,8%) y la otra mitad pacientes con enfermedad renal crónica (7,8%). En cambio, en los pacientes con concentraciones plasmáticas de linezolid con niveles supraterapéuticos, el porcentaje de casos con algún tipo de alteración de la función renal aumentó hasta un 65,9 %, de los que el 40,9% se asociaron con enfermedad renal crónica y el 25,0% con fracaso renal agudo (Figura 25). Estas diferencias entre grupos resultaron estadísticamente significativas ( $p=0,000$ )

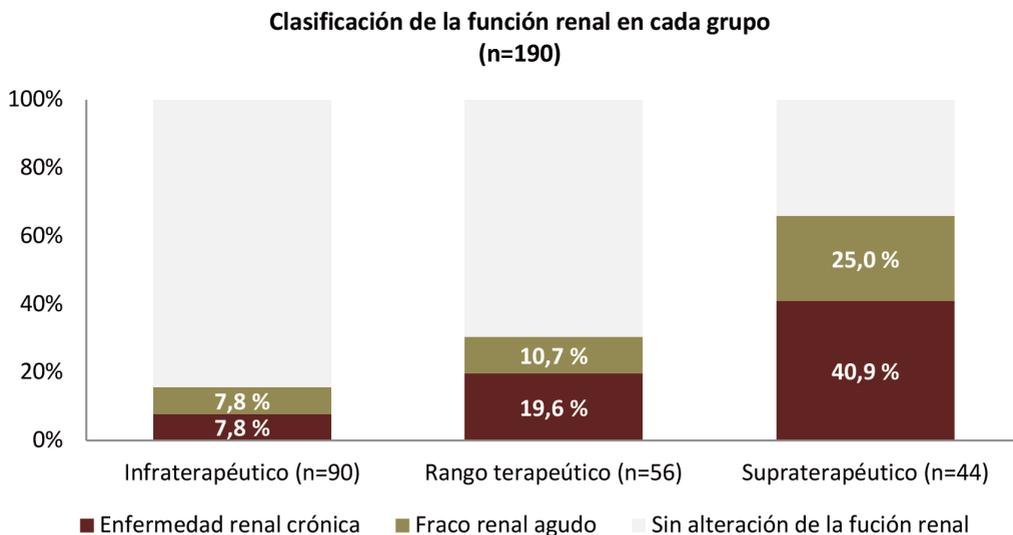


Figura 25. Alteración de la función renal distribuida según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

## 5.5. SUBANÁLISIS DEL PERFIL HEPÁTICO DE LA POBLACIÓN

El antecedente de hepatopatía crónica resultó ser un factor independiente en la detección de niveles plasmáticos fuera de rango terapéutico. Los pacientes con hepatopatía crónica se diferenciaron como cirrosis hepática u otra evolución de hepatopatía crónica. En la figura 26 se incluye su distribución para cada uno de los grupos, clasificados en función de las concentraciones plasmáticas de linezolid.

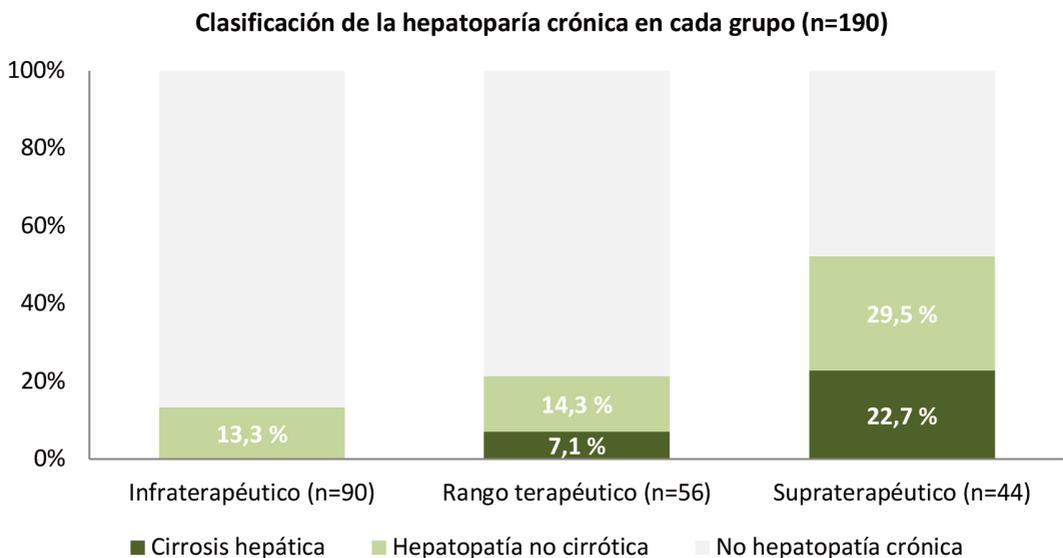


Figura 26. Clasificación de la hepatopatía crónica distribuida según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

El 13,3% de los pacientes con concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de linezolid presentaron hepatopatía crónica, sin identificar en ningún caso criterios de cirrosis. En los pacientes con niveles en rango terapéutico, la presencia de hepatopatía crónica fue del 21,4%, de los que el 7,1% se atribuyó a cirrosis. La presencia de hepatopatía fue del 52,2% en los pacientes con niveles supraterapéuticos de la que, un 22,7% se atribuyó a cirrosis. No hubo diferencias significativas en la presencia de hepatopatía no cirrótica ( $p=0,051$ ), pero sí en el caso de cirrosis hepática ( $p=0,000$ ). Entre los pacientes con hepatopatía crónica se ha diferenciado la etiología de la misma, tal y como se muestra en la figura 27. No existieron diferencias significativas en la etiología entre los tres grupos.

Etiología de la hepatopatía crónica (n=47)

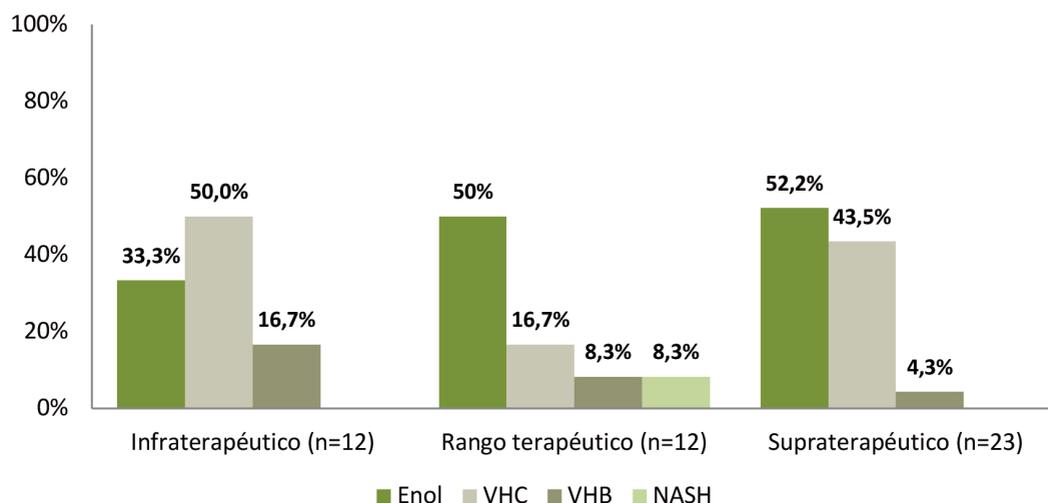


Figura 27. Etiología de la hepatopatía crónica distribuida según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid. VHC: Virus de la hepatitis C; VHB: Virus de la hepatitis B; NASH: Esteatohepatitis no alcohólica.

En análisis previos se identificó la hepatopatía crónica como factor de riesgo independiente para la presencia de concentraciones plasmáticas de linezolid elevadas. En la siguiente tabla 23 se muestra la presencia específica de cirrosis hepática en los pacientes con niveles supraterapéuticos con respecto al resto de la población.

Tabla 23. Distribución de la clasificación de la hepatopatía crónica de los pacientes con la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid supraterapéuticas frente aquellos con la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid en rango terapéutico o infraterapéutico.

	Supraterapéuticos (n=44)	Resto de la población (n=146)	p
<b>Hepatopatía crónica</b>			
Hepatopatía no cirrótica	13 (29,5)	20 (13,7)	0,015
Cirrosis hepática	10 (22,7)	4 (2,7)	0,000

Los valores de las variables cualitativas se expresan como número (porcentaje).

Con estos datos se realizó nuevamente el análisis de regresión logística para detectar los factores de riesgo independientes asociados a niveles supraterapéuticos, confirmando que, aunque cualquier estado de evolución de una hepatopatía crónica es

un factor de riesgo independiente para la presencia de niveles supratrapéuticos, la presencia de cirrosis hepática (OR 18,571; IC95% 3,655-94,364; p=0,000) eleva de forma muy importante el riesgo de presentar niveles supratrapéuticos de linezolid (Tabla 24).

Tabla 24. Análisis de regresión logística para la determinación de factores de riesgo independientes asociados con concentraciones plasmáticas supratrapéuticos con la clasificación de hepatopatía crónica.

	OR (IC 95%)	p
IMC	0,871 (0,798-0,950)	0,002
Noradrenalina	1,845 (0,683-4,984)	0,227
Hepatopatía no cirrótica	4,020 (1,417-11,404)	0,009
Cirrosis hepática	18,571 (3,655-94,364)	0,000
Shock séptico	0,806 (0,290-2,236)	0,679
Amiodarona	2,422 (0,827-7,089)	0,107
Corticoides	2,445 (0,994-6,017)	0,052
Albúmina*	0,686 (,0173-2,719)	0,592
Filtrado Glomerular (CKD-EPI)	0,977 (0,967-0,987)	0,000

Los valores de las variables se expresan como *Odds Ratio* (Intervalo de confianza 95). IMC: Índice de masa corporal; FG CKD-EPI: Filtrado glomerular estimado mediante la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology*. \*Tratamiento concomitante.

## 5.6. SUBANÁLISIS DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LA POBLACIÓN

El IMC resultó ser un factor independiente en la detección de niveles plasmáticos fuera de rango terapéutico. Los pacientes con obesidad o sobrepeso representaron el 61,1% de los pacientes con niveles infraterapéuticos. En cambio, en los pacientes con concentraciones supratrapéuticas, la presencia de bajo peso o normopeso alcanzó el 65,9% de la muestra (Figura 28).

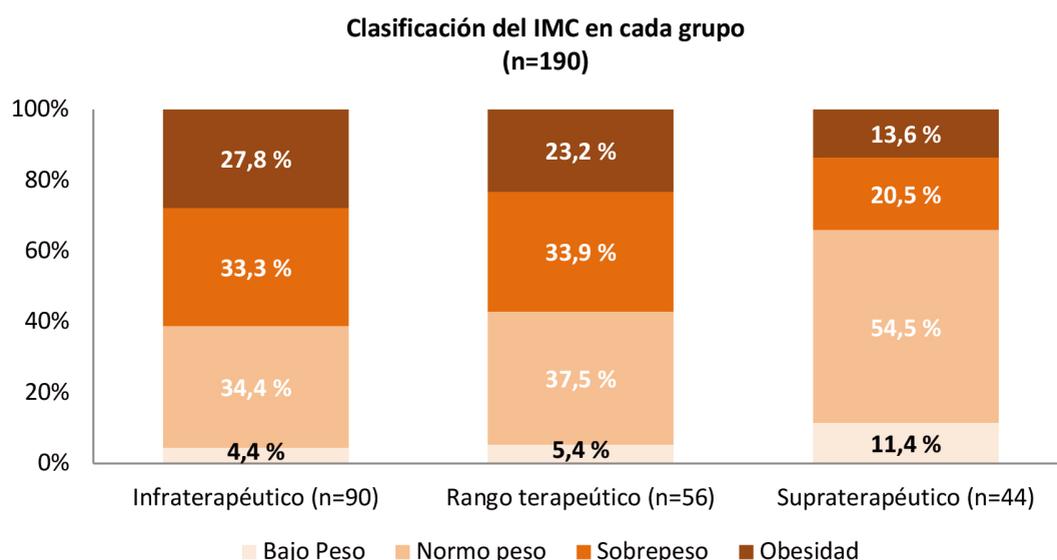


Figura 28. Clasificación del IMC distribuido según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

## 5.7. TOXICIDAD ASOCIADA CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID FUERA DE RANGO TERAPÉUTICO

Para analizar la toxicidad hematológica inducida por linezolid se excluyeron los pacientes que presentaron anemia o plaquetopenia justificada por otra causa. En el análisis se incluyeron los casos que cumplieron criterios de toxicidad a pesar de haber recibido transfusiones, excluyendo el resto de pacientes transfundidos. La toxicidad hematológica se clasificó en toxicidad de la serie plaquetar o toxicidad de la serie roja y se evaluaron de forma independiente.

### 5.7.1. Toxicidad en la serie plaquetar

En la figura 29 se muestra la distribución de la población incluida para analizar la toxicidad en las plaquetas. Se excluyeron 8 pacientes por hemorragia activa y/o pancitopenia relacionadas con otras causas conocidas al ingreso y 8 pacientes a los que se administraron concentrados de plaquetas sin presentar criterios de toxicidad. Finalmente, la población a estudio fue de 174 pacientes, de los que 44 (25,3%) presentaron un descenso del número de plaquetas  $\geq 25\%$ . La distribución de estos pacientes en los diferentes grupos establecidos se muestra en la figura 29.

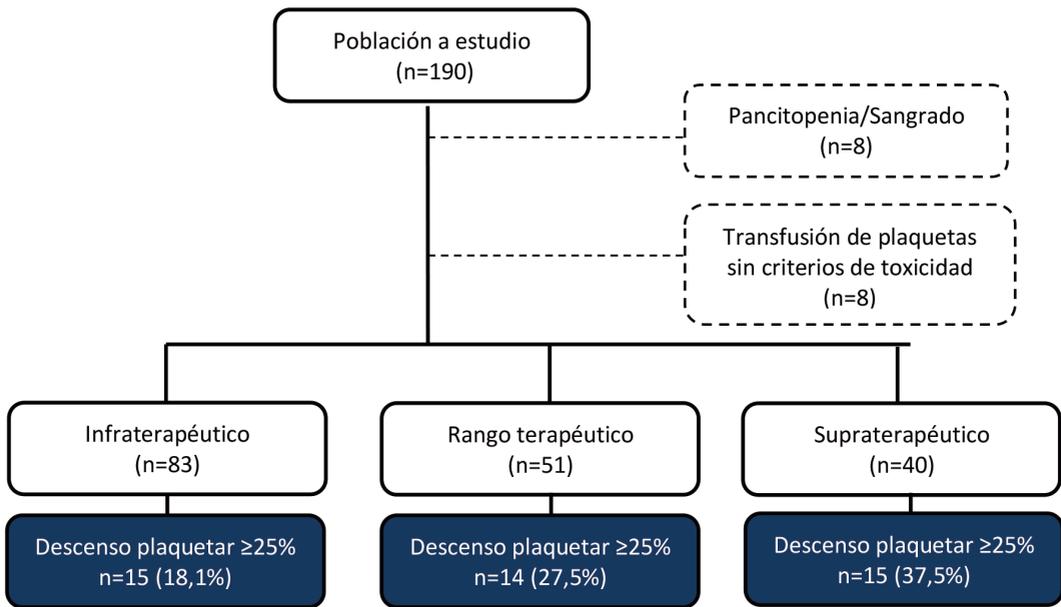


Figura 29. Distribución de los pacientes con descenso del número de plaquetas  $\geq 25\%$  según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

El porcentaje de descenso plaquetar  $\geq 25\%$  fue mayor en los pacientes con concentraciones plasmáticas supraterapéuticas de linezolid ( $p=0,062$ ).

En la tabla 25, se muestra el porcentaje de descenso plaquetar entre el día de inicio de linezolid y el día de la extracción de las muestras plasmáticas entre los diferentes subgrupos. Se evidenció que en los pacientes con concentraciones plasmáticas supraterapéuticas el porcentaje de descenso fue más elevado que en el resto de grupos ( $p=0,028$ ).

Tabla 25. Porcentaje de descenso del número de plaquetas distribuido según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

	Infraterapéutico (n=15)	Rango terapéutico (n=14)	Supraterapéutico (n=15)	p
Porcentaje de descenso plaquetar	34,1 [30,4-47,7]	32,8 [29,2-40,6]	53,2 [33,3-66,1]	0,028

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75].

En la tabla 26 se muestra, en los 44 pacientes con una disminución plaquetar  $\geq 25\%$  de las plaquetas, el grado de descenso (expresando en porcentaje) en función del día de la extracción de la muestra plasmática y distribuidos según los grupos establecidos. Aunque no hubo diferencias dependiendo del día de la extracción, los pacientes con niveles supratrapéuticos el porcentaje de descenso plaquetar fue superior en los dos primeros días de tratamiento.

Tabla 26. Porcentaje de descenso del número de plaquetas en los diferentes subgrupos con respecto al día de la extracción de la muestra

Días de tratamiento	Infraterapéutico (n=15)	Rango terapéutico (n=14)	Supratrapéutico (n=15)	p
D1 (n=2)	-	29,3[29,3-29,3]	60,8 [60,8-60,8]	0,317
D2 (n=8)	30,4 [29,6-]	32,1 [30,3-]	57,8 [54,8-]	0,249
D3 (n=14)	36,4 [33,0-52,0]	33,3 [28,9-]	39,7 [29,5-60,9]	0,646
D4 (n=13)	34,1 [25,8-41,5]	35,1 [25,8-71,3]	48,1 [33,3-]	0,484
D5 (n=7)	-	33,1 [31,3-49,8]	48,6 [31,7-]	0,480

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. Días de tratamiento = Día de extracción de la muestra - día de inicio de linezolid.

El coeficiente de correlación (Rho Spearman) entre el porcentaje de descenso plaquetar y la  $C_{\min}$  fue de =0,313 ( $p=0,038$ ). La gráfica del análisis de correlación se muestra en la figura 30.

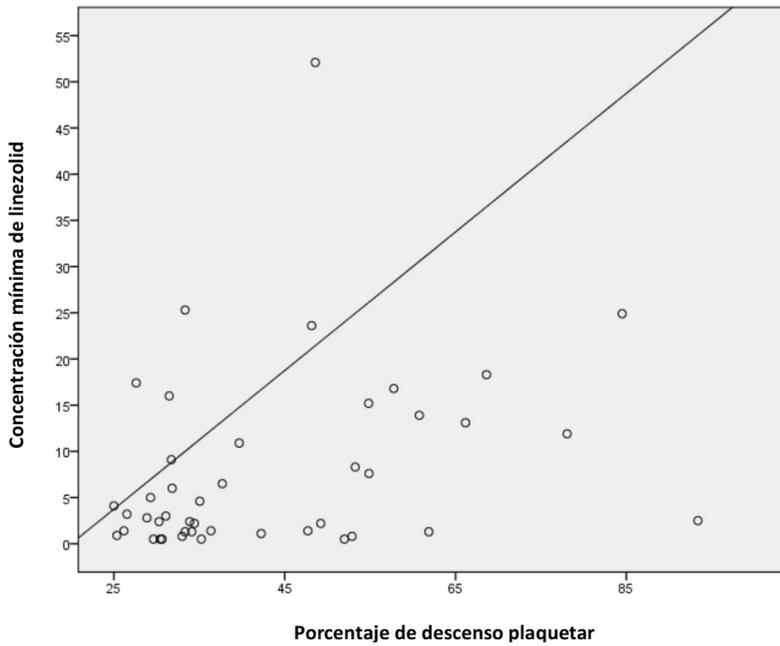


Figura 30. Correlación entre la  $C_{\min}$  de linezolid y el porcentaje de descenso plaquetar entre el día de inicio de linezolid y el día de la extracción de la muestra plasmática.

Para evaluar el impacto clínico de la toxicidad plaquetar se analizó el subgrupo de pacientes con descenso plaquetar  $\geq 25\%$  que tuvieron un número de plaquetas  $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$  el día de la extracción. En la figura 31 se muestra la distribución de la población para analizar la toxicidad en las plaquetas bajo estos criterios.

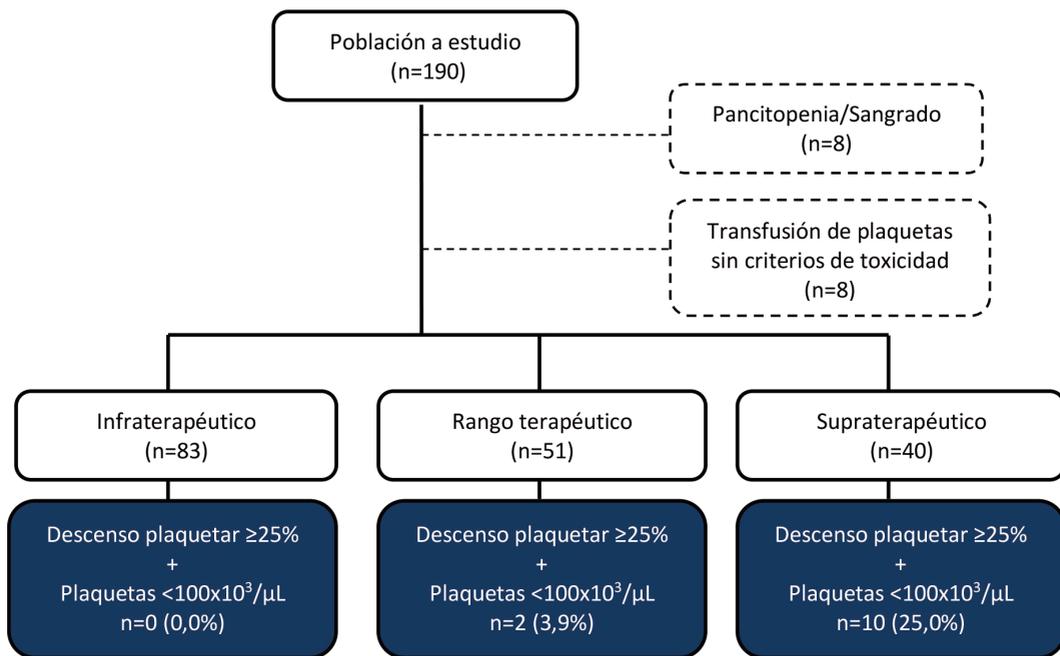


Figura 31. Distribución de los pacientes con descenso del número de plaquetas  $\geq 25\%$  y número de plaquetas  $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$  según los grupos establecidos en función de la  $C_{\text{min}}$  plasmática de linezolid.

La toxicidad plaquetar clínicamente relevante fue mayor en los pacientes con concentraciones supraterapéuticas de linezolid. Los pacientes con niveles supraterapéuticos presentaron criterios de toxicidad 10 (25%) casos, mientras que en el resto de la población (134 casos) únicamente 2 casos (1,5%) ( $p=0,000$ ).

En la figura 32 se muestra la curva ROC correspondiente a la presencia de toxicidad plaquetar clínicamente significativa respecto a la  $C_{\text{min}}$  plasmática de linezolid ( $p=0,000$ ). El modelo presentó un AUC (IC95%): 0,851; 0,763-0,938.

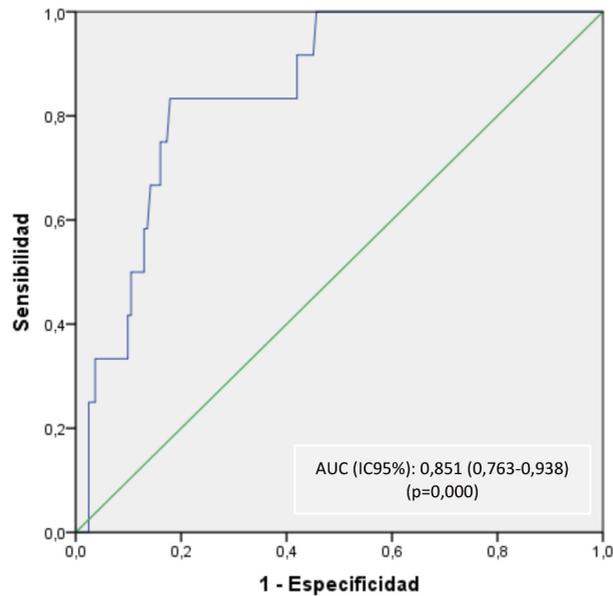


Figura 32. Curva ROC de la presencia de toxicidad plaquetar clínicamente significativa respecto a la  $C_{min}$  plasmática de linezolid

El punto de corte establecido de  $C_{min}$  de linezolid > 8 mg/l, a partir del cual se definen como niveles supratrapéuticos, obtuvo una especificidad del 81,5% y una sensibilidad del 83,3% en la detección de toxicidad plaquetar clínicamente significativa, con un VPP del 25% y un VPN del 98,5%.

### 5.7.2. Toxicidad en la serie roja

En la figura 33 se muestra la población incluida para analizar la toxicidad en la serie roja, valorada por la hemoglobina (Hb). Tras excluir 8 pacientes por hemorragia activa y/o pancitopenia al ingreso y otros 24 pacientes a los que se transfundieron concentrados de hematíes previamente al diagnóstico de toxicidad, se incluyeron 158 pacientes para el análisis de toxicidad de la serie roja que se distribuyen en los tres subgrupos analizado. La toxicidad sobre la serie roja fue menor, pero sin diferencias significativas, en los pacientes con concentraciones infraterapéuticas de linezolid.

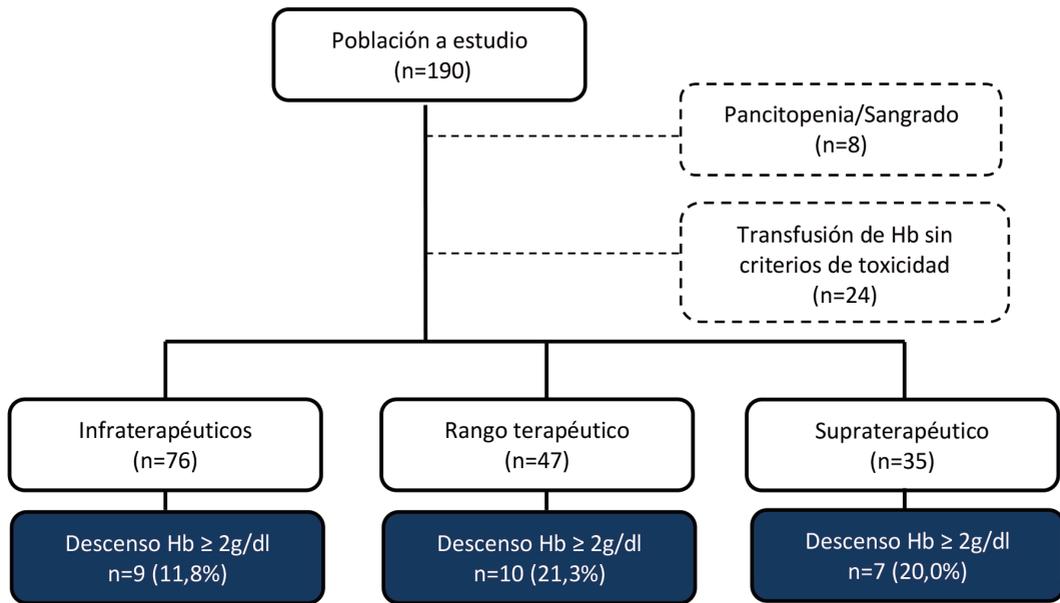


Figura 33. Distribución de los pacientes con descenso de Hb  $\geq 2$  g/dl según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid. Hb: Hemoglobina

## 5.8. RESPUESTA CLÍNICA ASOCIADA CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID FUERA DE RANGO TERAPÉUTICO

Para evaluar la respuesta clínica se incluyeron 78 (41,1%) pacientes en los que se confirmó la presencia de una infección producida por CGP. La distribución de estos pacientes entre los tres grupos analizados se muestra en la figura 34.

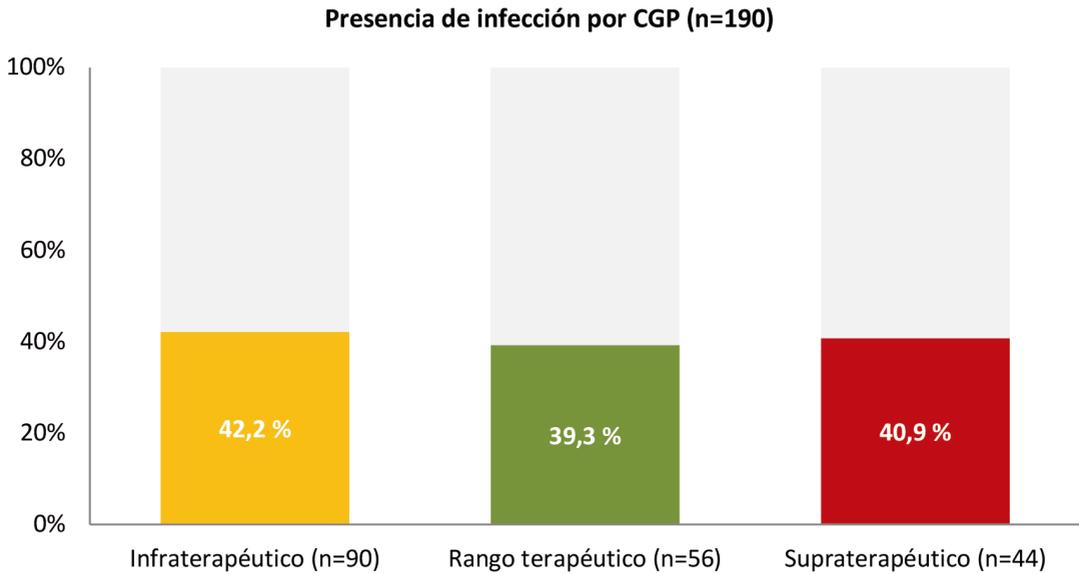


Figura 34. Presencia de infección de seguridad por CGP distribuida según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

Entre los pacientes con infecciones confirmadas por CGP, los focos más frecuentes de infección fueron el respiratorio con 46,2% seguido del foco abdominal en 21,8% de los casos (Figura 35)

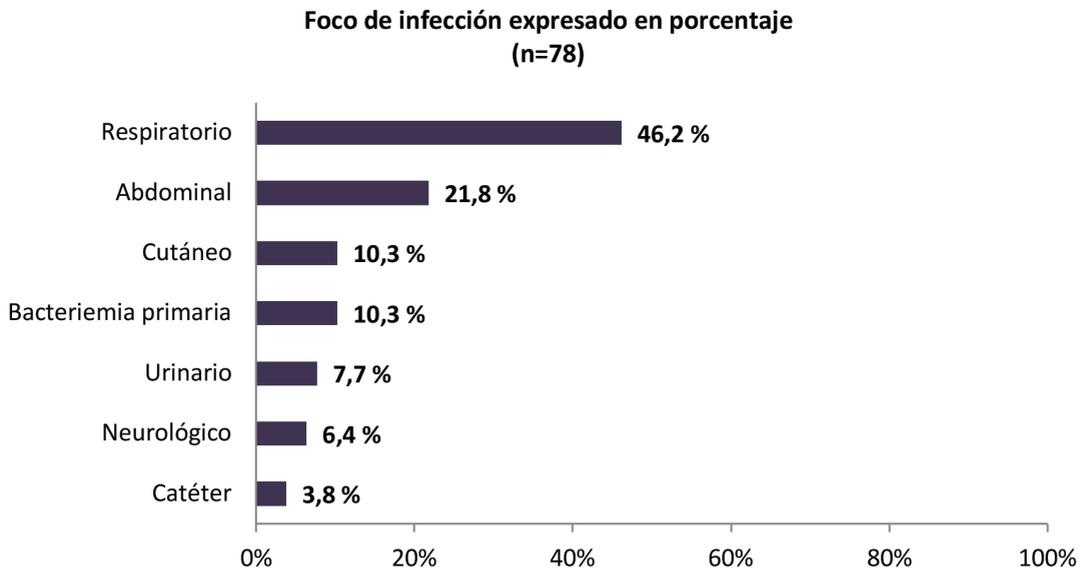


Figura 35. Focos de infección expresados en porcentaje en los pacientes con infección probada por CGP (n=78)

Los microorganismos patógenos más frecuentemente asociados a infección que recibieron tratamiento con linezolid fueron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y *Enterococcus faecium*.

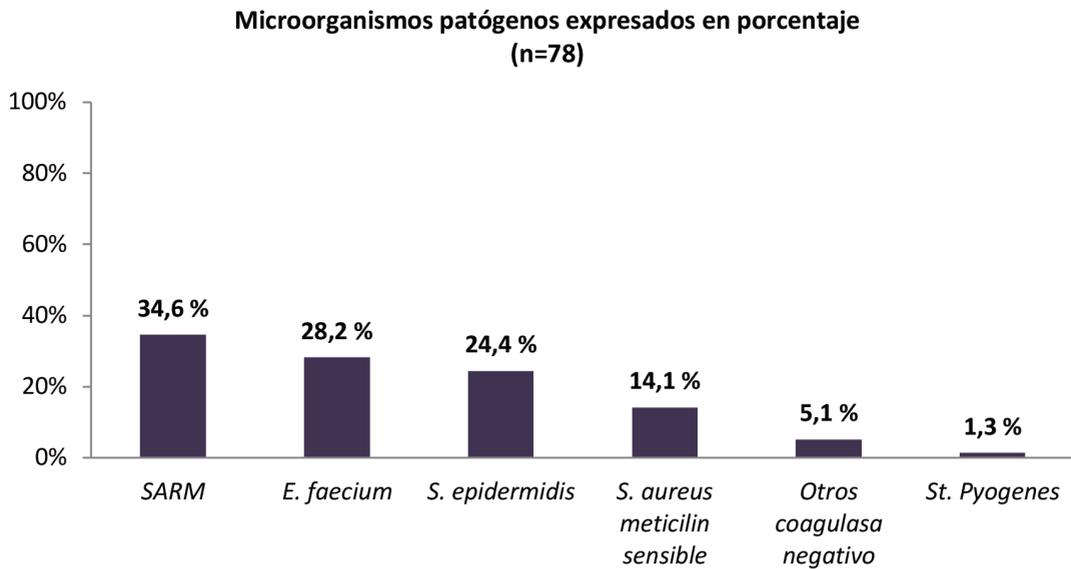


Figura 36. Microorganismos patógenos expresados en porcentaje en los pacientes con infección probada por CGP (n=78). SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; E: *Enterococcus*; S: *Staphylococcus*; St: *Streptococcus*.

En 23 (29,5%) casos, las infecciones confirmadas por CGP se asociaron con bacteriemias. En la figura 37 se muestra la distribución de las bacteriemias por grupos, sin diferencias significativas ( $p=0,632$ ).

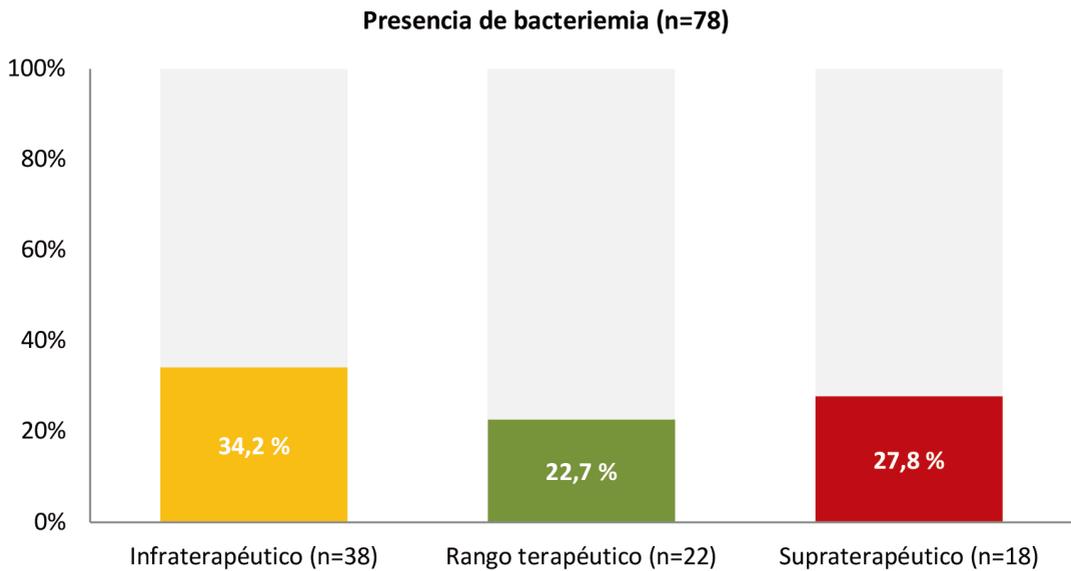


Figura 37. Presencia de bacteriemia en los pacientes con infecciones de seguridad por CGP distribuidos según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

En 35 (44,9%) de los 78 pacientes con infección probada por CGP, no pudo ser valorada la respuesta clínica al tratamiento con linezolid por cambios de antibioticoterapia, ajuste de dosis o por no realizarse cultivos de control, por lo que finalmente fueron analizados 43 casos (55,1%). En 27 (62,8%) la respuesta clínica fue evaluada como resolución clínica y en el resto como fracaso clínico. (Figura 38).

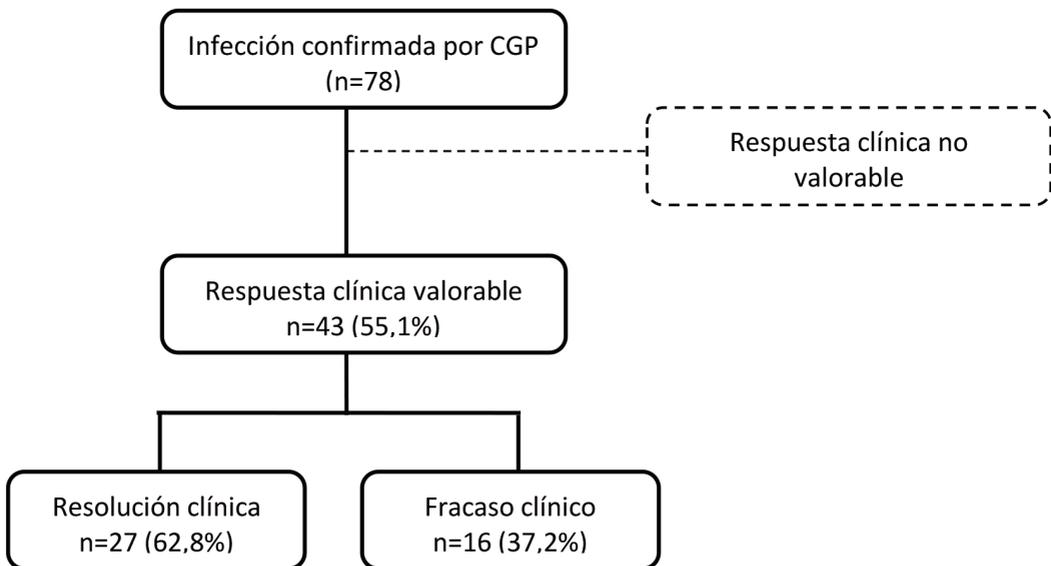


Figura 38. Pacientes con infección probada por CGP con respuesta clínica valorable.

La distribución de la respuesta clínica para los pacientes en cada uno de los subgrupos se muestra en la figura 39. Los pacientes con niveles infraterapéuticos presentaron mayor porcentaje de fracaso terapéutico respecto al resto de grupos ( $p=0,001$ )

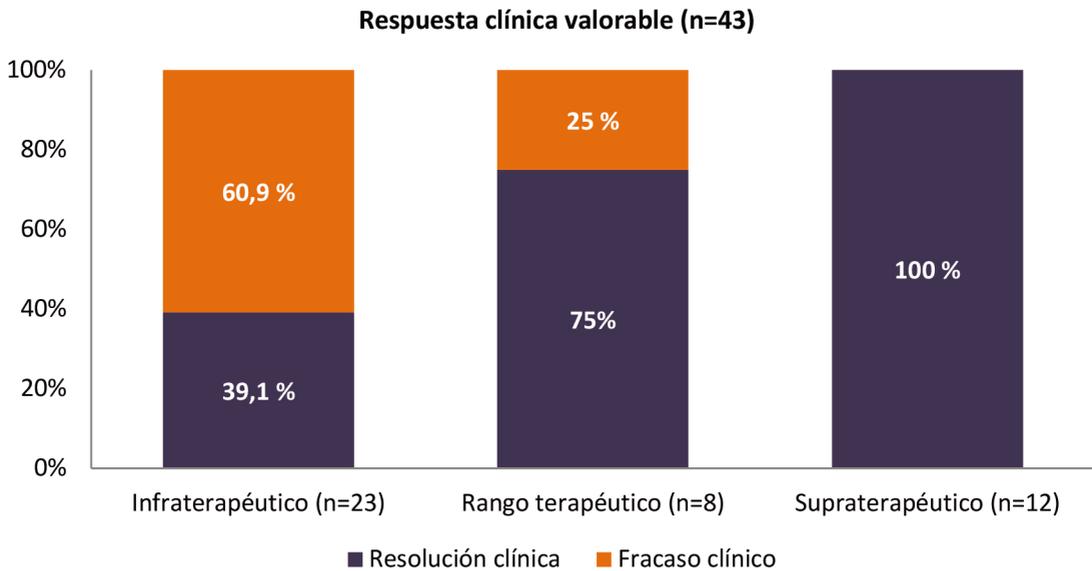


Figura 39. Respuesta clínica valorada en los pacientes con infecciones de seguridad por CGP distribuida según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

No existieron diferencias significativas entre la respuesta clínica de los casos en los que había bacteriemia frente al resto de casos tratados ni en los pacientes con presencia de shock séptico.

En 38 de los 78 pacientes con infección probada por CGP, se disponía de los datos de la CMI a linezolid frente a los patógenos CGP identificados en las distintas infecciones tratadas. Los pacientes con  $C_{\min} > CMI$  presentaron una evolución clasificada como resolución en el 83,3% de los casos, mientras que con  $C_{\min} < CMI$  hubo resolución clínica en el 28,6% de los pacientes ( $p=0,001$ ), tal y como se muestra en la figura 40.

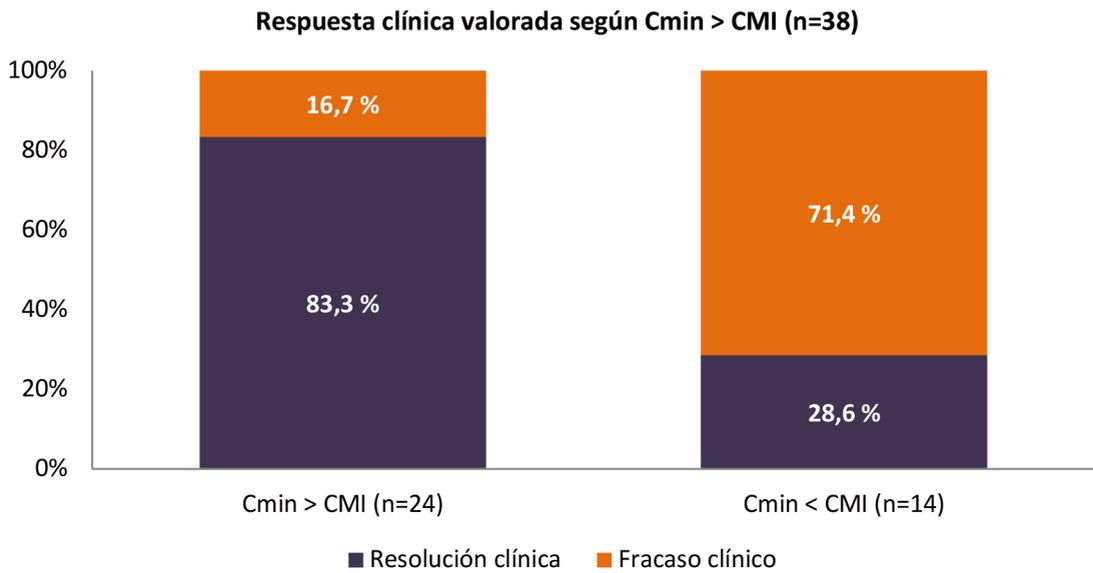


Figura 40. Respuesta clínica valorada en los pacientes con infecciones de seguridad por CGP distribuida según los datos de CMI de los microorganismos patógenos y la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

## 5.9. MORTALIDAD ASOCIADA CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID FUERA DE RANGO TERAPÉUTICO

La mortalidad durante la estancia en UCI y la acumulada en el hospital de los pacientes incluidos en el estudio fue del 23,2% y 33,2%, respectivamente. La mortalidad hospitalaria para cada uno de los subgrupos estudiados en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid se incluye en la figura 41. Los pacientes con niveles supraterapéuticos mostraron una mayor mortalidad hospitalaria que el resto de grupos ( $p=0,001$ ).

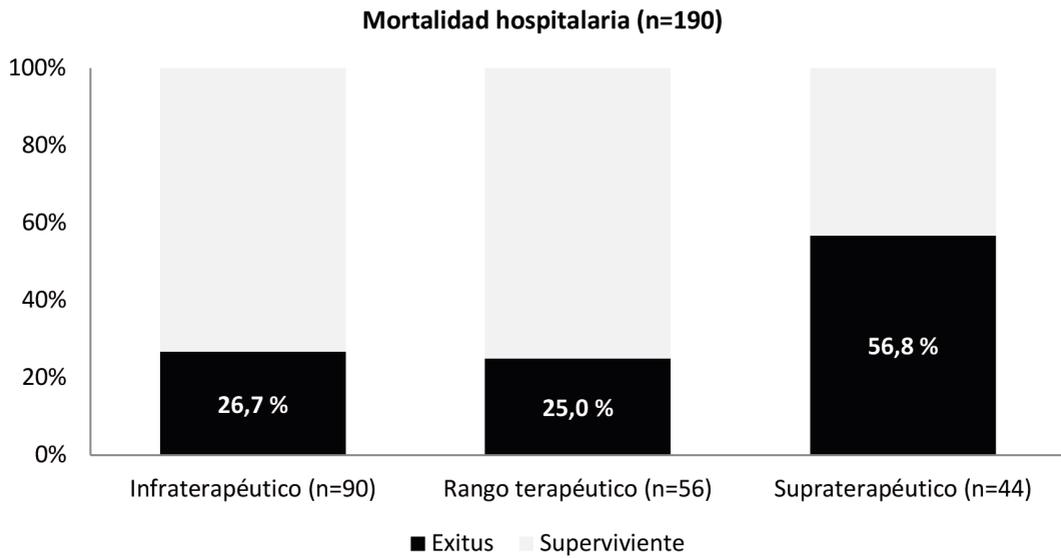


Figura 41. Mortalidad hospitalaria distribuida según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

La mortalidad durante la estancia en UCI para cada subgrupo de pacientes se incluye en la figura 42. La mortalidad de los pacientes con concentraciones plasmáticas supraterapéuticas de linezolid fue del 40,9%, el doble respecto al resto de grupos que se mantuvo en torno al 16-20% ( $p=0,006$ ).

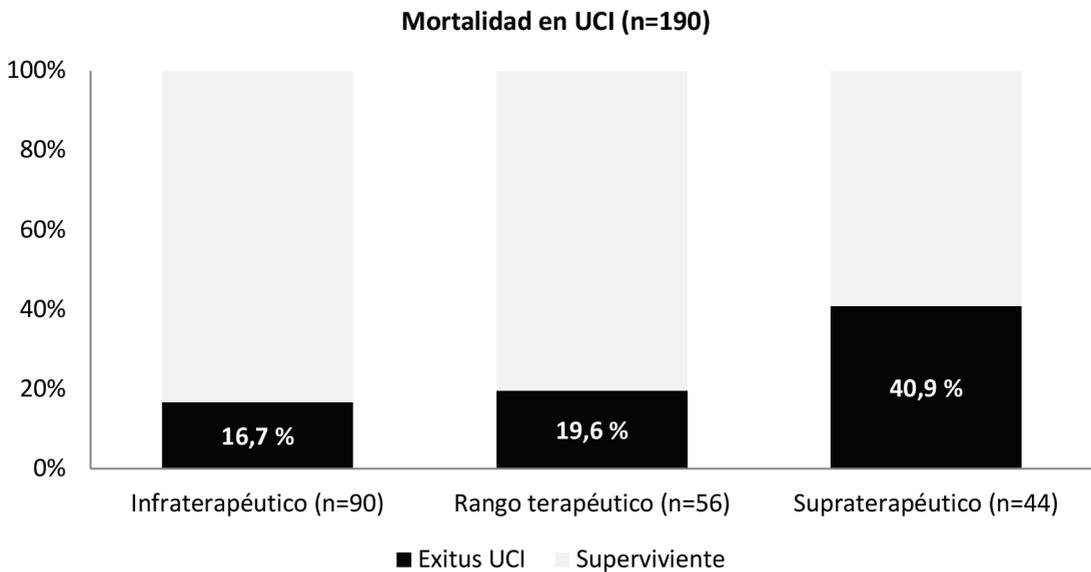


Figura 42. Mortalidad en UCI distribuida según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

Con el objetivo de valorar si los niveles supratrapéuticos representaban un factor de riesgo independiente para la mortalidad en UCI, se realizó inicialmente un análisis bivariado para identificar las variables con diferencias significativas en función de su evolución. En la tabla 27 se muestran las diferentes variables según la mortalidad en UCI.

Tabla 27. Características de la población distribuidas según los grupos establecidos en función de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid.

	Exitus UCI (n=44)	Supervivientes (n=146)	p
<b>Demográficos</b>			
Edad, años	69 [61-75]	64 [52-73]	0,021
Género, masculino	29 (65,9)	99 (67,8)	0,814
Peso, Kg	69,2 [60,0-80,8]	75,0 [60,0-84,0]	0,156
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	26,2 [21,1-29,2]	25,6 [22,5-30,1]	0,376
APACHE II, puntos	23 [19-28]	19 [14-24]	0,002
<b>Patología de Ingreso</b>			
Médica	36 (81,8)	100 (68,5)	0,168
Quirúrgica	7 (15,9)	44 (30,1)	
Traumática	1 (2,3)	2 (1,4)	
Shock séptico	12 (27,3)	39 (26,7)	0,941
<b>Tratamiento de soporte</b>			
VMI	34 (77,3)	66 (45,2)	0,000
Vasopresores	25 (56,8)	46 (31,5)	0,002
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión arterial	28 (63,6)	89 (61,0)	0,749
Diabetes mellitus	14 (31,8)	34 (23,3)	0,254
Hepatopatía crónica	16 (36,4)	31 (21,2)	0,041
Inmunodepresión	18 (40,9)	29 (19,9)	0,005
Neoplasia activa	12 (27,3)	33 (22,6)	0,523
EPOC	11 (25,0)	25 (17,1)	0,243
Enfermedad renal crónica	9 (20,5)	27 (18,5)	0,771
Trasplante renal	3 (6,8)	8 (5,5)	0,719
VIH	4 (9,1)	4 (2,7)	0,085
<b>Estancia hospitalaria</b>			
Estancia hospitalaria, días	29 [19-45]	44 [23-76]	0,002
Estancia UCI, días	23 [12-33]	15 [6-29]	0,015
<b>Concentraciones plasmáticas</b>			
Niveles infraterapéuticos	15 (34,1)	75 (51,4)	0,044
Niveles supratrapéuticos	18 (40,9)	26 (17,8)	0,001
<b>Toxicidad</b>			
Toxicidad serie plaquetar (n=174)	4/38 (10,5)	8/136 (5,9)	0,298
Toxicidad serie roja (n=158)	4/36 (11,1)	22/122 (18,0)	0,325

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como mediana [rango intercuartil 25-75]. Los valores de las variables cualitativas se expresan como número (porcentaje). IMC: Índice de Masa Corporal; APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; VMI: Ventilación mecánica invasiva; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Los pacientes que fallecieron tenían mayor edad, mayor APACHE II a su ingreso en UCI, y precisaron de ventilación mecánica y drogas vasoactivas con mayor frecuencia en el momento de la extracción.

En el análisis de regresión logística se incluyeron las variables que resultaron significativas en el análisis univariado para identificar aquellas variables asociadas de forma independiente con mortalidad intra-UCI. El modelo seleccionó el APACHE II al ingreso en UCI (OR 1,071; IC95% 1,019-1,125; p=0,007), la inmunodepresión (OR 2,582; IC95% 1,204-5,541; p=0,015), y los niveles plasmáticos de linezolid supratrapéuticos (OR 2,332; IC95% 1,027-5,294; p=0,043) (Tabla 28).

Tabla 28. Análisis de regresión logística para la determinación de factores de riesgo independientes para la mortalidad en UCI.

	OR (IC 95%)	p valor
APACHE II	1,071 (1,019-1,125)	0,007
Inmunodepresión	2,582 (1,204-5,541)	0,015
Hepatopatía crónica	1,611 (0,704-3,690)	0,259
Niveles supratrapéuticos	2,332 (1,027-5,294)	0,043





# 6

## DISCUSIÓN



## DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral es el estudio más amplio realizado hasta el momento que analiza las concentraciones plasmáticas de linezolid en pacientes críticos. En los últimos años se han publicados varios trabajos<sup>45,85,86,94</sup> en los que se evalúan las concentraciones plasmáticas de linezolid, aunque, la mayoría de ellos incluyen tanto pacientes de unidades de hospitalización convencional como a pacientes críticos, que reciben el antibiótico por vía oral o endovenosa. Sin embargo, los pacientes críticos, ingresados en UCI reúnen unas características propias y diferenciales del resto de la población hospitalizada que modifican los parámetros PK esperados de este y otros ATM por lo que es recomendable su estudio individual. El conocimiento de las características PK de los antibióticos en estos pacientes es fundamental para el diseño de regímenes terapéuticos que mejoren la eficacia, reduzcan la toxicidad y minimicen la aparición de resistencias antimicrobianas.

Varios estudios farmacocinéticos en los que se evalúa la PK/PD de linezolid identifican la ratio  $AUC_{0-24h}/CMI$  como el mejor predictor de eficacia<sup>117</sup> y toxicidad en la práctica clínica habitual pero en las UCI es difícil su aplicación dadas las condiciones cambiantes de los pacientes críticos así como la necesidad en los estudios de PK/PD de extracción de varias muestras en un mismo intervalo de administración. Como la ratio  $AUC_{0-24h}/CMI$ <sup>79</sup> se correlaciona de forma lineal con la  $C_{min}$  de linezolid, esta ha sido utilizada como un indicador de eficacia<sup>97,118</sup> y de toxicidad<sup>106</sup> por lo que es posible, en la práctica clínica, con una sola muestra clasificar los pacientes en función de su concentración plasmática valle, ajustar su dosificación y de esta manera optimizar el tratamiento.

En el presente trabajo, se ha utilizado la  $C_{min}$  como indicador PK, con el objetivo principal de detectar factores clínicos y analíticos en los pacientes críticos asociados con niveles fuera de rango terapéutico. A su vez se ha estudiado el impacto de los niveles infraterapéuticos en la resolución clínica del cuadro infeccioso y la relación de los niveles supraterapéuticos con toxicidad hematológica. Así mismo, la presencia de  $C_{min}$  de linezolid fuera de rango terapéutico ha sido incluida como una variable en el análisis de mortalidad de los pacientes tratados con este antibiótico, sin existir referencias de ello en estudios previos.

## 6.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

La población del presente estudio incluye únicamente pacientes críticos, con tratamiento endovenoso con linezolid, ya que es la vía de administración predominante en estos pacientes.

Las características generales de los pacientes del presente estudio no difieren en cuanto a edad, género y patología de ingreso de los datos nacionales disponibles en el informe ENVIN-HELICS publicado en el año 2019<sup>1</sup> y que incluye únicamente pacientes críticos. Se trata de pacientes con edad media entre 60-65 años, predominantemente varones y de patología médica. La mediana del valor de nuestro APACHE II fue de 21 puntos, como corresponde a los pacientes con IRDI, superior a los datos nacionales (APACHE II de 15 puntos) que incluyen todos los pacientes ingresados. Respecto a las comorbilidades el porcentaje de pacientes con diabetes mellitus fue similar entre nuestros datos y los datos nacionales (25,3% vs. 25,0%), y superior en la identificación de pacientes EPOC (18,9% vs. 11,9%), con enfermedad renal crónica (18,9% vs. 11,3%), inmunodepresión (24,7% vs. 7,12%), neoplasia activa (23,7% vs. 17,0%), trasplante de órgano sólido (5,8% vs. 1,41%) y cirrosis hepática (7,4% vs. 3,3%) situaciones clínicas que justifican la aparición de infecciones graves y la cobertura empírica con combinaciones de antibióticos (que incluyen linezolid) para aumentar el espectro de acción antibacteriano. Así mismo, la presencia de shock séptico fue superior en nuestra serie (26,8% vs. 18,54%). La mortalidad intra-UCI ajustada por APACHE II, en los pacientes de nuestro estudio fue superior a la esperada de acuerdo con los datos nacionales del registro ENVIN (23,2% vs. 20,3%) pero justificada por el aumento de comorbilidades.

La mediana de los parámetros de función renal (incluido filtrado glomerular calculado por cuatro métodos diferentes) y función hepática de la población incluida en nuestro estudio estaban dentro de valores de normalidad no así los parámetros inflamatorios, nutricionales y hematológicos (Hb) que estaban alterados. Los valores PCT, PCR y leucocitos estaban aumentados como corresponde a la sospecha o seguridad diagnóstica de una infección. La Hb estaba reducida como es habitual en pacientes críticos a los que se les han practicado frecuentes extracciones de sangre y canalizado vías venosas y arteriales. Finalmente, los parámetros nutricionales estaban disminuidos en relación a las importantes comorbilidades que presentaban nuestros pacientes.

## 6.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS INFECCIONES TRATADAS CON LINEZOLID

La prescripción de linezolid fue, en todos los casos, para el tratamiento de infecciones probadas o sospechadas, comunitarias o nosocomiales, en las que se instauró tratamiento empírico o dirigido en monoterapia o combinado con otros ATM, para cubrir la posible presencia de CGP. A igual que ocurre en la práctica habitual, sólo en un 41% de las indicaciones se pudo confirmar la presencia de CGP en los cultivos realizados. En el informe del registro ENVIN del año 2019<sup>1</sup>, se indicaron 26.929 tratamientos de ATM en pacientes críticos durante la estancia en UCI. En el 77% de los casos fueron administrados como tratamiento empírico y en estos casos se logró identificación microbiológica en menos de la mitad de ellos. Se consideró, en base a los MP identificados, como tratamientos adecuados el 31,3% de los tratamiento empírico e inadecuados el 13,6% siendo el resto negativos (37,2%), desconocidos (8,8%) o sin estudios microbiológicos solicitados. En el presente trabajo se logró confirmar la presencia de bacterias sensibles a linezolid en el 41% de los casos tratados.

Linezolid, al ser un antibiótico con actividad frente a CGP multirresistentes (incluidos SARM y ERV), es frecuente su uso en pacientes críticos con importantes comorbilidades que ingresan UCI con infecciones y fracaso de uno o más órganos o sistemas, a la espera de resultados de cultivos. A estos pacientes se les prescribe combinaciones de ATM empíricos que cubren todo el espectro de microorganismos potencialmente presentes siguiendo la estrategia de la desescalada terapéutica. En el presente estudio, linezolid se ha utilizado en situaciones de shock séptico (26,8%), y en pacientes que utilizaban drogas vasoactivas (37%) o ventilación mecánica (52%) lo que confirma su gravedad. Por ello se ha combinado con otros ATM en el 91,6% de los casos. En concreto, con otros ATB en el 88,4% de los casos (la mayoría de las veces, carbapenémicos), siendo menos frecuente pero no despreciable la combinación con antifúngicos y antirretrovirales.

### 6.3. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES DEPENDIENDO DE LA $C_{\min}$ DE LINEZOLID EN PLASMA

Los primeros datos sobre la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de linezolid tras la administración de las dosis recomendada en ficha técnica fueron publicados por Pea et al. en el año 2010<sup>44</sup>. Se trata de un estudio observacional y retrospectivo en el que incluyeron 92 pacientes hospitalizados en servicios quirúrgicos, médicos o UCI tratados con linezolid por vía endovenosa u oral a las dosis estándar. Observaron una amplia variabilidad en las  $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$  y  $AUC_{24}$  con sobreexposición potencial en el 12% de los casos y subexposición en el 28%. En este mismo estudio demostraron la existencia de una excelente correlación entre el área bajo la curva estimada (parámetro PK de eficacia) y el valor de  $C_{\min} > 2\text{mg/l}$  por lo que para determinar los valores terapéuticos se ha utilizado posteriormente la  $C_{\min}$  plasmática. Otros estudios han corroborado el valor de la  $C_{\min}$  y lo han identificado como un predictor de erradicación bacteriana (>80%)<sup>97</sup>.

La utilización de la  $C_{\min}$  plasmática de linezolid, medida en muestras de sangre obtenidas a partir de la tercera dosis administrada (estado estacionario), nos ha permitido clasificar los pacientes en tres grupos dependiendo de si la concentración estaba dentro de rango terapéutico, por debajo (infraterapéutico) o por encima (supraterapéutico). Nuestros resultados confirman que sólo el 29,5% de la población analizada presentó niveles plasmáticos en rango terapéutico al utilizar las dosis estándar de linezolid recomendadas en ficha técnica, de 600 mg cada 12 horas, administrada de forma endovenosa en perfusión de 60 minutos de duración, con un 47,4% de pacientes con niveles infraterapéuticos y un 23,2% de los pacientes con niveles supraterapéuticos. Fang et al<sup>95</sup>, en un estudio observacional y prospectivo como el nuestro analizaron 84 pacientes hospitalizados (excluyen los pacientes hemato-oncológicos y no diferenciaron los pacientes ingresados en UCI) a los que se les evaluaron 153 determinaciones de la  $C_{\min}$  de linezolid (administrado a dosis convencionales) con la intención de evaluar la variabilidad interindividual de las concentraciones y la necesidad de monitorización en la población china. Sólo el 57,5% de las muestras presentaron niveles en rango terapéutico ( $C_{\min}$  2-8 mg/l) siendo el 31,4% niveles infraterapéuticos y el 11,1% niveles supraterapéuticos. Galar et al<sup>94</sup> realizó un estudio prospectivo en el que se incluían 90 pacientes, de los cuales un 41,1% presentaban niveles infraterapéuticos y un 24,4%

niveles supratrapéuticos, por tanto, sólo un 34,5% de los pacientes se encontraban con niveles en rango terapéutico. En este estudio se incluían sin diferenciar pacientes críticos y pacientes no críticos.

Uno de los primeros estudios en el que se incluyeron únicamente pacientes críticos fue publicado en 2014 por Zoller et al<sup>45</sup>. Se trataba de un estudio prospectivo y observacional que incluyó 30 pacientes, en el que se observó también, una elevada variabilidad interindividual entre la  $C_{\min}$  de los pacientes. Sólo en el 43% de los pacientes encontraron,  $C_{\min}$  dentro de rango terapéutico, definido como  $C_{\min}$  2-10 mg/l. En el 50% de los pacientes obtuvieron concentraciones plasmáticas de linezolid subterapéuticas ( $C_{\min}$  <2 mg/l) y en un 7% concentraciones plasmáticas supratrapéuticas ( $C_{\min}$  >10 mg/l). Estos datos son similares a los observados en el presente estudio en cuanto a pacientes con dosis infraterapéuticas (47,4%), sin embargo en nuestro caso hubo menos pacientes con niveles en rango terapéutico (23,2%) y más con niveles supratrapéuticos (29,5%), probablemente porque nuestro límite de definición de niveles supratrapéuticos fue de  $C_{\min}$  >8mg/l en vez de >10 mg/l. Destacar que en este estudio se incluyeron pacientes con terapias de reemplazo renal continuo que en nuestro caso fueron excluidos por considerarlos una población a parte.

Cattaneo et al<sup>119</sup> en un estudio retrospectivo y observacional con 220 pacientes a los que se les realizaron 400 determinaciones de la  $C_{\min}$  confirmaron la variabilidad (de hasta 20 veces) entre pacientes así como un aumento progresivo de las concentraciones de linezolid en relación con los días de tratamiento en los pacientes con más de una evaluación de las concentraciones. En nuestro caso la presencia de concentraciones supratrapéuticas no se relacionaron con el día de extracción de la muestra.

#### **6.4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS INFRATERAPÉUTICAS DE LINEZOLID**

En nuestra serie de casos, el 47,4% de la población analizada estaba en niveles infraterapéuticos. Estos pacientes fueron de menor edad, mayor peso corporal e IMC y menor presencia de shock séptico y con una mayor administración de antagonistas del calcio como tratamiento concomitante que el resto de pacientes analizados. Así mismo, presentaron menor número de comorbilidades en especial hepatopatía cró-

nica, *diabetes mellitus*, enfermedad renal crónica y trasplante renal sin diferencias en cuanto al género, gravedad medida por la escala APACHE II, patología que motivó de ingreso y utilización de drogas vasopresoras o ventilación mecánica invasiva.

Estudios recientes sugieren que el régimen habitual de dosificación de 600mg dos veces al día puede no ser suficiente para alcanzar las CMI de los diferentes patógenos, sobre todo en poblaciones especiales como pacientes sépticos o pacientes con función renal conservada<sup>120</sup>. Algunos estudios evidencian que la presencia de niveles infraterapéuticos fue superior en pacientes ingresados en UCI respecto a pacientes ingresados en planta de hospitalización<sup>86</sup>. Morata et al<sup>86</sup> en una serie de 78 pacientes críticos y no críticos identificaron un 29,5 % de pacientes con niveles infraterapéuticos. Taubert et al<sup>88</sup> en un estudio prospectivo y observacional con 52 pacientes críticos con infecciones graves en los que se extrajeron varias determinaciones plasmáticas para obtener valores de  $AUC_{0-12h}$ , en un 64% de los pacientes se identificaron valores inferiores a una  $AUC_{0-12h} > 50$ . Galar et al<sup>94</sup> identifica un 41,1% de pacientes con niveles infraterapéuticos ( $C_{min} < 2$  mg/l), datos similares al presente estudio. Ademdri et al<sup>121</sup>, en un estudio con 8 pacientes ingresados en UCI identificaron  $C_{min} < 1$  mg/l en el 50% de ellos.

La mediana de edad de los pacientes con  $C_{min} < 2$  mg/l fue de 62 años, siendo pacientes más jóvenes que el resto de la población ( $C_{min} > 2$  mg/l). Estos datos son similares a otras series de pacientes con niveles infraterapéuticos, que presentaban una medias de edad entorno a los 60 años<sup>86</sup>. En el presente estudio, la edad no ha resultado ser un factor de riesgo independiente para la presencia de niveles infraterapéuticos, sin embargo, Cattaneo et al<sup>119</sup> sí encontró correlaciones positivas y significativas entre la edad de los pacientes y las concentraciones plasmáticas de linezolid. Sisson et al<sup>122</sup> en un estudio con 29 voluntarios sanos a los que se administraba una dosis única de linezolid, no encontraron diferencias en las concentraciones plasmáticas en función del sexo y la edad.

Existen estudios que relacionan algunos medicamentos con niveles infraterapéuticos de linezolid. Cojutti et al<sup>90</sup> evaluó en 23 pacientes pediátricos, en el que demostró que el uso concomitante de fenobarbital se relacionaba con un descenso de la  $C_{min}$ . Gandelman et al<sup>91</sup> realizó en 2011 un estudio en 16 voluntarios sanos en el que objetivó

un descenso de la  $C_{\min}$  en los que se administraba de forma concomitante rifampicina. Galar et al<sup>94</sup>, en cambio, no encontró correlación entre la  $C_{\min}$  de linezolid y el uso de fenobarbital, dexametasona, rifampicina, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del calcio o amiodarona.

## 6.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS SUPRATERAPÉUTICAS DE LINEZOLID

En nuestra serie de casos, la población con niveles supratrapéuticos representó un 23,16 % de los casos. Morata et al<sup>85</sup> en su serie de 104 pacientes críticos y no críticos identificó un 34,6 % de pacientes con niveles supratrapéuticos. Galar et al<sup>94</sup> identifica un 24,4 % de pacientes con niveles supratrapéuticos, datos similares a la serie de pacientes del presente estudio.

Los pacientes con concentraciones supratrapéuticas fueron de menor peso corporal e IMC que el resto de pacientes y presentaron mayor número de comorbilidades en especial hepatopatía crónica y enfermedad renal crónica, así como, mayor utilización de forma concomitante de amiodarona, furosemida y albúmina. Así mismo las infecciones se acompañaron de mayor respuesta sistémica (shock séptico) y precisaron de mayor uso de drogas vasopresoras. La presencia de shock séptico también fue mayor en este grupo de pacientes.

En el presente estudio, la edad no resultó ser un factor de riesgo independiente para la niveles supratrapéuticos. Cattaneo et al<sup>119</sup> en un estudio de 220 pacientes, encontraron correlaciones positivas y significativas entre la edad de los pacientes y la  $C_{\min}$  de linezolid. En el estudio agrupó los pacientes en  $\geq 80$  años, entre 70-79 años y 60-69 años, encontrando una media de concentraciones plasmáticas superior en todos estos grupos respecto a pacientes entre 40-60 años o con menos de 40 años. Sadahiro et al<sup>123</sup> en su modelo PK de la población japonesa en el que se incluían un total de 455 con 2.539 determinaciones plasmáticas, concluían que pacientes con edades avanzadas ( $\geq 80$  años) se relacionaban con  $AUC_{24h}$  mayores.

Existen estudios que relacionaron algunos fármacos con niveles supratrapéuticos de linezolid. Bolhuis et al<sup>93</sup> publicaron en 2010 el caso de un paciente con niveles

elevados en contexto de tratamiento con claritromicina (inhibidor P-glicoproteína). Cojutti et al<sup>90</sup> evaluó en 23 pacientes pediátricos, en el que demostraron que el uso de inhibidores de la bomba protones o el uso de amiodarona se asociaba con un aumento de la  $C_{\min}$ . Pea et al<sup>44</sup> relacionó el uso de omeprazol, amiodarona y amlodipino con niveles supratrapéuticos. Como se ha comentado anteriormente, Galar et al<sup>94</sup>, en cambio, no encontró correlación con la  $C_{\min}$  entre fenobarbital, dexametasona, rifampicina, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del calcio o amiodarona.

## 6.6. FACTORES CLÍNICOS Y ANALÍTICOS ASOCIADOS CON CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID FUERA DE RANGO TERAPÉUTICO

### 6.6.1. Niveles infraterapéuticos

En nuestro estudio se han identificado como factores de riesgo independiente de niveles plasmáticos infraterapéuticos de linezolid la función renal calculada mediante la fórmula CKD-EPI (FG CKD-EPI  $>97,8$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y el peso de los pacientes expresados como IMC (IMC  $> 27,2$  Kg/m<sup>2</sup>).

La asociación entre niveles plasmáticos infraterapéuticos de linezolid y el filtrado glomerular se ha descrito en diferentes estudios. Morata et al<sup>86</sup> publicaron en el año 2013 un estudio en el que identificaron el filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD como factor de riesgo independiente para la presencia de niveles infraterapéuticos. Establecieron como punto de corte un FG  $>80$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> en una población heterogénea que incluía pacientes hospitalizados críticos y no críticos. En nuestro caso, en una población más grave, ingresada en UCI el punto de corte establecido del FG CKD-EPI fue de  $> 97,8$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Fang et al<sup>95</sup> recientemente en un estudio de pacientes hospitalizados establecieron una asociación estadísticamente significativa entre FG  $\geq 100$  ml/min (estimado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) y concentraciones infraterapéuticas de linezolid. Galar et al<sup>94</sup> correlacionaron una menor  $C_{\min}$ , así como una menor  $C_{\max}$ , con un mayor FG en este caso estimado mediante la fórmula MDRD.

En el presente estudio el IMC elevado ha sido uno de los factores de riesgo independiente para la detección de concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de linezolid, estableciendo un punto de corte en pacientes con IMC superior a 27,2 Kg/m<sup>2</sup>, indicativo de pacientes con sobrepeso. Estudios recientes han señalado la obesidad en el paciente crítico como un riesgo de presentar niveles infraterapéuticos. Simon et al<sup>124</sup> describieron al comparar 15 pacientes obesos con 15 pacientes no obesos que las concentraciones de linezolid eran inferiores en el primer grupo (3,8 mg/l vs 8,3 mg/l). En este estudio, al evaluar la concentración de linezolid y en tejido de partes blandas, en los pacientes obesos no se alcanzó el objetivo terapéutico PK/PD establecido (AUC/CMI >80) para bacterias con CMI ≥ 1 mg/l en partes blandas y para bacterias con CMI ≥ 2 mg/l en plasma. Taubert et al<sup>88</sup> en su estudio también observó niveles infraterapéuticos en pacientes obesos. Galar et al<sup>94</sup> correlacionaron una menor C<sub>min</sub> con un mayor peso (Kg) de los pacientes. En pacientes con neumonía por SARM también se ha descrito el riesgo de que la dosificación estándar no fuera suficiente en pacientes obesos<sup>125,126</sup>. Blackman et al<sup>127</sup> también describieron que en pacientes obesos con peso > 140 Kg no son suficientes las dosis estándar para alcanzar el objetivo terapéutico, sobre todo si CMI ≥ 2 mg/l. Hamilton et al<sup>128</sup> realizaron un estudio en el que se administró a pacientes obesos (IMC >35 Kg/m<sup>2</sup>) una dosis de linezolid antes y tres meses después de la realización de una cirugía abdominal (Y de Roux), y compararon los resultados de las C<sub>min</sub> con las de voluntarios sanos. No evidenciaron diferencias en la biodisponibilidad de linezolid tras la cirugía pero sí C<sub>min</sub> menores en los pacientes obesos respecto a los no obesos. Stein et al<sup>129</sup> en una serie de 7 pacientes obesos con diagnóstico de celulitis, sin insuficiencia renal u otra patología previa, encontraron concentraciones séricas inferiores que las de voluntarios sanos. Tsuji et al<sup>130</sup> realizaron un estudio farmacocinético en un paciente japonés obeso (IMC 37Kg/m<sup>2</sup>), en el que se evidenció un mayor aclaramiento renal y una menor concentración sérica de linezolid en comparación con el resto de la población, hecho que atribuyeron a una mayor oxidación no enzimática en estos pacientes. En contraposición, Pea et al<sup>84</sup> no encontraron asociación entre el IMC y la C<sub>min</sub>. Bhalodi et al<sup>131</sup> en un estudio con 20 voluntarios sanos tampoco encontró diferencias en la exposición a linezolid entre personas obesas (IMC ≥30Kg/m<sup>2</sup>) y no obesas.

## 6.6.2. Niveles supratrapéuticos

En el presente estudio se han identificado como factores de riesgo independiente de niveles plasmáticos supratrapéuticos de linezolid la función renal calculada por el FG CKD-EPI (FG CKD-EPI  $< 57,2$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), el peso de los pacientes expresados como IMC (IMC  $< 24,9$  Kg/m<sup>2</sup>) y la presencia de hepatopatía crónica, con mayor riesgo en los casos de cirrosis hepática.

La asociación entre niveles supratrapéuticos de linezolid y un filtrado glomerular inferior a los valores de normalidad se ha descrito en varios estudios previos. Fang et al<sup>95</sup> identificaron un FG  $\leq 40$  ml/min estimado mediante la fórmula Cockcroft-Gault, como factor de riesgo independiente para la presencia de niveles supratrapéuticos. Morata et al<sup>85</sup> en su estudio con 104 pacientes identificaron el FG  $< 40$  ml/min, estimado mediante la fórmula MDRD, como factor de riesgo independiente para la presencia de niveles supratrapéuticos. Matsumoto et al<sup>108</sup> en 2010, correlacionaron la presencia de trombocitopenia con concentraciones plasmáticas elevadas de linezolid, dándose de forma más frecuente en pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido. El mismo autor en 2014<sup>98</sup> realizó un estudio de farmacocinética poblacional en el que se identificó el aclaramiento de creatinina como uno de los factores que influyen en la farmacocinética de linezolid. Cattaneo et al<sup>100</sup> en 2013 relacionaron la presencia de toxicidad hematológica con C<sub>min</sub> elevadas, pacientes en los que además se describía FG disminuidos respecto a los pacientes que no presentaban toxicidad. Nukui et al<sup>132</sup> relacionaron la presencia de trombocitopenia con aclaramiento de creatinina  $< 60$  mL/min. Tsuji et al<sup>133</sup> en su estudio de farmacocinética poblacional determinó, nuevamente, que el filtrado glomerular era uno de los factores que afectaban al aclaramiento y Vd de los niveles plasmáticos de linezolid.

Un IMC bajo ha sido otro de los factores asociados con niveles supratrapéuticos. En la literatura hay publicados casos descritos en los que pacientes IMC bajo (IMC  $< 16,88$  Kg/m<sup>2</sup>) se asocian con C<sub>min</sub> elevadas de linezolid y trombocitopenia severa secundaria<sup>134</sup>, aunque en este caso en concreto existía también fracaso renal agudo. Sadahiro et al<sup>123</sup> en su modelo PK de la población japonesa en el que se incluían un total de 455 pacientes con 2.539 determinaciones plasmáticas, concluían que un menor peso corporal ( $< 50$  Kg) se relacionaba con AUC<sub>24h</sub> mayores. Tsuji et al<sup>133</sup> en su estudio

de farmacocinética poblacional determinó, nuevamente, que el peso corporal total era uno de los factores que afectaban al aclaramiento y Vd de los niveles plasmáticos de linezolid. Niwa et al<sup>135</sup> en un estudio con 50 pacientes relacionó la presencia de trombocitopenia asociada a linezolid con peso <55 Kg.

La presencia de hepatopatía crónica, y en especial de cirrosis hepática, ha resultado un factor de riesgo independiente asociado con niveles supratrapéuticos de linezolid (y fue factor protector de concentraciones infratrapéuticas). Ikuta et al<sup>103</sup> en 2011 publicaron un estudio en pacientes con infección postoperatoria por SARM que incluyó 43 pacientes postoperados que recibieron tratamiento con linezolid. Describen un aumento de trombocitopenia asociada a este antibiótico en los pacientes con enfermedad hepática crónica respecto a los que no la presentaban, sin embargo, en este caso, no se realizaron niveles plasmáticos para poder correlacionar estos hallazgos con concentraciones supratrapéuticas. En 2015, Zhang et al<sup>105</sup> publicaron un estudio en el que compararon un grupo de pacientes tratados con linezolid con enfermedad hepática crónica sin fallo agudo (n=72) con otro grupo con enfermedad hepática crónica y fallo agudo (n=35) y un tercer grupo con enfermedad hepática crónica y fallo agudo sin tratamiento con linezolid (n=70). Se evaluó la trombocitopenia a día 14, siendo ésta más frecuente el grupo con fallo agudo hepático y tratamiento con linezolid, pero nuevamente sin poder relacionarlo con niveles plasmáticos de linezolid. En 2017, Wicha et al<sup>136</sup> publicaron un estudio piloto en pacientes críticos tratados con linezolid en el que demostraron que la alteración de la capacidad de la función hepática (evaluada mediante la prueba LiMax) se asocia con una reducción del aclaramiento no renal de linezolid. Luque et al<sup>89</sup> en 2019, realizó un estudio caso-control 1:1, en el que se incluyeron un total de 52 pacientes (26 en cada grupo). En este caso sí se pudieron correlacionar los datos con concentraciones plasmáticas de linezolid, evidenciando que en los pacientes con cirrosis hepática se detectaron  $C_{min}$  medias de linezolid más elevadas [20,6 (17,4) vs. 2,7 (11,3);  $P < 0,001$ ], alcanzando también con mayor frecuencia un índice PD óptimo [26 (100%) vs. 16 (61,5%);  $P = 0,002$ ]. Estos datos están en la línea de nuestro estudio, en el que además, se demuestra que aunque la cirrosis hepática presenta mayor riesgo de presentar niveles supratrapéuticos, la enfermedad hepática crónica es también un factor de riesgo independiente.

## 6.7. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La administración de dosis supraterapéuticas de linezolid se ha relacionado con la aparición de toxicidad hematológica (trombocitopenia y anemia). En la población del presente estudio, del total de pacientes evaluables, un 25,3% de los pacientes presentaron un descenso plaquetar  $\geq 25\%$ , con mayor frecuencia en el grupo con niveles supraterapéuticos. No obstante, sólo un 7% de los casos se identificaron como toxicidad plaquetar clínicamente significativa (plaquetas  $< 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ), de los cuales un 1,2% tenían niveles en rango terapéutico y un 5,8% niveles supraterapéuticos. La presencia de toxicidad en la serie roja se evidenció en un 16,5% de la población total evaluable, sin diferencias entre grupos.

La  $C_{\min}$  se ha identificado como un predictor significativo de trombocitopenia durante el tratamiento con linezolid<sup>98</sup>. Según el modelo toxicodinámico de Boak et al<sup>96</sup> una  $C_{\min}$  de linezolid de 8,06 mg/l da lugar a trombocitopenia en un 50% de los casos. Matsumoto et al<sup>98</sup> establecieron el umbral para minimizar la trombocitopenia en una  $C_{\min}$  de 8,2mg/l. Otros autores como Pea et al.<sup>59</sup> lo establecieron en una  $C_{\min} > 7$  mg/l, Nukui et al.<sup>132</sup> en  $C_{\min} > 7,6$  mg/l y Dong et al.<sup>118</sup> en  $C_{\min} > 6,3$ mg/l (con una probabilidad de trombocitopenia del 50%).

Niwa et al<sup>137</sup> en un estudio retrospectivo con 42 pacientes, determinaron que una cantidad de linezolid diaria  $\geq 22$  mg/Kg fue un factor de riesgo independiente para la presencia de trombocitopenia. En un estudio posterior del mismo autor<sup>135</sup> observacional con 50 pacientes, en el que definió la trombocitopenia asociada a linezolid como un descenso de la serie plaquetas  $\geq 25\%$  y un recuento final  $< 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , del mismo modo que en nuestro estudio, muestra una toxicidad del 18% de la serie plaquetar. En este estudio se identificó un peso  $< 55$  Kg y una plaquetas basales  $< 200 \times 10^3 / \mu\text{L}$  como factores de riesgo para presentar toxicidad. Por el contrario el aclaramiento de creatinina  $< 30$  mL/min no resultó estadísticamente significativo.

Gerson et al<sup>99</sup> definieron la toxicidad plaquetar como un descenso  $> 25\%$ , evidenciando una incidencia de plaquetopenia del 2,9% de la población, dato que aumentaba a 4,1% en los casos en los que la duración del tratamiento con linezolid se prolongaba  $> 2$  semanas. En el presente estudio no se ha observado diferencias en la presencia

de toxicidad plaquetar en relaciona al día en que se obtuvo la muestra aunque los pacientes con concentraciones supraterapéuticas tuvieron importantes descenso de la plaquetas desde el primer día.

Fang et al<sup>95</sup> definieron la toxicidad como la presencia de  $< 100.000$  plaquetas/ $\mu\text{L}$  en algún momento durante el tratamiento con linezolid para pacientes con plaquetas superiores a  $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$  en el momento de inicio del antibiótico. Para pacientes con plaquetas inferiores a  $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$  en el momento del inicio del tratamiento se definió la plaquetopenia con un descenso  $> 30\%$  respecto al basal. En su estudio se incluyeron un total de 84 pacientes en los que la probabilidad de trombocitopenia fue del 50% cuando la  $C_{\text{min}}$  fue superior a 7,85 mg/l aumentando hasta un 95% cuando la  $C_{\text{min}}$  aumentaba a 10,55mg/l. En su serie la trombocitopenia apareció en el 21,43% de los pacientes tratados con las dosis habituales de linezolid. En otro estudio, Natsumoto et al<sup>138</sup>, describe los factores de riesgo de trombocitopenia asociada a linezolid. En este caso la plaquetopenia se definía como un descenso  $\geq 50\%$  de las plaquetas respecto a las plaquetas del día de inicio de linezolid. En su estudio incluyen 101 pacientes, de los cuales el 41,6% presentaban criterios de trombocitopenia, aunque sólo un 26% del total presentaba un número final  $< 100.000$  plaquetas. Esta trombocitopenia se asoció a dosis/Kg más elevadas y aclaramiento de creatinina disminuidos. Nukui et al<sup>132</sup> definieron la trombocitopenia como un descenso  $< 75\%$  con respecto al número de plaquetas basales y anemia como un descenso  $\geq 2\text{g/dl}$  de los valores de hemoglobina. En su serie de 30 pacientes, un 56,7% de los pacientes presentaron criterios de toxicidad de la serie plaquetar y un 41,4% de toxicidad en la serie roja. Galar et al<sup>94</sup> definieron la toxicidad hematológica como un descenso  $\geq 30\%$  en el número de plaquetas o hemoglobina respecto al basal. En su serie de 90 pacientes, en el que se incluyeron pacientes críticos y no críticos, sólo un 2,2% de los pacientes desarrollaron anemia durante el tratamiento y un 13,3% de los pacientes desarrollaron una reducción  $\geq 30\%$  de las plaquetas. En su estudio no evidenciaron correlación entre la  $C_{\text{min}}$  y la presencia de efectos adversos o mortalidad, aunque en su caso, para evaluar estos eventos los pacientes fueron clasificados en pacientes con concentraciones de linezolid en rango terapéutico o fuera de rango terapéutico (incluyendo en este grupo tanto niveles infraterapéuticos como supraterapéuticos). Cattaneo et al<sup>100</sup> publicaron en 2013 un estudio observacional prospectivo con 50 pacientes y 210 concentraciones plasmáticas de  $C_{\text{min}}$ , en el que estos valores se midieron desde la

primera semana tras el inicio de tratamiento hasta el final del tratamiento. De los 50 paciente, 9 desarrollaron toxicidad hematológica (anemia recuento de glóbulos rojos  $< 3,0 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , leucopenia  $< 2,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$  o trombocitopenia  $< 125 \times 10^3 / \mu\text{L}$ ), en todos los casos con valores de  $C_{\text{min}}$  significativamente más elevados que el resto de pacientes. La toxicidad, y por tanto, los valores de  $C_{\text{min}}$ , elevados se asociaron con pacientes de mayor edad y valores disminuidos de filtrado glomerular. Tsuji et al<sup>106</sup> describieron en un estudio de farmacocinética poblacional, como los valores de plaquetas y hemoglobina descendían a medida que los niveles plasmáticos de linezolid aumentaban ( $\text{AUC}_{24\text{h}}$ ), en pacientes con alteración de la función renal. Hiraki et al<sup>139</sup> en un estudio similar, encontraron correlación entre el descenso del aclaramiento de linezolid y un mayor descenso en los valores de plaquetas y hemoglobina.

Tal y como muestran los diferentes estudios descritos, la incidencia de trombocitopenia inducida por linezolid varía entre 1,9% y 17,1%<sup>66,102</sup>, probablemente debido a la falta de consenso de la definición de toxicidad hematológica. Estos hallazgos parecen apoyar la hipótesis de la necesidad de la monitorización de niveles de linezolid en el paciente crítico, con el fin de evitar la potencial sobreexposición que podría conllevar un aumento de la toxicidad y la suspensión del tratamiento.

## 6.8. RESOLUCIÓN CLÍNICA

En nuestro estudio se ha demostrado que aquellos pacientes con  $C_{\text{min}} > \text{CMI}$  de las CGP responsables de la infección se asociaron con resolución clínica en el 83% de los casos. Aunque la relación era esperable, no existen datos clínicos que conozcamos que se hayan publicado previamente que relacionen  $C_{\text{min}}$  de linezolid con respuesta clínica. Galar et al<sup>94</sup> en un estudio no evidenciaron correlación entre la  $C_{\text{min}}$  y un resultado clínico favorable, aunque en su caso, para evaluar estos eventos los pacientes fueron clasificados en pacientes con concentraciones de linezolid en rango terapéutico o fuera de rango terapéutico (incluyendo tanto niveles infraterapéuticos como supraterapéuticos).

El objetivo de eficacia clínica para el linezolid establecido es  $\text{AUC}/\text{CMI} > 100$ . Alsultan et al<sup>117</sup> observaron en un estudio de simulación, según modelos farmacocinéticos previos en 999 pacientes virtuales, que los rangos para lograr este objetivo terapéutico de

AUC/CMI > 100 para diferentes valores de CMI de 1, 2 y 4 mg/l, presentaban una buena correlación ( $R^2=0,87$ ) con la  $C_{\min}$ . Aconsejaron que los rangos de la  $C_{\min}$  para conseguir eficacia clínica se establecieran entre 2-5mg/l si la CMI es <2mg/l y entre 5-8mg/l si la CMI=2mg/l. En cambio en patógenos con CMI de 4mg/l era difícil lograr un AUC/CMI >100 sin aumentar el riesgo de toxicidad, ya que se necesitarían  $C_{\min} > 8$  mg/l. Por tanto, con  $C_{\min} < 8$ mg/l, establecido como límite máximo del nivel terapéutico, se puede, podemos asegurar que no se alcanza el objetivo de AUC/CMI >100 por CGP con CMI de 4mg/l.

En la práctica clínica se ha identificado el valor de  $C_{\min} > 2$ mg/l como predictor de > 80% de probabilidad de erradicación bacteriana<sup>97,118</sup>. Por ello se utilizaron valores de  $C_{\min} > 2$ mg/l para la evaluación de la eficacia, ya que la concentración mínima de linezolid se ha correlacionado linealmente con el área bajo la curva estimada<sup>44,140,98</sup>. Dong et al<sup>47</sup> en un estudio con 27 pacientes críticos, correlaciona la presencia de un AUC<sub>24h</sub>/CMI > 100 con una erradicación estafilocócica del 80%. Estos datos son similares a los de nuestra serie si tenemos en cuenta la correlación positiva en  $C_{\min}$  y AUC/CMI descrita previamente.

## 6.9. MORTALIDAD

A lo largo de los años se han realizado múltiples estudios dirigidos a identificar los factores de riesgo asociado con mortalidad en pacientes ingresados en UCI<sup>141-143</sup>. Entre los factores que se han seleccionado destacan la gravedad al ingreso en UCI<sup>144-146</sup> y la presencia de inmunodepresión relacionada con la enfermedad de base o con los tratamientos administrados<sup>147</sup>. En el presente estudio, que analiza un subgrupo de pacientes de UCI que han recibido tratamiento con linezolid (además de otros antimicrobianos), también se han identificado ambos factores como relacionados con mortalidad intra-UCI al que se añade la presencia de concentraciones supratrapéutica o tóxicas de linezolid administrado para el tratamiento de infecciones.

La selección de la variable “concentraciones supratrapéuticas de linezolid” como un factor de riesgo de mortalidad independiente puede ser debido a la suma de diferentes motivos relacionados con las características de los pacientes de este subgrupo (mayor presencia de shock séptico, de drogas vasopresoras, de hepatopatía crónica,

en especial cirrosis hepática y de enfermedad renal crónica) o con la toxicidad plaquetar atribuida a las concentraciones supratrapéuticas de linezolid, a pesar de que no resultaran significativas en el análisis estadístico.

Lindving et al<sup>148</sup>, en una revisión sistemática de la literatura en la que se seleccionaron cinco estudios que incluían pacientes con cirrosis hepática ingresados en UCI con fallo de 1 o más órganos o sistemas publicaron una mortalidad a los 28 días que aumentaba desde el 22,1% en los pacientes con fallo de un solo órgano hasta el 76,7% en aquellos con 3 o más órganos alterados. Kim et al<sup>149</sup> asociaron la trombocitopenia con un incremento de mortalidad en pacientes críticos. En su estudio excluyeron los pacientes que presentaban < 50.000 plaquetas/ $\mu$ L al inicio de tratamiento y se definió plaquetopenia cuando las plaquetas disminuyeron a < 150.000 o  $\geq$  50% con respecto al basal. En este estudio se asoció la presencia de trombocitopenia atribuida a linezolid con un aumento de mortalidad (62,1 % vs 32,3 %) pero no se correlacionó esta información con la determinación de niveles plasmáticos. Galar et al<sup>94</sup> no evidenciaron correlación entre la  $C_{\min}$  y mortalidad, aunque en su caso, para evaluar estos eventos los pacientes fueron clasificados en pacientes con concentraciones de linezolid en rango terapéutico o fuera de rango terapéutico (incluyendo tanto niveles infraterapéuticos como supratrapéuticos).

Actualmente no existe ningún estudio que relacione la determinación de niveles plasmáticos fuera de rango terapéutico de linezolid con un incremento de la mortalidad. Nuestro estudio es el primero que identifica la presencia de niveles de linezolid supratrapéuticos con un aumento de la mortalidad intra UCI de forma independiente.

## 6.10. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Entre las fortalezas que se destacan en nuestro estudio se deben señalar:

- *Las características del grupo de pacientes seleccionado.* Se trata de un grupo de pacientes **homogéneo y representativo** de los pacientes críticos ingresados en UCI españolas, a los que se les ha administrado el tratamiento por vía intravenosa siguiendo las indicaciones de la ficha técnica<sup>1</sup>. Posteriormente a la determinación de los niveles plasmáticos se ajustaron las dosis, los intervalos y/o la forma de administración, en

los casos en los que fue necesario, siguiendo las recomendaciones del Servicio de Farmacia.

- *El número de pacientes incluidos en el estudio.* Es el estudio hasta el momento que incluye el **mayor número** de pacientes críticos ingresados en UCI. A diferencia de otros estudios se han incluido los pacientes con enfermedades onco-hematológicas por lo que la información se ajusta a la práctica clínica.
- *La infraestructura disponible en el hospital para la determinación de concentraciones plasmáticas de diferentes fármacos.* Desde hace años existe un **laboratorio** para la determinación de niveles plasmáticos dentro del Servicio de Farmacia que ha ido ampliando su capacidad de análisis y mejorando su respuesta en tiempo real.
- *Los factores identificados con concentraciones subterapéuticas o supratherapéuticas de Linezolid.* Los factores identificados **no son modificables** ya que forman parte de las características de los pacientes (perfil). Sin embargo la presencia de cualquiera de ellos señala la necesidad de la monitorización de las concentraciones plasmáticas cuando se utilicen en pacientes críticos (en especial en aquellos con uno o más fallos de órganos o sistemas. Los puntos de corte identificados de cada uno de ellos permite seleccionar con mayor precisión los pacientes que se pueden beneficiar de la determinación de los niveles plasmáticos. Así mismo abren una línea de estudio para el futuro para optimizar las dosis e intervalos de linezolid desde el primer día de su prescripción.
- *La relación entre niveles infraterapéuticos y respuesta clínica.* En pacientes con niveles infraterapéuticos, se ha podido establecer una relación entre niveles subterapéuticos y fracaso clínico. El éxito del tratamiento de una infección depende de que exista lo antes posible una concentración adecuada en el foco de la infección capaz de eliminar las bacterias responsables de la misma. Para ello, en los pacientes con riesgo de concentraciones subterapéuticas serán necesarias nuevas estrategias terapéuticas para conseguir niveles plasmáticos correctos desde el primer día del tratamiento, como el aumento de dosis y/o su administración en perfusión continua<sup>150</sup>.

- *La relación entre niveles supratherapéuticos y mortalidad-intraUCI.* Se ha establecido por primera vez una relación entre pacientes con niveles supratherapéuticos de linezolid y de mortalidad intra UCI. Aunque la presencia de toxicidad en la línea plaquetar fue superior en estos pacientes las características de los pacientes con concentraciones supratherapéuticas justifican en parte la mayor mortalidad.

### 6.11. LIMITACIONES

El presente trabajo tiene limitaciones relacionadas con el ámbito del hospital, los pacientes incluidos, el material y método seguido y la interpretación de los resultados que deben considerarse para valorar los resultados y que se describen a continuación:

- *Ámbito del estudio.* Se ha llevado a cabo en una sola UCI de un centro hospitalario de tercer nivel por lo que sus resultados son aplicables a ese entorno hospitalario. No obstante, el que se haya realizado en un solo centro ha contribuido a homogeneizar el manejo, procesamiento y análisis de las muestras ya que han sido realizadas todas ellas en el mismo laboratorio de farmacocinéticas y en las mismas condiciones. Por otro lado, el hospital del Mar es de los pocos centros a nivel estatal que realizan en la práctica clínica determinación de niveles plasmáticos y TDM por lo que la experiencia en este campo minimiza posibles errores a la hora de la correcta extracción y análisis de muestras plasmáticas.
- *Exclusión de pacientes con terapia de depuración extrarrenal (TDER).* En las UCI se utilizan diferentes terapias extracorpóreas (hemodiálisis, TRRC, ECMO) que han sido motivo de exclusión de pacientes en el presente trabajo a pesar de utilizar linezolid durante la estancia en UCI. Este hecho implica que un porcentaje de los pacientes críticos que utilizan linezolid queden excluidos de las conclusiones de nuestro estudio aunque se han publicados estudios o casos clínicos que analizan el comportamiento de la farmacocinética de linezolid en pacientes que utilizan dichas técnicas<sup>151-153</sup>.

- *Cálculo de la función renal.* Existen diferentes fórmulas para la estimación del filtrado glomerular (MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-Gault). En nuestro estudio se ha calculado el FG con cuatro fórmulas siendo mínimas las diferencias entre ellas por lo que se ha utilizado la fórmula CKD-EPI ya que en la práctica clínica actual es la más utilizada. En estudios previos realizados en otros centros han utilizado otras fórmulas de estimación por lo que los resultados podrían variar en función del método de estimación de FG y no ser comparables.
- *Día de extracción de la muestra analizada.* Todas las muestras se extrajeron a partir de la tercera dosis administrada, que es cuando se considera que se ha alcanzado el estado estacionario. Las muestras plasmáticas se extrajeron en diferentes días de tratamiento (entre el segundo y quinto día), hecho que puede condicionar los resultados. Este hecho fue evaluado durante el estudio y no existieron diferencias significativas en la distribución de los pacientes entre cada subgrupo analizado.
- *Evaluación de la respuesta clínica.* El número de pacientes en los que se evaluó la respuesta clínica fue muy reducido ya que más de la mitad de los casos estudiados no tuvieron confirmación de CGP de la infección, no se pudo disponer de la CMI de la bacteria responsable o el tratamiento se retiró o se modificó antes de los tres días. Sin embargo, los casos en los que existían datos clínicos y microbiológicos se ha demostrado que las concentraciones infraterapéuticas se acompañaron de un alto porcentaje de fracaso clínico.



# 7

## CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

El análisis de los datos clínicos y analíticos incluidos en esta tesis doctoral permite establecer las siguientes conclusiones:

1. Sólo el 30% de los pacientes tratados con linezolid a las dosis y forma de administración establecidas en la ficha técnica presentaron niveles plasmáticos en el valle ( $C_{\min}$ ) en rango terapéutico.
2. Los factores asociados de forma independiente con niveles plasmáticos infraterapéuticos fueron un índice de masa corporal superior a  $27,8 \text{ Kg/m}^2$  y un filtrado glomerular superior a  $97,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .
3. Los factores asociados de forma independiente con niveles supratapéuticos fueron un índice de masa corporal inferior a  $24,9 \text{ Kg/m}^2$  y un filtrado glomerular inferior a  $57,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$  así como la presencia de hepatopatía crónica.
4. Los pacientes con niveles supratapéuticos presentaron mayor toxicidad en la serie plaquetar. Existe una correlación lineal entre el descenso de plaquetas y la concentración valle de linezolid ( $C_{\min}$ ).
5. Los pacientes con niveles infraterapéuticos de linezolid presentaron de forma significativa mayor porcentaje de fracaso terapéutico de los procesos infecciosos tratados con dicho antibiótico.
6. Los pacientes con niveles supratapéuticos presentaron, de forma significativa, mayor mortalidad durante su ingreso en UCI. La "concentración de linezolid supratapéutica" fue una variable asociada de forma independiente con mortalidad.

Las conclusiones anteriores confirman la hipótesis de esta tesis doctoral de que "es posible identificar la población de pacientes críticos ingresados en un Servicio de Medicina Intensiva, en los que las concentraciones plasmáticas de linezolid administrado siguiendo la dosificación recomendada en ficha técnica se encuentran fuera de rango terapéutico ya sea por alcanzar concentraciones plasmáticas valle subterapéuticas o supratapéuticas".



# 8

LÍNEAS DE FUTURO



## LÍNEAS DE FUTURO

En esta tesis doctoral se han identificado los factores de riesgo asociados a niveles fuera de rango terapéutico de linezolid en pacientes críticos así como el impacto clínico de las concentraciones infraterapéutica y supraterapéuticas. El análisis de los datos incluidos en el estudio y las implicaciones que conlleva la confirmación de la hipótesis de la tesis establecen varias líneas de investigación en el futuro.

***Optimización de la dosis inicial de linezolid (primer día de tratamiento) para conseguir niveles plasmático dentro de rango terapéutico en las primeras 24 horas de su administración.***

Para ello es necesario tener en cuenta los factores de riesgo identificados con concentraciones fuera de rango terapéutico (peso o IMC y FG). Cojutti et al<sup>87</sup> proponen el ajuste de dosificación en función del FG y no en función de IMC (incluso en la población obesa). En su estudio, que incluye pacientes con infecciones por estafilococos coagulasa negativa, establecieron que el aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula CKD-EPI fue la única variable que mejoró el modelo de ajuste de dosificación. Proponen un descenso de dosis a 450mg/12h en pacientes con un aclaramiento CKD-EPI <130ml/min/1,73m<sup>2</sup> y un aumento de dosis a 450mg/8h en pacientes con un aclaramiento de creatinina CKD-EPI ≥60ml/min/1,73m<sup>2</sup>. En su estudio no se recomienda la utilización de 600mg/8h. En cambio, Cai et al<sup>154</sup> propone un ajuste de dosis ajustado al peso. En un ensayo clínico, con voluntarios sanos (Fase I) clasificados en bajo peso (Peso ≤ 50Kg) o alto peso (Peso ≥ 80Kg) administró una dosis de 600 mg en 30 minutos y tras un periodo de 72h, se administró una dosis única ajustada a peso (10mg/Kg) también en 30min. En el caso de la dosis única de 600mg, las C<sub>min</sub> en el grupo de bajo peso resultaron mucho más elevadas respecto al grupo de alto peso, en cambio, con la administración de la dosis 10 mg/Kg las C<sub>min</sub> fueron similares en ambos grupos. Este régimen de dosificación no tuvo en cuenta otros factores asociados con niveles fuera de rango terapéuticos. Corcione et al<sup>155</sup> publican dos casos de paciente obesos con IMC similares (72-66 Kg/m<sup>2</sup>) en los que en el primer caso la C<sub>min</sub> alcanzada de linezolid con dosis de 600 mg cada 8h fueron de 0,88 mg/l mientras que en el segundo caso fue de 11,9 mg/l. La diferencia entre ambos fue la función renal. En el primer caso el paciente presentaba un FG >120 ml/

min y en el segundo caso 40 ml/min. No existe un único parámetro a tener en cuenta para el ajuste de dosis de linezolid, sino que dosificación inicial debe individualizarse y la monitorización posterior es imprescindible para un correcto ajuste.

***Ajustes de dosis para optimizar las concentraciones plasmáticas de linezolid fuera de rango terapéutico.***

Existe una gran controversia de como optimizar la dosificación de linezolid cuando los niveles plasmáticos ( $C_{\min}$ ) están fuera de rango terapéutico. Las diferentes estrategias propuestas incluyen el aumento en la dosis diaria total, la reducción del intervalo de administración cada 8 o cada 6 horas o el incremento del tiempo de administración a dos-cuatro horas (perfusión extendida) o bien en perfusión continua<sup>121,156</sup>. En los pacientes críticos, varios estudios demuestran que la perfusión continua del fármaco es la más idónea en el paciente crítico. De Pascale et al<sup>157</sup> realizaron un estudio prospectivo aleatorizado controlado en pacientes obesos críticos con neumonía asociada a ventilación mecánica para comparar las concentraciones de linezolid en plasma y líquido de revestimiento epitelial tras la administración intermitente frente a la infusión continua de linezolid. La perfusión continua fue más efectiva que la intermitente frente a patógenos con CMI elevadas. Ademdri et al<sup>121</sup>, en su estudio en paciente críticos con sepsis, consiguió alcanzar un AUC/CMI  $\geq 80$  (tomando como valor de referencia una CIM de 2 mg/l) en el 87,5% de pacientes del grupo de perfusión continua con linezolid frente a un 62,5% en el de perfusión intermitente. Publicaciones de casos clínicos, demuestran además, que existe una implicación clínica de las concentraciones plasmáticas de linezolid. En un caso de neumonía comunitaria por *S. aureus meticilin-resistente* leucocidina positiva de Pantón-Valentine, hasta que no se alcanzaron concentraciones plasmáticas adecuadas de linezolid ( $C_{\min} \geq 4$  mg/l), no se obtuvo la negativización de los cultivos de exudado pulmonar<sup>150</sup>, sin relacionarse con la aparición de ningún tipo de toxicidad a pesar de la administración de dosis fue entre 1,5 y 2 veces superior a la habitual recomendada. Es necesario conocer cuál es la mejor estrategia para conseguir las concentraciones más altas posibles dentro de rangos terapéuticos

***Estudio multicéntrico en pacientes críticos que compruebe los niveles farmacocinéticos de antimicrobianos administrados según las indicaciones de ficha técnica.***

El presente estudio, de un solo centro, se limita a la valoración de linezolid pero es necesario conocer si los niveles fuera de rango terapéutico también están presentes en otros antibióticos o antifúngicos utilizados con gran frecuencia en pacientes críticos como indicarían los datos de un estudio multicéntrico internacional<sup>158</sup>.

***Estudios farmacocinéticos de la utilización en pacientes críticos, en la práctica real, de los nuevos antibióticos y antifúngicos.***

La monitorización de antimicrobianos como aminoglucósidos o vancomicina está consolidada en la práctica clínica habitual hospitalaria desde hace varios años, siendo una estrategia indispensable a la hora de ajustar la dosificación de estos antimicrobianos<sup>159</sup>. Los nuevos antimicrobianos precisan de estudios específicos, en pacientes críticos, y dentro de ellos en aquellos que utilizan TDER para optimizar su dosificación que evite fracasos terapéuticos o efectos adversos por toxicidad por sobreexposición.



# 9

## BIBLIOGRAFÍA



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS). Estudio Nacional de vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Registro ENVIN-HELICS. Informe anual 2019. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202019.pdf>
2. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999. doi:10.1378/chest.115.2.462
3. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000. doi:10.1378/chest.118.1.146
4. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. *Clin Infect Dis*. 2001. doi:10.1086/321893
5. Álvarez-Lerma F, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs*. 2012. doi:10.2165/11599520-000000000-00000
6. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp*. 2012;36(1). doi:10.1016/j.farma.2011.10.001
7. Álvarez Lerma F, Palomar Martínez M. Decálogo de normas para la utilización de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2000;24(2):69-77. doi:10.1016/S0210-5691(00)79561-1

8. Álvarez Lerma F, Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo Ó. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2010;34(9):600-608. doi:10.1016/j.medin.2010.03.001
9. Ruiz J, Ramirez P, Gordon M, et al. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study. *Med Intensiva*. 2018;42(5):266-273. doi:10.1016/j.medin.2017.07.002
10. Garnacho-Montero J, Escorresca-Ortega A, Fernández-Delgado E. Antibiotic de-escalation in the ICU: How is it best done? *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(2):193-198. doi:10.1097/QCO.0000000000000141
11. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: Results from an observational study. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):41-49. doi:10.1007/s00134-013-3148-9
12. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*. 2016;62(8):1009-1017. doi:10.1093/cid/civ1199
13. Gutiérrez-Pizarra A, Leone M, Garnacho-Montero J, Martin C, Martin-Loeches I. Collaborative approach of individual participant data of prospective studies of de-escalation in non-immunosuppressed critically ill patients with sepsis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(4):457-465. doi:10.1080/17512433.2017.1293520
14. van Duijn PJ, Verbrugghe W, Jorens PG, et al. The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):401-409. doi:10.1016/S1473-3099(18)30056-2

15. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the “candida score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1624-1633. doi:10.1097/CCM.0b013e31819daa14
16. Alvarez Lerma F. Ministerio de Sanidad, consumo y Bienestar Social. Seguridad del Pacientes. Jornada del Programa de seguridad en los pacientes críticos. Proyectos Zero. Actualización del proyecto resistencia Zero. 2018. Disponible en: [https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2018/11/jornada-13-nov-rz-nz-ituz/F\\_Alvarez-RZ.pdf](https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2018/11/jornada-13-nov-rz-nz-ituz/F_Alvarez-RZ.pdf).
17. Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest*. 2011;139(5):1210-1220. doi:10.1378/chest.10-2371
18. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-851. doi:10.1097/CCM.0b013e3181961bff
19. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2015;39(9):563-572. doi:10.1016/j.medin.2015.07.009
20. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2013. doi:10.1007/s00134-013-3088-4
21. Ulldemolins M, Rello J. The Relevance of Drug Volume of Distribution in Antibiotic Dosing. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011. doi:10.2174/138920111798808365
22. McKinnon PS, Davis SL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infections diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004. doi:10.1007/s10096-004-1107-7

23. Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infect Dis*. 2014. doi:10.1186/1471-2334-14-288
24. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*. 2015. doi:10.1016/j.jiac.2015.02.001
25. A. Roberts J. Using PK/PD to Optimize Antibiotic Dosing for Critically Ill Patients. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011. doi:10.2174/138920111798808329
26. Vincent JL, Bassetti M, François B, et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care*. 2016;20(1). doi:10.1186/s13054-016-1285-6
27. Heffernan AJ, Sime FB, Taccone FS, Roberts JA. How to optimize antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2018. doi:10.1097/QCO.0000000000000494
28. Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. Individualising Therapy to Minimize Bacterial Multidrug Resistance. *Drugs*. 2018. doi:10.1007/s40265-018-0891-9
29. Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? *Drugs*. 2018. doi:10.1007/s40265-018-0880-z
30. Mackenzie FM, Gould IM. The post-antibiotic effect. *J Antimicrob Chemother*. 1993. doi:10.1093/jac/32.4.519
31. Tängdén T, Ramos Martín V, Felton TW, et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med*. 2017;43(7):1021-1032. doi:10.1007/s00134-017-4780-6

32. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Grau S, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in the intensive care unit. *Drugs*. 2001;61(6):763-775. doi:http://dx.doi.org/10.2165/11599520-000000000-00000
33. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial Therapy in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1009-1034. doi:10.2165/00003088-200544100-00002
34. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010. doi:10.1097/ACO.0b013e328339ef0a
35. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):99-110. doi:10.2165/11539220-000000000-00000
36. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498-509. doi:10.1016/S1473-3099(14)70036-2
37. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(5):412-420. doi:10.1097/MCC.0000000000000229
38. Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. In: *Clinical Chemistry*. ; 1998. doi:10.1093/clinchem/44.5.1129
39. Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, et al. Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008. doi:10.1016/s0213-005x(08)72695-8
40. Bailie GR, Mathews A. Quantitative and qualitative assessment of serum concentration monitoring and dosage adjustment of aminoglycosides. *Ther Drug Monit*. 1988. doi:10.1097/00007691-198803000-00009

41. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998. doi:10.1128/aac.42.3.521
42. Blondeau JM, Hansen G, Metzler K, Hedlin P. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: Mutant prevention concentration. In: *Journal of Chemotherapy.* ; 2004. doi:10.1080/1120009x.2004.11782371
43. Álvarez-Lerma F, Grau S, Marín-Casino M, et al. Monitorización de concentraciones plasmáticas de antibióticos en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006. doi:10.1157/13083369
44. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: A retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010. doi:10.1128/AAC.00177-10
45. Zoller M, Maier B, Hornuss C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: A prospective observational study. *Crit Care.* 2014. doi:10.1186/cc13984
46. Rao GG, Konicki R, Cattaneo D, Alffenaar JW, Marriott DJE, Neely M. Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Ther Drug Monit.* 2020;42(1):83-92. doi:10.1097/FTD.0000000000000710
47. Dong H, Wang X, Dong Y, et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill Intensive Care Unit patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2011. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.05.007
48. Foj Capell L, Soriano Viladomiu À, Brunet Serra M, López Galera RM. Determinación de linezolid en plasma mediante cromatografía líquida de alta resolución para la monitorización terapéutica en pacientes. *Rev del Lab Clin.* 2011. doi:10.1016/j.labcli.2011.06.006

49. Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. Understanding PK/PD. *Intensive Care Med.* 2016;42(11):1797-1800. doi:10.1007/s00134-015-4032-6
50. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: Pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):756-773. doi:10.2165/00003088-200645080-00001
51. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactams in critically ill patients: Proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(4):332-339. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008
52. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(4). doi:10.1186/cc9091
53. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(SUPPL. 2). doi:10.1093/jac/dkq516
54. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents.* 2007. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.02.002
55. Roberts JA, Lipman J, Blot S, Rello J. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Curr Opin Crit Care.* 2008. doi:10.1097/MCC.0b013e3283021b3a
56. Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: Clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis.* 2007. doi:10.1086/510590
57. De Pascale G, Fortuna S, Tumbarello M, et al. Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):103-110. doi:10.1007/s00134-014-3550-y

58. Zhu LL, Zhou Q. Optimal infusion rate in antimicrobial therapy: Explosion of evidence in the last five years. *Infect Drug Resist.* 2018. doi:10.2147/IDR.S167616
59. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):2034-2042. doi:10.1093/jac/dks153
60. Woodford N, Livermore DM. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. *J Infect.* 2009;59(SUPPL. 1). doi:10.1016/S0163-4453(09)60003-7
61. Dresser LD, Rybak MJ. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy.* 1998. doi:10.1002/j.1875-9114.1998.tb03109.x
62. Mutnick AH, Biedenbach DJ, Turnidge JD, Jones RN. Spectrum and potency evaluation of a new oxazolidinone, linezolid: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-2000. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;43(1):65-73. doi:10.1016/S0732-8893(02)00371-1
63. Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T, Aeschlimann JR, Kaatz GW. Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperzolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, and *Ente*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(3):721-724. doi:10.1128/aac.42.3.721
64. Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace J. In vitro activities of linezolid against multiple *Nocardia* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(4):1295-1297. doi:10.1128/AAC.45.4.1295-1297.2001

65. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012. doi:10.1093/cid/cir895
66. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or  $\beta$ -lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2008. doi:10.1016/S1473-3099(07)70312-2
67. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: Comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003. doi:10.1128/AAC.47.6.1824-1831.2003
68. Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(5):409-415. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.07.001
69. Livermore DM. Linezolid in vitro: Mechanism and antibacterial spectrum. *J Antimicrob Chemother*. 2003. doi:10.1093/jac/dkg249
70. Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, et al. Resistance to linezolid: Characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001. doi:10.1128/AAC.45.7.2154-2156.2001
71. Gemmell CG, Ford CW. Virulence factor expression by Gram-positive cocci exposed to subinhibitory concentrations of linezolid. *J Antimicrob Chemother*. 2002. doi:10.1093/jac/dkf192
72. Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, Batts DH. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral and intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2003. doi:10.1093/jac/dkg180

73. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [14C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos*. 2001.
74. Welshman IR, Sisson TA, Jungbluth GL, Stalker DJ, Hopkins NK. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharm Drug Dispos*. 2001;22(3):91-97. doi:10.1002/bdd.255
75. Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin*. 2010. doi:10.1185/03007990903512057
76. Wiskirchen DE, Shepard A, Kuti JL, Nicolau DP. Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011. doi:10.1128/AAC.00445-11
77. Wynalda MA, Hauer MJ, Wienkers LC. Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(9):1014-1017.
78. Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO. Linezolid: An oxazolidinone antimicrobial agent. *Clin Ther*. 2001. doi:10.1016/S0149-2918(01)80043-6
79. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*. 2003. doi:10.1016/S0891-5520(03)00065-5
80. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. Clinical Pharmacodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(15):1411-1423. doi:10.2165/00003088-200342150-00007

81. Dong H, Xie J, Chen L, et al. Developments in the pharmacokinetic/pharmacodynamic index of linezolid: A step toward dose optimization using Monte Carlo simulation in critically ill patients. *Int J Infect Dis*. 2014. doi:10.1016/j.ijid.2014.01.016
82. Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(6):595-600. doi:10.1517/17425255.2016.1170807
83. Töpper C, Steinbach CL, Dorn C, et al. Variable linezolid exposure in ICU patients—possible role of drug-drug interactions. *Ther Drug Monit*. 2016;1. doi:10.1097/FTD.0000000000000324
84. Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121(4):303-308. doi:10.1111/bcpt.12797
85. Morata L, De la Calle C, Gomez-Cerquera JM, et al. Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(9). doi:10.1080/14656566.2016.1182154
86. Morata L, Cuesta M, Rojas JF, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013. doi:10.1128/AAC.01694-12
87. Cojutti P, Pai MP, Pea F. Population Pharmacokinetics and Dosing Considerations for the Use of Linezolid in Overweight and Obese Adult Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(8):989-1000. doi:10.1007/s40262-017-0606-5
88. Taubert M, Zoller M, Maier B, et al. Predictors of inadequate linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(9):5254-5261. doi:10.1128/AAC.00356-16

89. Luque S, Muñoz-Bermudez R, Echeverría-Esnaol D, et al. Linezolid Dosing in Patients with Liver Cirrhosis: Standard Dosing Risk Toxicity. *Ther Drug Monit.* 2019. doi:10.1097/FTD.0000000000000665
90. Cojutti P, Maximova N, Crichiutti G, Isola M, Pea F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: A step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):198-206. doi:10.1093/jac/dku337
91. Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: In silico and in vitro approaches to explain its mechanism. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(2):229-236. doi:10.1177/0091270010366445
92. Pea F, Cadeo B, Cojutti PG, Pecori D, Bassetti M. Linezolid underexposure in a hypothyroid patient on levothyroxine replacement therapy: A case report. *Ther Drug Monit.* 2014. doi:10.1097/FTD.0000000000000069
93. Bolhuis MS, Van Altena R, Uges DRA, Van Der Werf TS, Kosterink JGW, Alffenaar JWC. Clarithromycin significantly increases linezolid serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(12):5418-5419. doi:10.1128/AAC.00757-10
94. Galar A, Valerio M, Muñoz P, et al. Systematic therapeutic drug monitoring for linezolid: Variability and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017. doi:10.1128/AAC.00687-17
95. Fang J, Chen C, Wu Y, et al. Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring?—Experience from a prospective observational study. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):493-493. doi:10.21037/atm.2020.03.207
96. Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, et al. Clinical population pharmacokinetics and toxicodynamics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(4):2334-2343. doi:10.1128/AAC.01885-13

97. Cattaneo D, Alffenaar JW, Neely M. Drug monitoring and individual dose optimization of antimicrobial drugs: Oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(5):533-544. doi:10.1517/17425255.2016.1166204
98. Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(3):242-247. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.05.010
99. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: Summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002. doi:10.1128/AAC.46.8.2723-2726.2002
100. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2013. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.02.020
101. Hiraki Y, Tsuji Y, Hiraike M, et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia. *Scand J Infect Dis.* 2012. doi:10.3109/00365548.2011.608712
102. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: Experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis.* 2003;36(2):159-168. doi:10.1086/345744
103. Ikuta SI, Tanimura K, Yasui C, et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery. *J Infect Chemother.* 2011;17(3):388-391. doi:10.1007/s10156-010-0188-8
104. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(5):1867-1873. doi:10.1128/AAC.01185-10

105. Zhang Y-M, Yu W, Zhou N, et al. High frequency of thrombocytopenia in patients with acute-on-chronic liver failure treated with linezolid. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015.
106. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, et al. Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction. *J Infect Chemother.* 2011. doi:10.1007/s10156-010-0080-6
107. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis.* 2002. doi:10.1086/338403
108. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents.* 2010. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.02.019
109. Hanai Y, Matsuo K, Ogawa M, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia. *J Infect Chemother.* 2016. doi:10.1016/j.jiac.2016.05.003
110. Wiener M, Guo Y, Patel G, Fries BC. Lactic acidosis after treatment with linezolid. *Infection.* 2007. doi:10.1007/s15010-007-6302-x
111. McKinley SH, Foroozan R. Optic neuropathy associated with linezolid treatment. *J Neuro-Ophthalmology.* 2005. doi:10.1097/00041327-200503000-00005
112. Grohmann SM, Berman A, Grassi MA. Linezolid-induced photoreceptor dysfunction masquerading as autoimmune retinopathy. *Doc Ophthalmol.* 2020;140(1):77-82. doi:10.1007/s10633-019-09725-3
113. Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int.* 2012. doi:10.1038/ki.2011.339

114. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS). Estudio Nacional de vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Registro ENVIN-HELICS. Manual de usuario. Disponible en: [https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual\\_2020.pdf](https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Manual_2020.pdf).
115. Yang M, Zhang J, Chen Y, et al. Optimization of linezolid treatment regimens for Gram-positive bacterial infections based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Future Microbiol.* 2017;12(1):39-50. doi:10.2217/fmb-2016-0140
116. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464
117. Alsultan A. Determining therapeutic trough ranges for linezolid. *Saudi Pharm J.* 2019;27(8):1061-1063. doi:10.1016/j.jsps.2019.09.002
118. Dong HY, Xie J, Chen LH, Wang TT, Zhao YR, Dong YL. Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(6):1029-1035. doi:10.1007/s10096-013-2041-3
119. Cattaneo D, Gervasoni C, Cozzi V, Castoldi S, Baldelli S, Clementi E. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *Int J Antimicrob Agents.* 2016. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.08.023
120. Minichmayr IK, Schaeftlein A, Kuti JL, Zeitlinger M, Kloft C. Clinical Determinants of Target Non-Attainment of Linezolid in Plasma and Interstitial Space Fluid: A Pooled Population Pharmacokinetic Analysis with Focus on Critically Ill Patients. *Clin Pharmacokinet.* 2017. doi:10.1007/s40262-016-0463-7

121. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2008. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.09.009
122. Sisson TL, Jungbluth GL, Hopkins NK. Age and sex effects on the pharmacokinetics of linezolid. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;57(11):793-797. doi:10.1007/s00228-001-0380-y
123. Abe S, Chiba K, Cirincione B, Grasela TH, Ito K, Suwa T. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: Application to lower body weight and elderly patients. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(9):1071-1078. doi:10.1177/0091270009337947
124. Simon P, Busse D, Petroff D, et al. Linezolid Concentrations in Plasma and Subcutaneous Tissue are Reduced in Obese Patients, Resulting in a Higher Risk of Underdosing in Critically Ill Patients: A Controlled Clinical Pharmacokinetic Study. *J Clin Med*. 2020. doi:10.3390/jcm9041067
125. Xie F, Mantzarlis K, Malliotakis P, et al. Pharmacokinetic evaluation of linezolid administered intravenously in obese patients with pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2019. doi:10.1093/jac/dky500
126. Muzevich KM, Lee KB. Subtherapeutic linezolid concentrations in a patient with morbid obesity and methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia: Case report and review of the literature. *Ann Pharmacother*. 2013;47(6). doi:10.1345/aph.1R707
127. Blackman AL, Jarugula P, Nicolau DP, et al. Evaluation of linezolid pharmacokinetics in critically-ill obese patients with severe skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020. doi:10.1128/aac.01619-20
128. Hamilton R, Thai XC, Ameri D, Pai MP. Oral bioavailability of linezolid before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: Is dose modification necessary in obese subjects? *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(3):666-673. doi:10.1093/jac/dks431

129. Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. *Ann Pharmacother.* 2005;39(3):427-432. doi:10.1345/aph.1E484
130. Tsuji Y, Hiraki Y, Matsumoto K, et al. Evaluation of the pharmacokinetics of linezolid in an obese Japanese patient. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(8):626-629. doi:10.3109/00365548.2011.652164
131. Bhalodi AA, Pappasavas PK, Tishler DS, Nicolau DP, Kuti JL. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1144-1149. doi:10.1128/AAC.01453-12
132. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(9):2128-1933. doi:10.1093/jac/dkt133
133. Tsuji Y, Yukawa E, Hiraki Y, et al. Population pharmacokinetic analysis of linezolid in low body weight patients with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(9):967-973. doi:10.1002/jcph.133
134. Echeverría-Esnal D, Retamero A, Pardos SL, Grau S. Severe thrombocytopenia caused by linezolid poisoning in an underweight critically ill patient with renal impairment treated with the recommended doses. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(3):213-214. doi:10.1016/j.eimc.2015.06.012
135. Niwa T, Watanabe T, Suzuki A, et al. Reduction of linezolid-associated thrombocytopenia by the dose adjustment based on the risk factors such as basal platelet count and body weight. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(1):93-97. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.012
136. Wicha SG, Frey OR, Roehr AC, et al. Linezolid in liver failure: exploring the value of the maximal liver function capacity (LiMAX) test in a pharmacokinetic pilot study. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(4):557-563. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.06.023

137. Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, et al. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy. *Clin Ther.* 2009;31(10):2126-2133. doi:10.1016/j.clinthera.2009.10.017
138. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection.* 2014;42(6). doi:10.1007/s15010-014-0674-5
139. Hiraki Y, Tsuji Y, Matsumoto K, Morita K, Kamimura H, Karube Y. Influence of linezolid clearance on the induction of thrombocytopenia and reduction of hemoglobin. *Am J Med Sci.* 2011;342(6):456-460. doi:10.1097/MAJ.0b013e318218cf18
140. Srinivas NR, Syed M. Applicability of a Single Time Point Strategy for the Prediction of Area Under the Concentration Curve of Linezolid in Patients. *Drugs R D.* 2016;16(1):69-79.
141. Chen YC, Lin SF, Liu CJ, Jiang DDS, Yang PC, Chang SC. Risk factors for ICU mortality in critically ill patients. *J Formos Med Assoc.* 2001.
142. Weigl W, Adamski J, Goryński P, Kański A, Hultström M. ICU mortality and variables associated with ICU survival in Poland: A nationwide database study. *Eur J Anaesthesiol.* 2018. doi:10.1097/EJA.0000000000000889
143. Santa Cruz R, Villarejo F, Figueroa A, Cortés-Jofré M, Gagliardi J, Navarrete M. Mortality in critically ill elderly individuals receiving mechanical ventilation. *Respir Care.* 2019. doi:10.4187/respcare.06586
144. Lee H, Lim CW, Hong HP, et al. Efficacy of the APACHE II score at ICU discharge in predicting post-ICU mortality and ICU readmission in critically ill surgical patients. *Anaesth Intensive Care.* 2015. doi:10.1177/0310057x1504300206
145. Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2011.

146. Haidri FR, Rizvi N, Motiani B. Role of apache score in predicting mortality in chest ICU. *J Pak Med Assoc.* 2011.
147. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011. doi:10.1001/jama.2011.1829
148. Lindvig KP, Teisner AS, Kjeldsen J, et al. Allocation of patients with liver cirrhosis and organ failure to intensive care: Systematic review and a proposal for clinical practice. *World J Gastroenterol.* 2015. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8964
149. Kim HS, Lee E, Cho YJ, Lee YJ, Rhie SJ. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study. *J Clin Pharm Ther.* 2019. doi:10.1111/jcpt.12762
150. Álvarez-Lerma F, Muñoz-Bermúdez R, Samper-Sánchez MA, Gracia Arnilla MP, Grau S, Luque S. Successful treatment of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia with high doses of linezolid administered in continuous infusion. *Med Intensiva.* 2017. doi:10.1016/j.medin.2016.04.006
151. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, 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. doi:10.1097/01.CCM.0000147687.06808.92
152. Swoboda S, Ober MC, Lichtenstern C, et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010. doi:10.1007/s00228-009-0766-9
153. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2012. doi:10.1016/j.jcrc.2012.02.013

154. Cai Y, Chai D, Falagas ME, et al. Weight-adjusted versus fixed dose of linezolid for Chinese healthy volunteers of higher and lower body weight: A Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(3):309-315. doi:10.1517/13543784.2013.766716
155. Corcione S, Pagani N, Baietto L, et al. Pharmacokinetics of high dosage of linezolid in two morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(8):2417-2418. doi:10.1093/jac/dkv126
156. Boselli E, Breilh D, Caillault-Sergent A, et al. Alveolar diffusion and pharmacokinetics of linezolid administered in continuous infusion to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2012. doi:10.1093/jac/dks022
157. G. DP, S. F, L. M, et al. Linezolid continuous infusion in obese patients with nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med*. 2013.
158. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014. doi:10.1093/cid/ciu027
159. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med*. 2020. doi:10.1007/s00134-020-06050-1





# 10

ANEXOS



### 10.1. ANEXO 1. CURVAS PATRÓN DE LAS SOLUCIONES DE TRABAJO.

Las concentraciones de linezolid de las soluciones de trabajo se calculan a partir de una solución madre compuesta por 1000 mg/l de linezolid. Las diferentes concentraciones resultan de las siguientes diluciones que se muestran en la tabla 29.

Tabla 29. Diluciones de la solución madre para la obtención de las soluciones de trabajo.

Soluciones de trabajo	Dilución
Patrón 50,0 mg/l	0,25 ml sol 1000/5mL plasma
Patrón 10,0 mg/l	0,50 ml sol 100/5mL plasma
Patrón 5,00 mg/l	0,25 ml sol 100/5mL plasma
Patrón 1,00 mg/l	0,50 ml sol 10/5mL plasma
Patrón 0,50 mg/l	0,25 ml sol 10/5mL plasma

La concentración final de las diluciones de trabajo no es exacta ya que puede variar mínimamente en función de varios parámetros y, por tanto, debemos ajustar esta concentración teórica para conocer la concentración real de las soluciones. Estos factores son la **riqueza de la sustancia pura** que se define como el porcentaje de linezolid puro que contiene la sustancia patrón, la valoración de **Karl Fischer (KF)** que se define como el porcentaje de agua de la sustancia patrón y el **peso real** de la sustancia pura en la solución madre. Los valores de riqueza, peso y KF se expresan en tanto por 1. La concentración final de las soluciones de trabajo se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración final} = \text{Concentración teórica} \times \text{Riqueza} \times \text{KF} \times \text{Peso real}$$

Una vez conocida la concentración real de nuestras soluciones de trabajo, se procede a su análisis en el equipo HPLC. En las siguientes figuras se muestran los cromatogramas de las curvas patrón de las soluciones de trabajo.

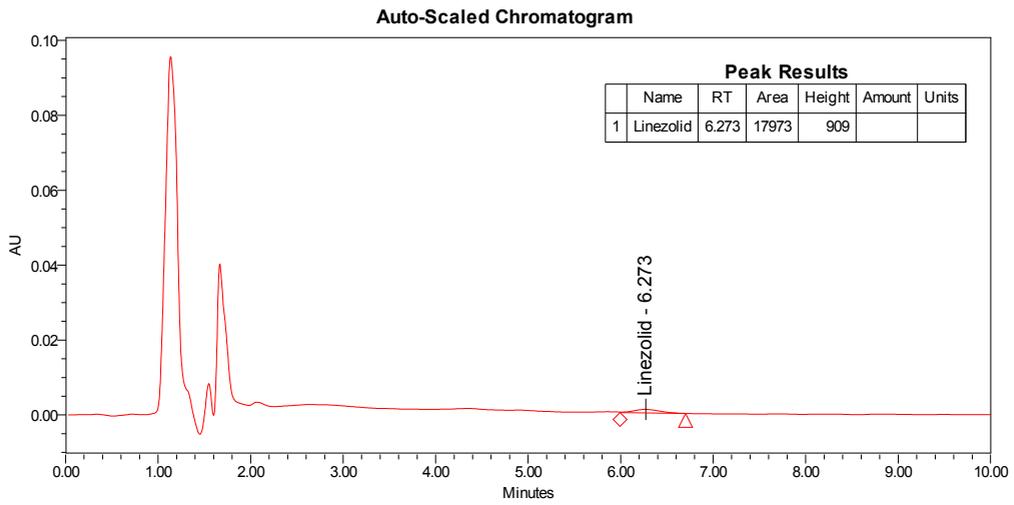


Figura 42. Cromatograma correspondiente a una concentración de linezolid de 0,5 mg/l

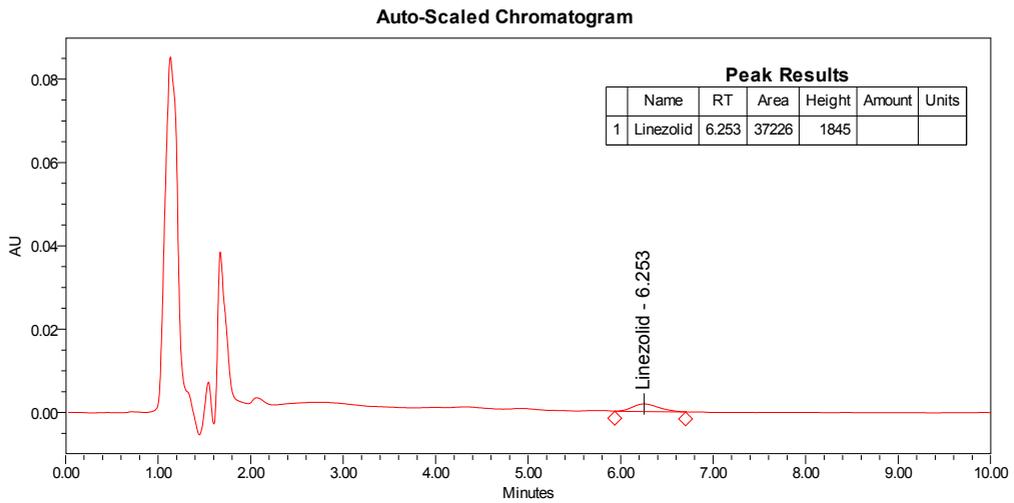


Figura 43. Cromatograma correspondiente a una concentración de linezolid de 1 mg/l

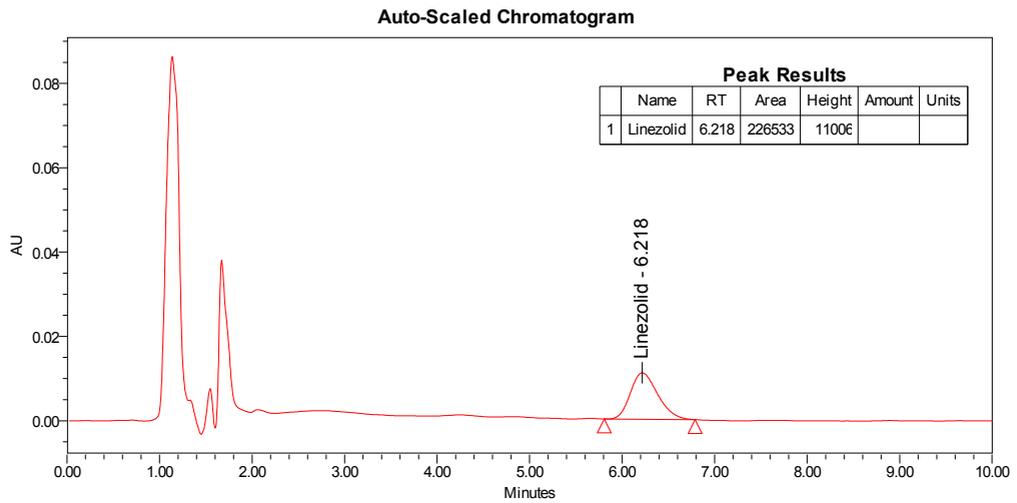


Figura 44. Cromatograma correspondiente a una concentración de linezolid de 5 mg/l

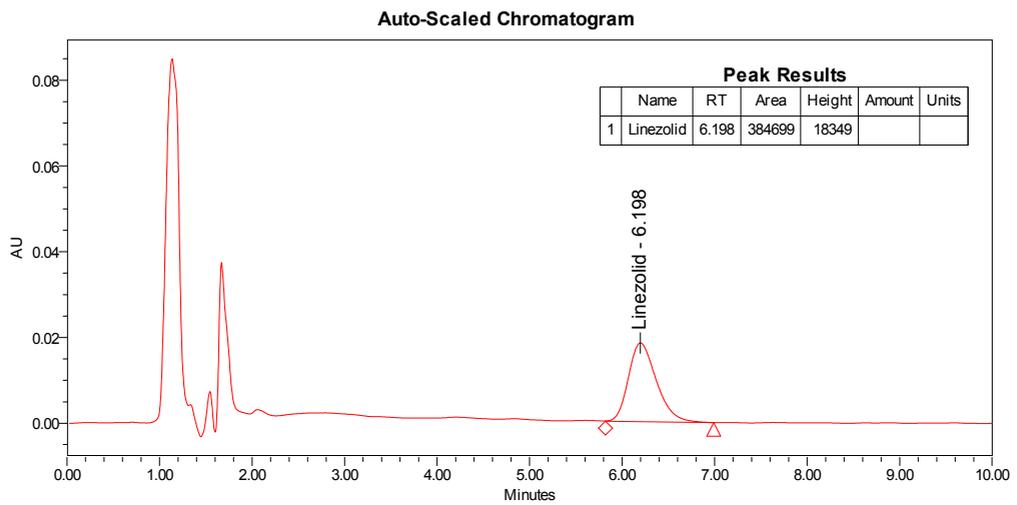


Figura 45. Cromatograma correspondiente a una concentración de linezolid de 10 mg/l

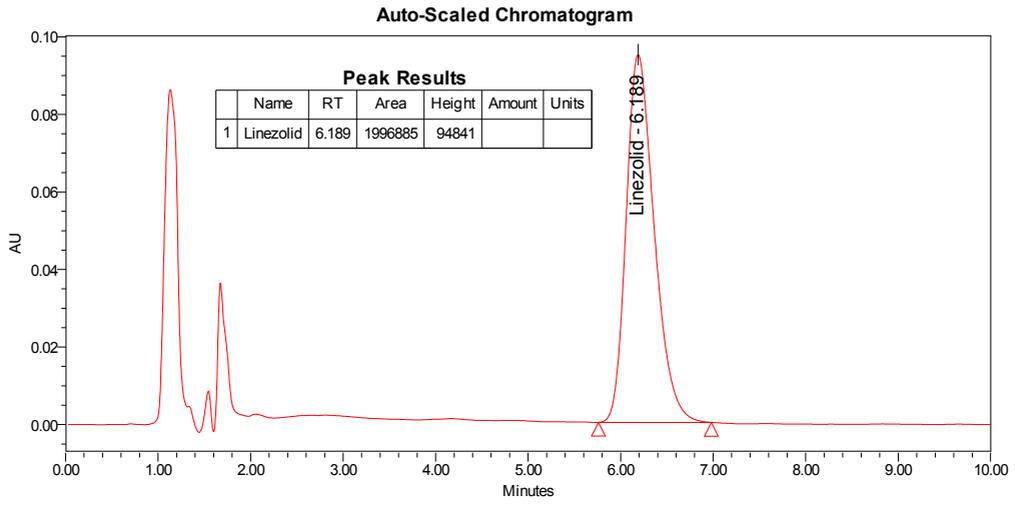


Figura 46. Cromatograma correspondiente a una concentración de linezolid de 50 mg/l

## 10.2. ANEXO 2. EJEMPLO DE CÁLCULO DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LINEZOLID

Con los datos obtenidos en los cromatogramas de las soluciones patrón del anexo 1 calculamos el área de linezolid para cada una de las concentraciones, con el objetivo de obtener el FR que resulta de la fórmula: área de linezolid/concentración real. En la tabla 30 se muestra el resultado de los datos obtenidos.

Tabla 30. Ejemplo de cálculo para la obtención del factor respuesta.

Solución patrón (mg/l)	Concentración real (mg/l)	Área de linezolid	FR Linezolid
0,50	0,48	17.973	37.095
1,00	0,97	37.226	38.416
5,00	4,85	225.533	46.548
10,0	9,69	384.699	39.699
50,0	48,45	1.996.885	41.214
		Media FR Linezolid	40.594
		Desviación estándar	3661,5
		Coefficiente de variación	9,0

FR: Factor respuesta

A partir de estos datos de FR de las diferentes concentraciones obtenemos una **recta patrón**. A partir de la pendiente obtenida de esta recta, en este caso de 41.206, calculan las concentraciones plasmáticas de nuestras muestras  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$ . En la figura 47 se muestra la recta patrón.

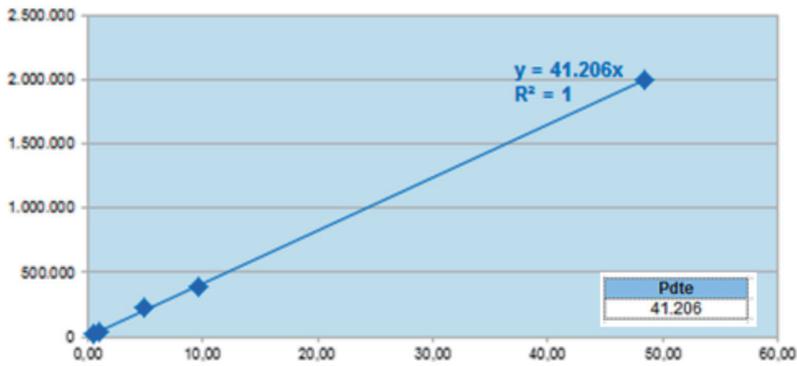


Figura 47. Recta patrón obtenida

Para el análisis final de las concentraciones de muestras plasmáticas de los pacientes se introducen las muestras en el equipo HPLC. En las figuras 48 y 49 se muestran los cromatogramas de inyección de la concentración  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de las muestras plasmáticas de un mismo paciente.

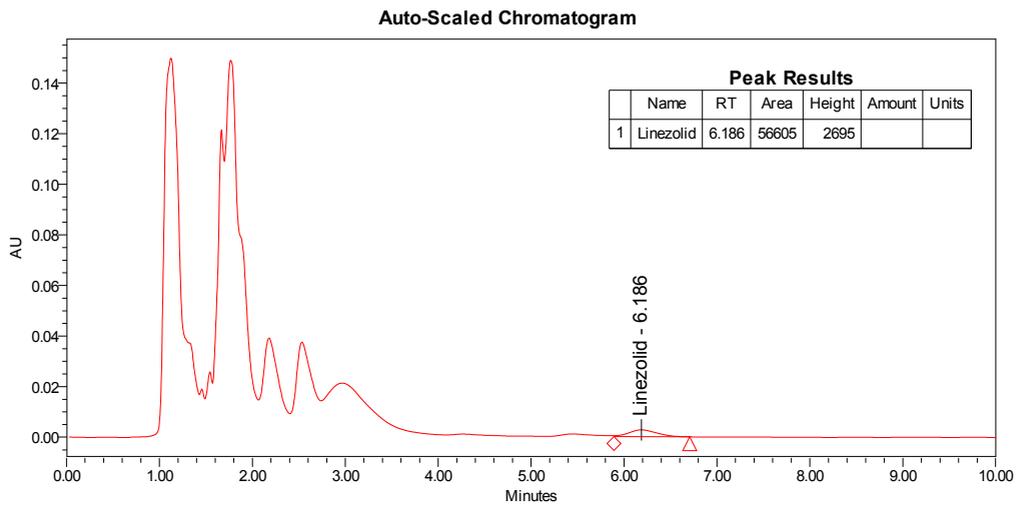


Figura 48. Cromatograma correspondiente a un ejemplo de  $C_{\min}$  plasmática de linezolid

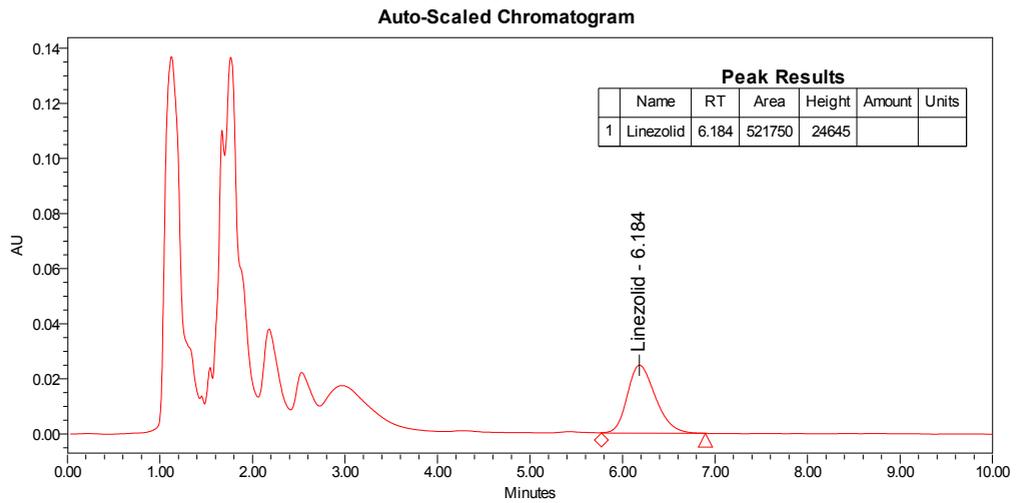


Figura 49. Cromatograma correspondiente a un ejemplo de  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática de linezolid

La concentración de las muestras plasmáticas se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración muestra} = \frac{\text{Área de linezolid}}{\text{Pendiente de la recta}}$$

La concentración final para  $C_{\min}$  y  $C_{\max}$  de linezolid en las muestras plasmáticas una vez realizados los cálculos se muestran en la tabla 31.

Tabla 31. Resultados del cálculo de la obtención de las concentración plasmáticas de linezolid.

	Área de linezolid	Concentración plasmática de linezolid (mg/l)
$C_{\min}$	56.605	1,4
$C_{\max}$	521.750	12,7

### 10.3. ANEXO 3. RANGO DE REFERENCIA PARA LOS VALORES ANALÍTICOS EN EL LABORATORIO DE REFERENCIA

Las variables analíticas fueron analizadas en el Laboratorio de Referencia de Catalunya. Los rangos de referencia de las variables analíticas descritas se muestran en la tabla 32.

Tabla 32. Resultados del cálculo de la obtención de las concentración plasmáticas de linezolid.

Parámetro	Rango de referencia	Unidad
Urea	12,9 - 49,4	mg/dl
Creatinina	0,7 - 1,2	mg/dl
Filtrado glomerular CKD-EPI	≥ 90	ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Bilirrubina total	0,2 - 1,2	mg/dl
GOT	0 - 40	U/L
GPT	0 - 41	U/L
GGT	8 - 61	U/L
Fosfatasa alcalina	40 - 129	U/L
Procalcitonina	0 - 0,05	ng/mL
Proteína C reactiva	0 - 0,5	mg/dl
Leucocitos	4 - 10	x10 <sup>3</sup> /μL
Hemoglobina	12 - 15	, g/dl
Plaquetas	150 - 410	x10 <sup>3</sup> /μL
Proteínas totales	6,0 - 8,3	g/dl
Albúmina	3,5 - 5,2	g/dl



