



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

NAZIOARTEKO
BIKAINTASUN
CAMPUSA
CAMPUS DE
EXCELENCIA
INTERNACIONAL

**EFEECTO DE LAS TÉCNICAS CONTINUAS DE
REEMPLAZO RENAL Y DEL ACLARAMIENTO
RENAL AUMENTADO EN EL COMPORTAMIENTO
FARMACOCINÉTICO/FARMACODINÁMICO DE
LINEZOLID EN PACIENTES CRÍTICOS**

Helena Barrasa González

2019

Agradecimientos

Un camino tan largo como el que lleva a la escritura de una tesis no se recorre solo. Son muchas las personas que te alientan, te iluminan, te acompañan y, en definitiva, hacen que sea posible.

Empezar agradeciendo a Alvaro por todos estos años de infinita comprensión y de apoyo incondicional. Gracias por haber sabido entenderme, por quererme, cuidarme y dejarme crecer en todos mis espacios.

A mi madre, porque solo tú conoces la mezcla perfecta de amor, apoyo, comprensión y mano dura cuando es necesaria. Por tus consejos y por ayudarme a crecer y a aprender siempre de mis errores. A toda mi familia y amigos (Lorena, Saioa, Noemí, Borja y Maite) porque pase lo que pase nunca dejáis de creer en mí.. Gracias por toda una vida compartiendo momentos.

A Javier Maynar, cerebro de este proyecto. Mentor e impulsor. Maestro en lo laboral y en lo humano. Compañero y amigo. Gracias por haber compartido conmigo tu genialidad y tu pasión y, sobre todo, gracias por estos años de tanto color.

A Alejandro Martín, por tu paciencia, cariño y el soporte de todos estos años. Por ayudarme a levantar cada vez que he tropezado, por no dejarme perder la perspectiva y por todo lo que me has enseñado. Por esas risas que tantas veces nos salvan. Por todo lo que nos queda por construir.

Agradecimientos

A Elena Usón, mi “consentida”. Llegaste a mi vida hace años como un soplo de aire fresco.. Y desde entonces no has dejado de sumar. Gracias por esa actitud tan tuya, que da igual que haya que rellenar datos, pipetear o ir al polo norte a por hielo si es lo que hace falta.. Por gente como tú salen los proyectos adelante.. Mil gracias, amiga.

A Goiatz, la rubia, mi “Koplo”. Gracias por la predisposición, por tu solidaridad, por hacer siempre equipo, por colaborar en cada proyecto y por creer tanto en mí. Ojalá consiga serte yo de ayuda en un futuro..

A todos mis compañeros de la UCI. Por enseñarme el concepto de trabajo en equipo, de identidad de grupo. Por remar en la misma dirección. Y porque las risas durante el trabajo no tienen precio.

A todos los miembros del grupo PharmaNanoGene especialmente a mis directoras Arantxa Isla y Alicia Rodríguez, y a Marian Solinís: por guiarme en este proyecto, por todo lo que de vosotras he aprendido, por vuestra paciencia y cercanía. Gracias por la sabiduría, por el apoyo y por ese positivismo tan necesario en la época de vacas flacas. Espero que este sólo sea uno de los tantos proyectos que nos van a unir a lo largo de los años; a Amaia Soraluze y Eduardo Asín, porque este proyecto es tan vuestro como mío, gracias por vuestra absoluta disposición (sin calendario) y por compartir vuestros conocimientos conmigo. Al Dr. Andrés Canut del que espero no dejar nunca de aprender.

Al Dr. Jose Angel Sánchez Izquierdo por aceptarme sin reparos en su fantástico equipo y, sobretodo, por su inestimable colaboración sin la que éste ni otros proyectos habrían visto la luz. A todo el equipo de “Cáceres” de los que nunca dejo de aprender, y cuyos conocimientos están volcados en este trabajo.

Agradecimientos

A Alejandro Rodríguez y a todo el personal (médicos y enfermeros/as) de las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales Santiago, Doce de Octubre y Joan XXIII, especialmente al equipo azul que siempre colaboran con todas nuestras locuras...

A todo el personal del laboratorio del HUA Santiago, especialmente a Blanca, por cómo han colaborado siempre con nosotros, por su amabilidad y por tener siempre una sonrisa a punto.

A Pfizer, por concedernos la beca que ha posibilitado que lo que sólo era un proyecto se haya materializado en esta tesis.

Al Gobierno Vasco, por sustentar éste y tantos otros proyectos.

Y por último, pero no menos importante, a todos los pacientes y sus familiares que colaboran de forma totalmente altruista, en los momentos más difíciles, posibilitando y a la vez dándole sentido a cada proyecto y permitiéndonos llevar a cabo una investigación desde y para el paciente.

“Si quieres llegar rápido, camina solo.
Si quieres llegar lejos, camina en grupo”.

Proverbio Africano

Esta tesis se la dedico a mi familia,
por todas las horas robadas..

GLOSARIO

ARC: aclaramiento renal aumentado

AUC: área bajo la curva concentración-tiempo

AUC₂₄: área bajo la curva concentración plasma-tiempo en 24 horas

AUC_{uf}: área bajo la curva concentración ultrafiltrado-tiempo

Cart: concentración en línea arterial

Cl: aclaramiento

Cl_{EC}: aclaramiento extra-corpóreo

C_{max}: concentración sérica máxima

CMI: concentración mínima inhibitoria

C_{min}: concentración sérica mínima

C_{ss}: concentración sérica en el estado estacionario

C_{uf}: concentración en ultrafiltrado

C_{vena}: concentración en línea venosa

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPA: efecto post antibiótico

FMO: Fallo multiorgánico

FRA: fracaso renal agudo

HAVC: hemofiltración arterio-venosa continua

HDC: hemodiálisis continua

HDCAV: hemodiálisis continua arterio-venosa

HDCVV: hemodiálisis continua veno-venosa

HDFCAV: hemodiafiltración continua arterio-venosa

HDFCVV: hemodiafiltración continua veno-venosa

HFCAV: hemofiltración continua arterio-venosa

HFCVV: hemofiltración continua veno-venosa

HFDAVC: diálisis continua de alto flujo arterio-venosa

HFDVVC: diálisis continua de alto flujo veno-venosa

HFDVVC: diálisis continua de alto flujo veno-venosa

K_e: constante de eliminación

PK/PD: farmacocinética/farmacodinamia

Q_b: flujo de sangre

Q_d: flujo de diálisis

Q_r: flujo de reposición

Q_s: flujo de plasma

S: sieving coefficient o coeficiente de cribado

SCUF: ultrafiltración lenta continua

SDMO: síndrome de disfunción multi-orgánica

SMC: Simulación de Monte Carlo

SMI: Servicio de Medicina Intensiva

%T_{>CMI}: tiempo supra CMI

T_{1/2}: semivida

TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal

TDCE: técnicas continuas de depuración extracorpórea

TDE: tratamientos de depuración extracorpórea

TRR: técnicas de reemplazo renal

TRRi: Técnicas de reemplazo renal intermitentes

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UF: ultrafiltrado

V_d: volumen de distribución

α: fracción libre de fármaco

Índice

Agradecimientos	11
Glosario	17
Índice	19
I) INTRODUCCIÓN.....	23
1. Farmacocinética y farmacodinamia	25
1.1 Introducción	25
1.2 Optimización del tratamiento antimicrobiano y simulación de Montecarlo	36
2. Alteración de la función renal y técnicas de reemplazo renal (TRR)	39
2.1 Fracaso renal agudo en pacientes críticos	39
2.2 Aclaramiento renal aumentado	41
2.3 Técnicas de reemplazo renal (TRR)	44
1. Repaso histórico	44
2. Mecanismo de transporte de solutos	45
3. Variantes técnicas de las TCRR	51
4. Componentes de un hemofiltro	59

5. Indicaciones actuales de las TCRR	62
2.4 Eliminación de fármacos por las TRR	66
3. Linezolid	71
3.1 Descripción e indicaciones clínicas	71
3.2 Propiedades farmacocinéticas	72
1. Farmacocinética de linezolid en pacientes críticos	74
2. Farmacocinética de linezolid en pacientes con TRR	76
3.3 Farmacodinamia	78
3.4 Toxicidad	81
4. Referencias	83
II) OBJETIVOS	101
1. Hipótesis	103
2. Objetivos	105
III) DISEÑO EXPERIMENTAL	107
1. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: influence of residual renal function on PK/PD target attainment	109
1.1 Introduction	111
1.2 Materials and methods	112
1. Patients and study design	112
2. Continuous renal replacement therapy	114
3. Linezolid administration, sampling and analytical methods	114

4. Pharmacokinetic analysis	114
5. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis (PK/PD)	115
6. Statistical analysis	116
1.3 Results	116
1.4 Discussion	121
1.5 References	125
2. Influence of the renal function, and specifically the presence of augmented renal clearance, on the pharmacokinetics of linezolid	131
2.1 Introduction	133
2.2 Materials and methods	134
1. Study design	134
2. Patients, linezolid administration and sample collection	134
3. Linezolid quantification	135
4. Pharmacokinetic analysis	135
5. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis (PK/PD)	135
6. Statistical analysis	136
2.3 Results	136
2.4 Discussion	141
2.5 References	142

3.Tackling the challenge of augmented renal clearance: is continuous infusion the solution for linezolid?	147
3.1 Introduction	149
3.2 Materials and methods	150
1. Study design	150
2. Patients, linezolid administration and sample collection	151
3. Linezolid quantification	151
4. Pharmacokinetic analysis	151
5. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis (PK/PD)	152
6. Statistical analysis	152
3.3 Results	152
3.4 Discussion	156
3.5 References	158
IV) DISCUSIÓN	163
V) CONCLUSIONES	177
VI) BIBLIOGRAFÍA	181

I) INTRODUCCIÓN

1. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

1.1 INTRODUCCIÓN

Las infecciones que se dan en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) están asociadas a una alta morbilidad y mortalidad¹⁻³. La situación clínica de los pacientes es inestable y requiere continuos ajustes terapéuticos para mantener la funcionalidad de sus órganos y la homeostasis y para conseguir una estabilidad clínica⁴. Existe una gran evidencia de que tanto la precocidad en el inicio del tratamiento antibiótico, como el uso del antimicrobiano más adecuado son las intervenciones más importantes para reducir la morbi-mortalidad asociada a la infección⁵.

Una mala utilización de los tratamientos antimicrobianos puede ser responsable de una mayor tasa de fracaso terapéutico, mayor mortalidad, mayor toxicidad, incremento en los costes y aparición de resistencias⁶⁻⁸. En la figura 1 se representan todos los factores que están interrelacionados en el proceso infeccioso. La idoneidad de un tratamiento antibiótico no solo está condicionada por una adecuada selección del antibiótico, sino que también va a depender del régimen de dosificación utilizado⁹. Existen numerosos estudios tanto *in vitro* como *in vivo* que demuestran la importancia de la exposición al antibiótico para la erradicación bacteriana^{10,11}, la minimización de aparición de resistencias¹² y que describen la importancia que tiene la dosificación o la exposición al antibiótico en la resolución clínica¹³⁻¹⁵.

En antibioterapia se deben considerar, por lo tanto, las complejas interacciones que se dan entre el fármaco, el paciente y el microorganismo y que van a condicionar el éxito o fracaso del tratamiento antimicrobiano. Por un lado, es necesaria la identificación del microorganismo responsable de la infección para la selección del antibiótico adecuado. El antibiótico a su vez actúa interfiriendo en alguno de los procesos esenciales para el desarrollo del microorganismo. Es necesario conocer la sensibilidad del antibiótico al microorganismo que puede condicionar tanto el éxito de la terapia como las dosis que son necesarias para conseguir la erradicación bacteriana, ya que dosis infra-terapéuticas pueden

favorecer el desarrollo de resistencias¹². La dosis y el comportamiento farmacocinético del antibiótico en el huésped están relacionados tanto con el éxito de la terapia como del posible desarrollo de toxicidad. Por último, el microorganismo activa la respuesta inmune del huésped, respuesta inmune innata que desencadena los mecanismos de la inflamación, y la respuesta inmune adaptativa, con el objetivo de controlar la infección y eliminar al patógeno.



Figura 1. Triángulo de Davis. Complejidad del proceso infeccioso y la respuesta al tratamiento farmacológico.

Para la optimización de los tratamientos con agentes antimicrobianos, se deben tener en cuenta las **propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD)** de los mismos. De hecho, se ha demostrado que éstas son el principal factor determinante de la eficacia *in vivo* de los antimicrobianos¹⁶; además, estudios *in vitro* y estudios con modelos animales han demostrado que un manejo incorrecto de los parámetros PK/PD conducen a la aparición de resistencias¹⁷.

Así, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for the Treatment of Bacterial Infections (CPMP/EWP/558/95, rev 2)¹⁸, indica la utilidad del análisis PK/PD para seleccionar el régimen de dosificación en estudios clínicos, así como para establecer los puntos de corte de sensibilidad microbiana.

La **Farmacocinética** es una disciplina de la farmacología que estudia el curso temporal de las concentraciones de los fármacos y sus metabolitos en el organismo. Los procesos que determinan la evolución temporal de la concentración plasmática del fármaco son los procesos ADME: absorción, distribución, metabolismo y eliminación. En farmacocinética se utilizan una serie de parámetros que permiten caracterizar dichos procesos. El comportamiento farmacocinético se puede caracterizar mediante diferentes parámetros, que se describen a continuación¹⁹:

- Volumen de distribución (Vd) (o volumen aparente de distribución): es un valor teórico que refleja el volumen de líquido en el que el fármaco se distribuye con una concentración similar a la plasmática. Depende de las propiedades de solubilidad de los fármacos (hidrofilia, lipofilia), de la fijación a proteínas plasmáticas y a proteínas tisulares y de otros factores relacionados con el paciente como el agua corporal, la cantidad de tejido adiposo, etc. De una manera general, se puede decir que los factores que contribuyen a que el fármaco se concentre en el compartimento plasmático (baja solubilidad a lípidos, elevada fijación a proteínas plasmáticas, baja fijación a proteínas tisulares) reducen el Vd. El Vd se expresa de la siguiente manera:

$$Vd = Ab/Cp \quad (Ec.1)$$

donde Ab es la cantidad de fármaco en el organismo y Cp es la concentración plasmática del fármaco.

- Concentración plasmática máxima (C_{max}): hace referencia a la máxima concentración medida/estimada. Está condicionada por la dosis, el intervalo de dosificación, la vía de administración y el Vd.

Introducción

- Concentración mínima (C_{\min}): mínima concentración observada o estimada que tiene lugar al final del intervalo de dosificación, justo antes de la siguiente dosis.
- Aclaramiento (Cl): representa el volumen teórico de sangre o plasma que es lavado de fármaco completamente, durante un periodo de tiempo dado. Es la suma de los aclaramientos por las diferentes vías de eliminación. Se calcula como el producto de la constante de eliminación (K_e) y el Vd.

$$Cl = K_e \times Vd \quad (\text{Ec. 2})$$

Se expresa en volumen por unidad de tiempo y está condicionado por el peso y superficie corporal, la fijación a proteínas plasmáticas, la función hepática y renal y el gasto cardiaco, entre otros factores.

- K_e : es la constante que caracteriza la eliminación del fármaco. Se relaciona a su vez con la semivida ($t_{1/2}$), que es el tiempo necesario para que la cantidad total del fármaco o la concentración plasmática del mismo descienda a la mitad.

$$t_{1/2} = 0,693 / K_e = 0,693 \times Vd/Cl \quad (\text{Ec. 3})$$

- Área bajo la curva (AUC): área bajo la curva concentración plasmática-tiempo. Refleja la exposición global del organismo al fármaco. Depende de la dosis administrada (D) y del aclaramiento del fármaco (Cl), calculado como:

$$AUC = D/Cl \quad (\text{Ec. 4})$$

En la figura 2 se muestra una representación gráfica de algunos de los parámetros previamente comentados.

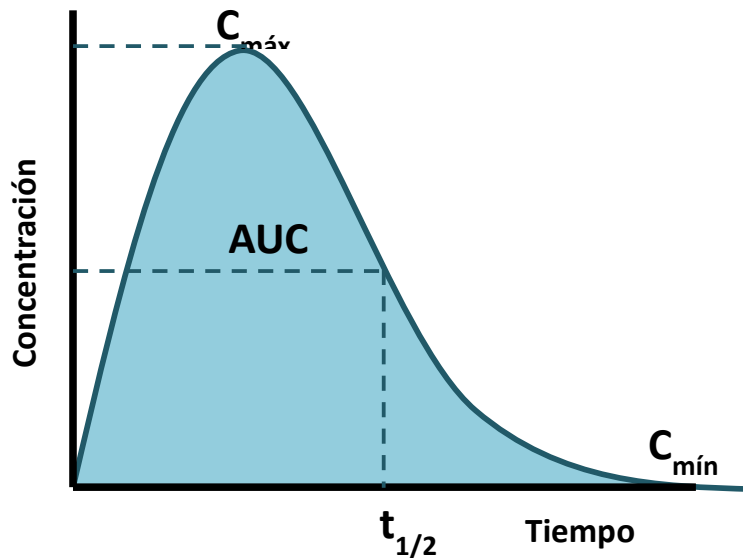


Figura 2. Representación gráfica de la C_{\max} , C_{\min} , AUC y $t_{1/2}$.

En los pacientes críticos el comportamiento farmacocinético de los antimicrobianos queda condicionado por diferentes aspectos, como los que se describen a continuación:

1. El carácter hidrófilo o lipófilo de los antibióticos, lo que condiciona su capacidad para atravesar las membranas. Los fármacos hidrófilos o hidrosolubles en general presentan volúmenes de distribución menores, su eliminación es principalmente por vía renal por lo que su aclaramiento puede estar tanto aumentado en situaciones de aumento del filtrado glomerular por aumento del gasto cardíaco (Ej. Sepsis) o disminuido en situaciones de insuficiencia renal. Por otro lado, los fármacos liposolubles o lipófilos presentan volúmenes de distribución mayores, es más probable que penetren en tejidos más profundos y su principal mecanismo de eliminación suele ser por metabolismo hepático.

En la figura 3 se representa la clasificación de los antibióticos en función de su solubilidad.

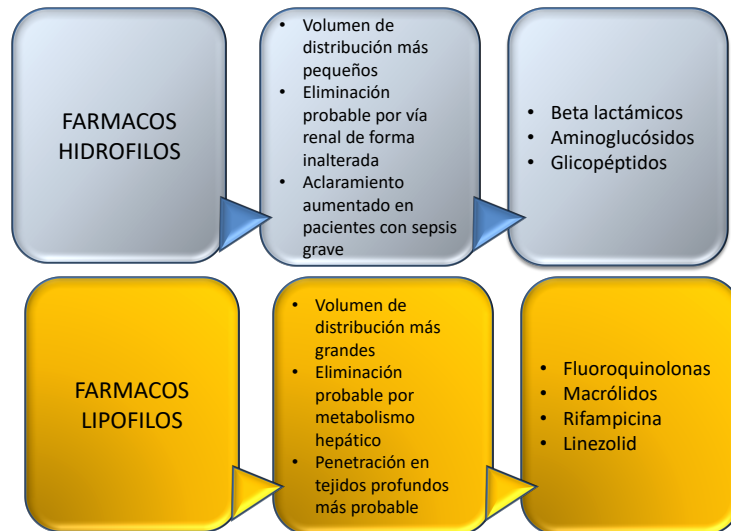


Figura 3. Clasificación de los antibióticos según su carácter hidrófilo o lipófilo.

- Alteraciones fisiopatológicas de los enfermos críticos: los pacientes ingresados en los Servicios de Medicina Intensiva (SMIs) presentan un estado fisiopatológico caracterizado por una amplia gama de disfunciones orgánicas que pueden alterar de forma sustancial tanto a la distribución como a la eliminación de los antibióticos. Estos factores, además de posibles interacciones entre fármacos y otras intervenciones terapéuticas (hemodiálisis o técnicas continuas de reemplazo renal), pueden afectar a la farmacocinética de los antimicrobianos²⁰⁻²². Los cambios en el fluido extracelular y/o en la función renal o hepática son los más relevantes y pueden afectar al perfil cinético de los fármacos en estos pacientes.

Por un lado, incrementos en el volumen extracelular (por sobrehidratación, aumento de tercer espacio –edema, derrames, ascitis- o las pérdidas a través de los drenajes tras una cirugía) pueden suponer una pérdida o dilución del antibiótico, con lo que podremos observar niveles

disminuidos de estos fármacos. La hipoalbuminemia, frecuente en los pacientes críticos, reduce la presión oncótica en plasma, contribuyendo a la extravasación del fármaco y por lo tanto a su dilución. Además, el incremento de la fracción de fármaco libre incrementa su Vd. Por otro lado, la tasa de filtración glomerular, expresada habitualmente como el aclaramiento de creatinina, puede sufrir variaciones desarrollando tanto fenómenos de insuficiencia renal como por incremento de la misma (aclaramiento renal aumentado²³), lo que puede afectar a los fármacos que tengan una eliminación renal significativa. En presencia de disfunción renal grave, si se precisan técnicas de reemplazo renal (TRR) habrá que tener en cuenta el impacto de éstas sobre la eliminación de los antimicrobianos.

La figura 4 recoge las principales condiciones fisiopatológicas o iatrogénicas que afectan a la distribución y a la eliminación de fármacos en pacientes críticos.

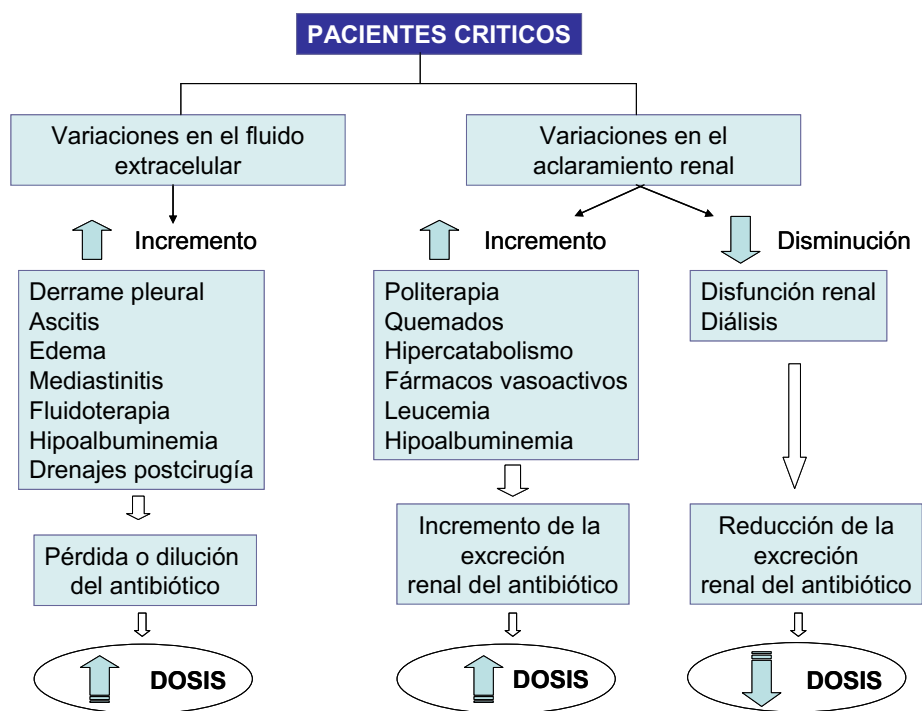


Figura 4. Factores fisiopatológicos e iatrogénicos que condicionan la distribución y eliminación de fármacos.

La **farmacodinamia** estudia el efecto de un agente antimicrobiano, que está condicionado por las concentraciones que se alcanzan en el lugar de acción, dependientes del comportamiento farmacocinético, y por la sensibilidad del microorganismo al antibiótico, expresada como CMI (concentración mínima inhibitoria). La CMI es el valor de concentración más bajo que inhibe el crecimiento bacteriano *in vitro*. El valor de CMI no permite por sí mismo el éxito de un tratamiento dado que, aunque un microorganismo sea sensible *in vitro*, el efecto *in vivo* va a estar también condicionado por las concentraciones que se alcanzan en el lugar de la infección. Por ello, con el objeto de optimizar los tratamientos antimicrobianos y garantizar la eficacia terapéutica, se han definido índices PK/PD que integran los dos tipos de parámetros.

A continuación, se describen los principales índices PK/PD:

- $\%T_{>CMI}$: Es el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas superan el valor de la CMI. Se expresa como el porcentaje del tiempo dentro del intervalo de dosificación en el que las concentraciones del fármaco superan la CMI, en el estado estacionario²⁴.
- $C_{m\acute{a}x}/CMI$: Es la relación entre la concentración máxima en el estado estacionario y la CMI del antibiótico frente al microorganismo.
- AUC_{24}/CMI : Es la relación entre el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo, en un periodo de 24 horas, en el estado estacionario y la CMI del antibiótico frente al microorganismo.

En la figura 5 se muestra una representación gráfica de estos índices.

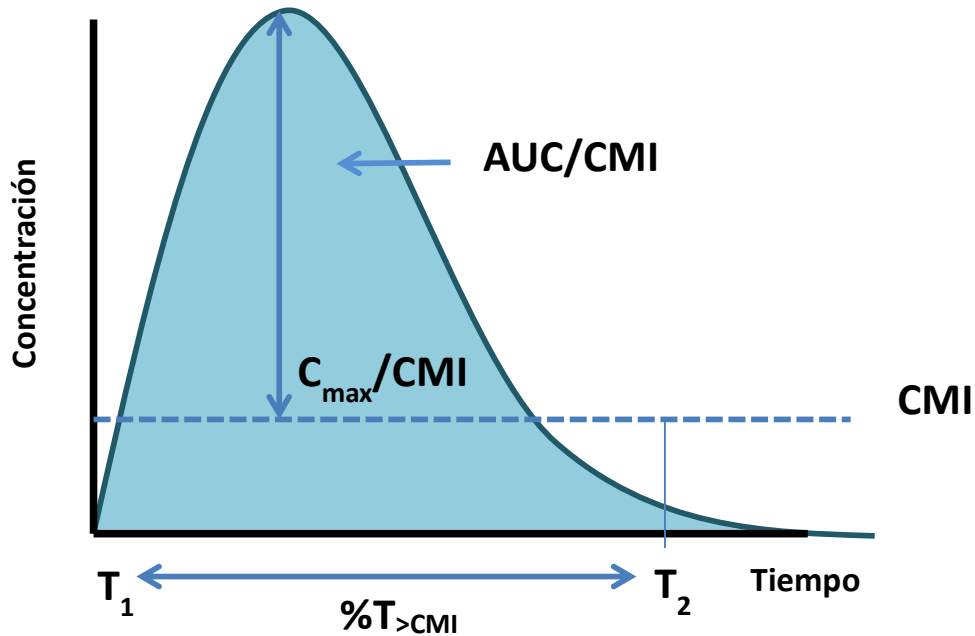


Figura 5. Representación gráfica de los principales índices PK/PD.

Desde el punto de vista de la actividad farmacodinámica, los antibióticos se clasifican en función del tipo de actividad antibacteriana y de la presencia de efecto post-antibiótico (EPA). Así, la actividad antibacteriana puede ser concentración dependiente si al aumentar la concentración del agente se produce una mayor eliminación del microorganismo, o tiempo dependiente, si la actividad antimicrobiana depende de la duración de la exposición del microorganismo al antibiótico. El término “efecto post-antibiótico” se refiere al tiempo que se requiere para que el patógeno recupere el crecimiento normal después de la exposición al agente antimicrobiano. Un gran número de estudios han definido las propiedades PK/PD de la mayoría de los antibióticos y han observado tres patrones diferentes de actividad²⁵.

1. Antibióticos con actividad concentración dependiente y prolongado EPA¹⁹. Para estos antibióticos, los parámetros relacionados con la eficacia son C_{max}/CMI y/o el AUC_{24}/CMI . Estos antibióticos se utilizan a altas dosis, y el prolongado EPA permite utilizar intervalos de dosificación amplios (una dosis diaria). Ejemplos de este grupo son los aminoglucósidos, fluoroquinolonas, metronidazol o daptomicina.
2. Antibióticos con actividad tiempo dependiente y EPA mínimo o moderado¹⁹. Para los antibióticos incluidos en este grupo, el tiempo durante el cual las concentraciones permanecen por encima de la CMI ($\%T_{>CMI}$) es el parámetro relacionado con la erradicación bacteriana y la respuesta microbiológica. El objetivo de la terapia es conseguir una larga exposición al antibiótico. Cuanto menor es la semivida de eliminación, mayor es la frecuencia con la que hay que administrar estos antibióticos. En algunos casos, la perfusión continua, para mantener un $\%T_{>CMI}$ por encima del 100% del intervalo de dosificación, es la forma más efectiva de administrar estos antibióticos, especialmente si se requiere un valor alto de $\%T_{>CMI}$. Los B-lactámicos son antibióticos que pertenecen a este grupo.
3. Antibióticos con actividad concentración-independiente y prolongado EPA¹⁹. Al aumentar la concentración de estos antibióticos, la erradicación bacteriana aumenta solo ligeramente, pero se consigue una prolongada inhibición del crecimiento. El AUC_{24}/CMI es el parámetro relacionado con la eficacia. Este es el perfil de actividad de los glucopéptidos, tetraciclinas, clindamicina, azitromicina y gliciliclinas.

En la tabla 1 se muestra un resumen de los principales antibióticos y los índices PK/PD relacionados con la eficacia¹⁹.

Tabla 1. Clasificación de los principales antibióticos según su actividad farmacodinámica e índices relacionados con la eficacia.

Clase	Antibiótico	Índice PK/PD
Actividad concentración dependiente	Aminoglucósidos	$C_{max}/CMI \geq 10-12$
	Fluoroquinolonas	$AUC_{24}/CMI \geq 25/125$ Dependiendo del tipo de infección
	Metronidazol	Índice PK/PD no bien establecido
	Daptomicina	$AUC_{24}/CMI \geq 666$
Actividad tiempo dependiente	Penicilinas	$\%T_{>CMI} > 50\%$
	Cefalosporinas y Aztreonam	$\%T_{>CMI} > 60-70\%$
	Carbapenemas	$\%T_{>CMI} > 30-40\%$
	Macrólidos	$\%T_{>CMI} > 40\%$
Actividad independiente de la concentración y prolongado efecto post-antibiótico	Vancomicina	$AUC_{24}/CMI \geq 400$
	Tetraciclinas	$AUC_{24}/CMI \geq 15-25$
	Azitromicina	$AUC_{24}/CMI \geq 25$
	Tigeciclina	$AUC_{24} \geq 15-20$

1.2 OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO Y SIMULACIÓN DE MONTECARLO

Una vez que se ha caracterizado el índice PK/PD y la magnitud que se relaciona con la eficacia, que existe una buena caracterización del comportamiento farmacocinético del antibiótico y disponiendo de la información microbiológica en relación a la sensibilidad de diferentes microorganismos al fármaco, podemos realizar simulaciones que nos permitan predecir la probabilidad de éxito del tratamiento y, gracias a ello, elegir el régimen posológico más adecuado frente a cada microorganismo. Para ello la simulación de Montecarlo es una herramienta de gran utilidad.

SIMULACIÓN DE MONTECARLO

La simulación de Montecarlo (SMC) es una técnica matemática computarizada que permite “expandir” el tamaño de una muestra, permitiendo ver todos los resultados posibles de las decisiones que tomamos y evaluar el impacto del riesgo, lo cual nos permite tomar mejores decisiones en condiciones de incertidumbre. En antibioterapia, posibilita combinar las diferentes variabilidades para diseñar regímenes de dosificación que permitan alcanzar una probabilidad de éxito determinada, basada en índices PK/PD. Por ello se ha utilizado con distintos fines: comparar antibióticos, definir criterios de dosificación, o demostrar la validez de un antibiótico en una determinada situación (profilaxis, tratamiento empírico, insuficiencia renal, etc.).

Para poder llevar a cabo la SMC es necesario en primer lugar conocer la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos que tiene en cuenta tanto la variabilidad individual como la poblacional, condicionando las concentraciones alcanzadas del fármaco en el lugar de acción. Para ello es necesario disponer de un buen modelo farmacocinético (robusto y bien definido) con un modelo de covariables que proporcione información sobre cómo cambian los parámetros farmacocinéticos en función de variables fisiopatológicas o variables demográficas.

En segundo lugar, conocer la variabilidad en la sensibilidad clínica a los antibióticos, para lo que hay que tener en cuenta la distribución de las CMI de los diferentes microorganismos.

Por último, es necesario disponer de un modelo con una relación definida entre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Así, se pueden realizar simulaciones incorporando la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y obtener la **probabilidad de alcanzar el éxito del tratamiento (PTA** probability of target attainment) con diferentes regímenes posológicos. La PTA se define como la probabilidad de alcanzar el valor del índice PK/PD que se relaciona con la eficacia, para una determinada CMI²⁶.

Se pueden asignar diferentes probabilidades de inhibir el crecimiento bacteriano para cada microorganismo en función de la distribución de CMIs y de la dosis empleada. De ello se deriva que pueden ser necesarias diferentes dosis para cada microorganismo, ya que su distribución de CMIs es variable. Para los tratamientos empíricos, si disponemos de información relativa a la distribución de las CMIs se puede calcular la **fracción de respuesta acumulada: CFR** (cumulative fraction of response), definida como la probabilidad que tiene un régimen posológico de alcanzar el éxito del tratamiento frente a un microorganismo, en ausencia de un valor de CMI (usando la distribución de CMIs de una zona geográfica)²⁶. Se calcula como:

$$CFR = \sum_{i=1}^n PTA_i \times F_i \quad (\text{Ec. 5})$$

Donde i indica la categoría de CMI clasificada del menor al mayor valor de CMI de una población de microorganismos, PTA_i es la PTA de para cada CMI y F es la fracción de la población de microorganismos en cada categoría de CMI.

Si se conoce la CMI de la bacteria responsable de la infección, el tratamiento se considerará óptimo cuando la PTA sea $\geq 90\%$ ²⁷ y moderadamente eficaz con valores de PTA entre el 80-90%²⁸. En terapia empírica, considerando la distribución de CMIs, el objetivo se conseguirá con CFRs superiores a dichos valores.

En la figura 6 se recoge un esquema con la interrelación entre todos los elementos necesarios para la SMC aplicada al análisis PK/PD.

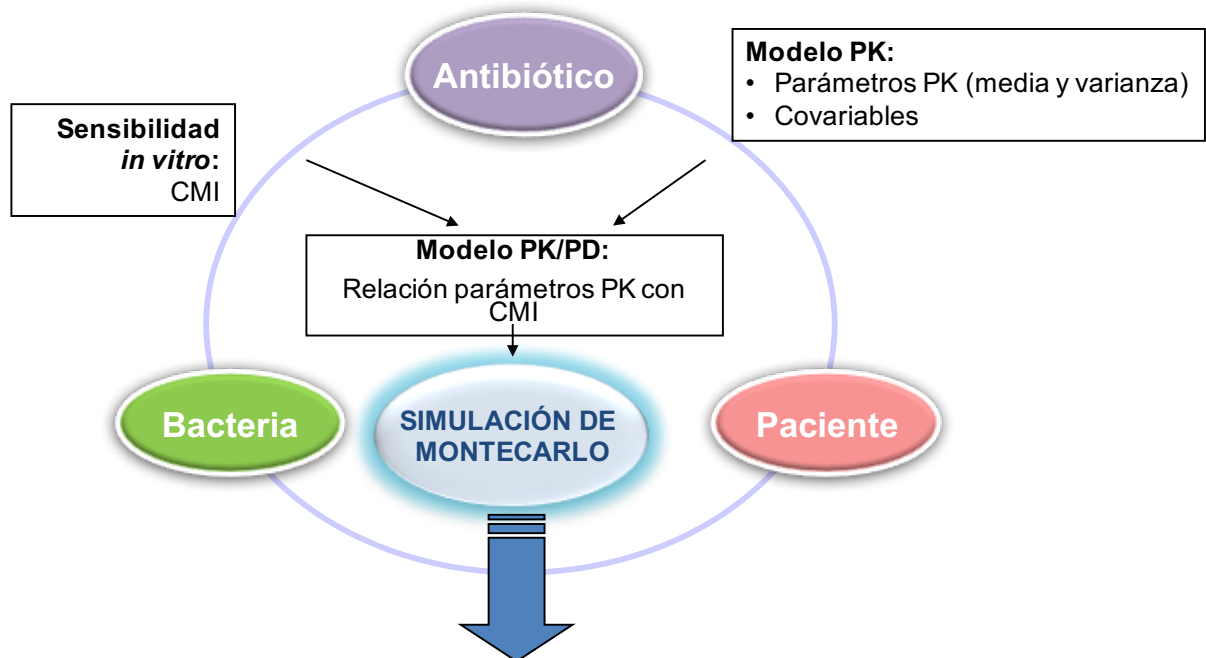


Figura 6. Relación entre todos los elementos necesarios para la simulación de Montecarlo en antibioterapia.

2. ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y TÉCNICAS DE REEMPLAZO RENAL (TRR)

2.1 FRACASO RENAL AGUDO EN PACIENTES CRÍTICOS

Aunque existen múltiples definiciones en la literatura, la insuficiencia renal aguda o fracaso renal agudo (FRA) se puede definir como un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre²⁹.

Los pacientes críticos desarrollan FRA como una complicación frecuente, con una incidencia cercana al 6%^{30,31}. Esta incidencia puede alcanzar el 50% cuando aparece en el contexto de sepsis^{32,33}. Existen diversos estudios que han analizado el espectro del FRA en la UCI. El estudio Madrid³³ en el que se analizaron la epidemiología, etiología y espectro clínico de los pacientes ingresados con FRA puso de manifiesto que en los pacientes que precisaron ingreso en UCI, la necrosis tubular aguda fue la causa más frecuente, seguida de la insuficiencia renal pre-renal, el fallo agudo sobre crónico y por último causas obstructivas.

La mortalidad asociada con el FRA es elevada, variando entre el 30-50 % en series generales y el 40- 80% en series de UCI. La mayor mortalidad observada en los enfermos con FRA ingresados en la UCI respecto a la de los enfermos ingresados en otros servicios hospitalarios (78% frente a 37%) se debe a la mayor frecuencia en la que el FRA se produce en el contexto de un fallo multiorgánico (FMO) (89% frente a 30%)³³. Sin embargo, con independencia de donde esté ingresado el paciente, la mortalidad se incrementa con el número de fallos orgánicos.

ALTERACIONES FARMACOCINÉTICAS EN PACIENTES CON FALLO RENAL AGUDO

Tanto la patología crítica como el desarrollo de FRA pueden alterar los parámetros farmacocinéticos en comparación con los determinados en individuos sanos o en otro tipo de pacientes. La sepsis puede inducir un daño endotelial, incrementando la permeabilidad capilar, lo que provoca el desplazamiento de fluidos desde los vasos al intersticio³⁴. Los pacientes sépticos frecuentemente reciben una gran cantidad de fluidos como parte de la resucitación, la medicación o la nutrición. Además, el volumen extravascular puede estar aún más incrementado en pacientes con FRA que presentan oliguria. Por otro lado, los pacientes críticos con FRA generalmente presentan una disminución de la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas debido, entre otras causas, a un descenso en la síntesis de albúmina³⁵. Todos estos cambios pueden introducir una alteración significativa en el volumen de distribución (Vd) de los fármacos generalmente incrementándolos. Esto es especialmente relevante en el caso de las moléculas hidrofílicas, cuyo Vd puede aumentar como resultado de un incremento en el agua corporal total y un descenso en la fijación a proteínas plasmáticas. Por lo que existe riesgo de presentar niveles de fármacos por debajo de los niveles terapéuticos.

Por otro lado, en presencia de disfunción renal, el aclaramiento de fármacos con eliminación renal puede verse reducido, requiriendo en ocasiones ajuste posológico.

2.2 ACLARAMIENTO RENAL AUMENTADO

El término aclaramiento renal aumentado (augmented renal clearance, ARC) hace referencia al aumento, respecto a la situación basal, del volumen de plasma que es liberado de solutos por el riñón por unidad de tiempo. Definir el valor basal de la función renal es complicado por lo que se define en base a los valores de la tasa de filtración glomerular (TFG), que se considera el mejor índice general de la función renal. Sin embargo, hay que tener presente que el ARC no se produce exclusivamente por un incremento en la TFG sino que de manera concomitante surgen alteraciones a nivel de la función tubular ³⁶.

Diferentes autores han propuesto límites de la TFG, desde 120 mL/min/1,73m² ³⁷ hasta 160 mL/min/1,73m² ³⁸, para considerar ARC. Hoy en día, existe bastante consenso en considerar 130 mL/min/1,73m² como valor límite de la TFG a partir del cual se considera ARC.

Existen diversas fórmulas que permiten estimar de forma más sencilla la TFG. La más comúnmente utilizada aún en la actualidad es la desarrollada por Cockcroft-Gault (C-G), que mediante unos sencillos parámetros y sin necesidad de obtener muestra de orina, ofrece una estimación adecuada de la TFG. Además, en los últimos años se han desarrollado diversas fórmulas, la mayoría de éstas, al igual que el C-G, se han ideado para estimar el FG en situación estable. Entre ellas, la de mayor auge es el Modified Diet in Renal Disease (MDRD) y su versión simplificada. Sin embargo, aunque son fórmulas validadas en los pacientes crónicos no son útiles en los pacientes críticos en los que los cambios fisiopatológicos y el carácter dinámico de estos cambios hacen que sean fórmulas poco exactas, como se ha demostrado en diversos estudios. Por ello, teniendo en cuenta la evidencia actual, el método de elección para estimar la TFG y, por tanto, para identificar a los pacientes con ARC debe ser la medición de creatinina en orina, ya que el uso de ecuaciones basadas en la creatinina plasmática podría llevar a una infra estimación de este fenómeno^{16,39}.

Por otro lado, el mecanismo fisiopatológico responsable del ARC en el paciente crítico no está bien definido. Se ha postulado que la presencia del Síndrome de

Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación general e inespecífica del sistema inmune, podría estar asociado al ARC. El SIRS aparece frecuentemente en pacientes críticos con sepsis, trauma grave, cirugía mayor o quemados. En este síndrome se produce la liberación de mediadores proinflamatorios que dan lugar a una disminución de las resistencias vasculares y un aumento del gasto cardiaco. Esto, junto con la fluidoterapia intensiva y los fármacos inotrópicos empleados habitualmente en el paciente crítico podrían aumentar el flujo renal y el filtrado glomerular. Sin embargo, hasta el momento, los estudios realizados han sido incapaces de establecer una relación estadística y clínicamente significativa entre el Índice Cardíaco (IC), el balance hídrico o la administración de fármacos ionotrópicos y el ARC ⁴⁰.

En cuanto a la prevalencia, existe una gran variabilidad a la hora de estimarla en función del punto de corte (TFG) y el número de muestras empleadas para definirlo y, sobre todo, las características de la población estudiada (tipo de pacientes incluidos en las series, selección de pacientes con creatinina normal o independientemente de la creatinina sérica etc.), oscilando entre el 20-65% de los pacientes ingresados en los SMI ^{23,41-47}. Sí que parece claro que ésta es mayor en determinadas circunstancias como lesión cerebral traumática (85%)⁴⁸, hemorragia subaracnoidea (100%)⁴⁹ o pacientes quemados (65%) ⁵⁰. El principal factor asociado con un incremento en el riesgo de padecer ARC es la menor edad. Además, se han identificado otros factores como ingreso por trauma, menor gravedad, sexo masculino, ventilación mecánica, presión diastólica elevada o índice cardíaco elevado, entre otros ⁴⁰.

Por otro lado, hay que destacar que, al igual que puede ocurrir con la insuficiencia renal, el ARC es un concepto que tiene un carácter dinámico, es decir, puede estar presente durante unos días durante el ingreso (generalmente en los primeros días en los que el paciente sufre mayores cambios en relación a incremento del gasto cardiaco y perfusión renal, recibe mayores cantidades de fluidos etc.), pudiendo desaparecer durante el resto del ingreso y que esto también tiene mucha relevancia a la hora de dosificar los fármacos.

Introducción

La importancia de este fenómeno, que parece más prevalente de lo que inicialmente se pudiera pensar, radica en el hecho de que en los pacientes con ARC el aclaramiento de los fármacos puede estar incrementado respecto a individuos sanos o respecto al resto de pacientes críticos, lo que puede ser especialmente relevante para fármacos que se eliminan principalmente por vía renal. En este sentido, el grupo de fármacos más estudiado han sido los antimicrobianos, principalmente los beta-lactámicos. Son numerosos los estudios que han puesto en evidencia la relación entre ARC y niveles infraterapéuticos⁵¹⁻⁵³, siendo más controvertido si este fenómeno se acompaña o no de peores resultados clínicos²³.

2.3 TÉCNICAS DE REEMPLAZO RENAL (TRR)

Los pacientes que desarrollan FRA con frecuencia requieren tratamiento renal sustitutivo. Aunque existen múltiples nomenclaturas, con diferentes matices, a lo largo de este texto se utilizarán los términos “técnicas de reemplazo renal” (TRR), “técnicas continuas de reemplazo renal” (TCRR) o “tratamientos de depuración extracorpórea” (TDE) como conceptos equivalentes.

A continuación, se analizan los aspectos más relevantes de las TRR.

1. REPASO HISTÓRICO

El concepto de diálisis fue empleado por primera vez en el siglo XIX por Graham y Fichz. Thomas Graham acuñó el concepto de diálisis y describió ósmosis como el movimiento del solvente a través de una membrana semipermeable desde el compartimento con menor concentración de solutos hacia el compartimento con mayor concentración. Hubo que esperar un siglo para que Kramer (1977)⁵⁴ optimizara los sistemas de hemodiálisis continua (HDC) definidos por Teschan et al. en 1965⁵⁵ para que la depuración extracorpórea se aplicara al paciente crítico. Sobre las bases del conocimiento del tratamiento de pacientes renales crónicos, se desarrollaba un sistema más simple que permitiría el tratamiento de disfunciones renales agudas. Scribner utilizó un nuevo shunt arterio-venoso y la circulación espontánea para pasar la sangre a través de un filtro de placas, y enfrentarla a 300 litros de líquido de diálisis. Debido a lo complicado de los sistemas empleados y al riesgo de contaminación del baño, a pesar de su buen rendimiento en el tratamiento de 10 pacientes con FRA, no se utilizó en la clínica hasta finales de los 70, cuando Kramer divulgó la depuración continua en la modalidad de hemofiltración arterio-venosa continua (HFAVC). Este tratamiento sufrirá durante las siguientes décadas una evolución técnica que permitirá aumentar la eficacia en la eliminación de moléculas. Para que los tratamientos con estas técnicas satisfagan las necesidades de detoxificación de los pacientes críticos, precisarán la prolongación de la variable tiempo.

Los principios fundamentales de la eliminación de moléculas potencialmente tóxicas se basan en la difusión y en la convección. La primera es bien conocida por los tratamientos de diálisis de los pacientes crónicos. La segunda ha entrado en los tratamientos de depuración extracorpórea por transportar moléculas de mediano calibre. Para conseguir el transporte de moléculas desde la sangre al otro lado de la membrana, la sangre es introducida en un sistema extracorpóreo generalmente impulsada por una bomba peristáltica. Desde la línea de ese circuito extracorpóreo será distribuida a través de miles de capilares. Las características de la membrana que forma estos capilares determinarán qué moléculas pueden abandonar la sangre, pasando al otro lado o siendo adsorbidas por la propia membrana.

2. MECANISMO DE TRANSPORTE DE SOLUTOS

A continuación, se describen los cuatro principales mecanismos a través de los cuales se eliminan solutos mediante las TRR.

2.1 DIFUSIÓN

El transporte difusivo de moléculas desde la sangre al otro lado de la membrana se realiza mediante hemodiálisis⁵⁶.

El paso de moléculas a través de la membrana se basa en la ley de Fick:

$$J_1 = D_1 * \frac{\partial c_1}{\partial x} \quad (\text{Ec. 6})$$

donde J_1 es el flujo de un componente, c_1 es la concentración del componente, x es la distancia y D_1 es el coeficiente de difusión molecular.

Así, la ley de Fick establece que la tasa de difusión es directamente proporcional al producto del gradiente de concentración y el área de la superficie de membrana a través de la cual se produce la difusión. La constante de

proporcionalidad es conocida como coeficiente de difusión. El coeficiente de difusión aumenta con la temperatura y disminuye con la viscosidad y con el tamaño molecular. La velocidad de una molécula en una solución es inversamente proporcional a su peso molecular. La membrana impide parcial o totalmente el paso de aquellos solutos cuyo tamaño molecular se aproxime o sobrepase el tamaño de los poros de la membrana. Las moléculas que fundamentalmente se transportan mediante este mecanismo son las de peso molecular bajo, inferior a 500 Daltons (figura 7). Será importante también tener en cuenta la resistencia de la membrana. Esta resistencia de la membrana al transporte de solutos será alta si la membrana es gruesa y/o el número de poros es bajo y/o los poros son estrechos. Las membranas empleadas en las TCR son especialmente delgadas y de poros grandes lo que les da el calificativo de membranas altamente permeables.

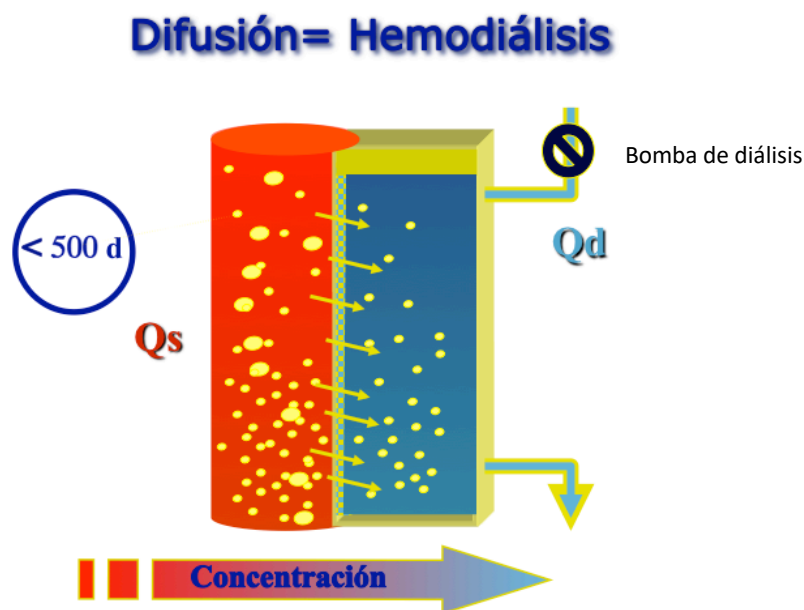


Figura 7. Esquema del mecanismo difusivo de transporte de moléculas (imagen cedida por el autor Javier Maynar).

El proceso de difusión puede verse alterado parcialmente por fenómenos de polarización de la membrana, bien debido a su composición o por depósito en ella de otras moléculas, fenómeno conocido como efecto de Gibbs Donnan. Según este principio, las membranas con polarización negativa pueden sobretransportar moléculas aniónicas, mientras que las catiónicas tendrán más dificultades. El proceso de difusión se puede incrementar debido al depósito de proteínas en la membrana que da lugar a un aumento de la presión osmótica (*protein concentration polarisation*).

El objetivo que se busca con los tratamientos difusivos basados en la eficiencia será buscar una máxima saturación del líquido de diálisis, aproximando la concentración en el líquido de diálisis a la que exista en el suero. Para ello las técnicas continuas aplican flujos bajos de líquido de diálisis, muy inferiores y en contracorriente al de la sangre dando tiempo al líquido de diálisis a saturarse.

2.2 CONVECCIÓN

El transporte convectivo de moléculas se realiza mediante hemofiltración. La extracción de una determinada cantidad del agua plasmática, mediante la creación de un gradiente de presión transmembrana (PTM), se acompaña de las moléculas que están por debajo del tamaño de los poros de la membrana (figura 8).

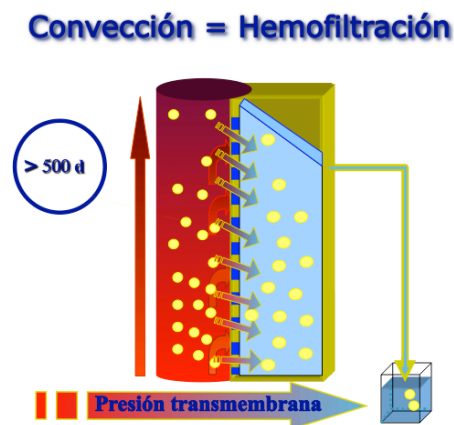


Figura 8. Esquema del mecanismo convectivo de transporte de moléculas (imagen cedida por el autor Javier Maynar).

Introducción

Este transporte no es selectivo y mediante él, acompañando al agua, pueden viajar moléculas de pequeño y mediano calibre. De esta manera se genera un ultrafiltrado cuya composición es muy similar a la del suero. En general las membranas con las que se trabaja en estos tratamientos tienen un punto de corte entre 40.000 y 50.000 daltons, que será el tamaño máximo de molécula transportable.

Un concepto básico hablando de convección (hemofiltración) es la fracción de filtración^{57,58}. La cantidad de agua plasmática que se retira respecto de la que se introduce en el circuito extracorpóreo. Esta última se selecciona cuando se fija el flujo sanguíneo (mL/min) de entrada en el circuito. Para el cálculo del agua plasmática hay que restar a la sangre el volumen celular, fundamentalmente el hematocrito. El suero introducido en el circuito extracorpóreo se puede estimar mediante la siguiente fórmula:

$$Q_s = Q_b \times [(100 - Hto)/100] \text{ mL/min} \quad (\text{Ec. 7})$$

Donde Q_s es el flujo de agua plasmática (mL/min), Q_b es el flujo de sangre (mL/min) y Hto es el hematocrito.

Una vez calculado el Q_s , el ultrafiltrado que se obtenga representará una parte de él, siendo esta la fracción de filtración:

$$FF = [(Q_r \pm Bal)/Q_s] \times 100 \quad (\text{Ec. 8})$$

Donde FF es la fracción de filtración, Q_r es el flujo de reposición (L/h), Bal es el balance pautado (mL/h) (cuando es negativo se suma a Q_r y cuando es positivo se resta a Q_r), Q_s es el flujo de suero introducido en el circuito.

Si la reposición en postfiltro la Q_r se suma al Q_s :

$$FF = [(Q_r \pm Ba1)/Q_s + Q_r] \times 100 \quad (\text{Ec. 9})$$

Cuando se utilizan técnicas de difusión o convección un parámetro a evaluar es el **sieving coefficient**, que representa la proporción de una determinada molécula que atraviesa una determinada membrana y se expresa como S (o S_d cuando se refiere a diálisis). Es el resultado de la suma de mecanismos de transporte para una determinada molécula. Si una molécula pasa libremente la membrana tendrá un S de 1, y si la membrana es impermeable a una molécula, ésta tendrá un S de 0.

El principal determinante del S es la fracción no unida a proteínas (α), ya que las proteínas no se filtran por su elevado peso molecular (>40.000 Daltons). Para el cálculo del S se aplica la ecuación:

$$S = C_{uf} / [(C_{art} + C_{vena})/2] \quad (\text{Ec. 10})$$

Donde C_{uf} , C_{art} y C_{vena} representan la concentración de la molécula en el ultrafiltrado, la línea arterial y la línea venosa.

En el caso de la diálisis, se aplica la siguiente ecuación:

$$S_d = C_d / [(C_{art} + C_{vena})/2] \quad (\text{Ec. 11})$$

Donde C_d , C_{art} y C_{vena} representan la concentración de la molécula en el dializador, la línea arterial y la línea venosa. Golper et al^{58,59} han demostrado

una correcta equivalencia de esta fórmula con C_{uf}/C_{art} ($r=0,9$) en hemofiltración continua arteriovenosa.

En un estudio previo, para 49 fármacos estudiadas, Golper et al⁵⁸, objetivaron que el S se correlacionaba con α con un $r = 0,74$ por lo que en caso de no disponer de este dato se asume que el S es α o fracción libre de fármaco. El valor del S se puede alterar por diferentes factores como el cambio de unión a proteínas (Gibbs Donnan), aunque cambios inferiores a 0,1 no son clínicamente relevantes.

2.3 ADSORCIÓN

Es un mecanismo de eliminación de moléculas que tiene menor eficacia pero que puede tener trascendencia clínica. La adsorción se define como la capacidad de una membrana para retener en su superficie y/o su espesor determinadas moléculas. Puede modificar el S hasta la saturación de la membrana⁵⁷. Se ha propuesto a la adsorción como parte de la eliminación de moléculas de tamaño intermedio, con implicaciones en la inmunomodulación. La adsorción sería especialmente relevante para β -2-microglobulina, TNF- α e IL1. Este mecanismo de eliminación de moléculas es saturable y puede implicar la necesidad de cambios de filtro para su optimización. Actualmente se han desarrollado tratamientos basados en adsorbentes para potenciar esta vía de aclaramiento extracorpóreo⁶⁰. El más conocido es la hemoperfusión con polimixina⁶¹, focalizada fundamentalmente en el tratamiento de la sepsis de origen abdominal debida a microorganismos gramnegativos, con resultados prometedores tanto en términos de mejoría hemodinámica como un posible beneficio en la mortalidad, pero cuyo uso no se ha generalizado a falta de estudios de coste-eficacia (precio en la actualidad muy elevado).

2.4 RETROFILTRACIÓN

Tiene lugar cuando la diferencia de presión transmembrana es negativa (mayor en el compartimento del efluente)⁶². Como resultado de esta presión menor en el compartimento sanguíneo y de que los poros de las membranas de alta permeabilidad no tienen fenómeno valvular, el líquido del compartimento del efluente puede pasar al hemático. La importancia de este fenómeno reside en la capacidad para modificar los mecanismos de eliminación de moléculas. Ha sido empleado para ajustar el balance hídrico en la hemodiálisis de alto flujo. Actualmente su importancia reside en que basado en la posibilidad de que exista paso de líquido de la cámara del efluente a la sangre (esto implica el uso de líquidos estériles y apirógenos), la creación de balance cero implicará paso de ultrafiltrado del compartimento de la sangre al del efluente, creando un mecanismo convectivo dentro del propio filtro. A mayor presión de baño, mayor retrofiltración en el polo “venoso” del filtro y mayor ultrafiltración en el polo “arterial”. Este mecanismo en ningún caso va a variar el balance deseado en el tratamiento, ya que la bomba de efluente siempre va extraer de la cámara de efluente la suma del flujo de diálisis, balance deseado y reposición (si la hubiera). Si no existe reposición, o lo que es lo mismo, si estamos en hemodiálisis o si se trabaja con membranas de alto punto de corte y a presiones de efluente altas, se producirán fenómenos de convección dentro del filtro.

3. VARIANTES TÉCNICAS DE LAS TCRR

Las TRR incluyen todas aquellas técnicas que intentan sustituir la función renal alterada durante un periodo de tiempo. Entendiéndose esta sustitución renal como reemplazo del filtrado glomerular (no las funciones endocrinas, metabólicas o tubulares del riñón). Serán técnicas que se implementarán de forma continua, 24 horas al día y 7 días a la semana.

En la Conferencia Internacional sobre TCRR que tuvo lugar en San Diego en 1995⁶³, se alcanzó un consenso en las definiciones, abreviaturas y nomenclaturas a usar. De acuerdo con este consenso se describen las diferentes técnicas de TCRR.

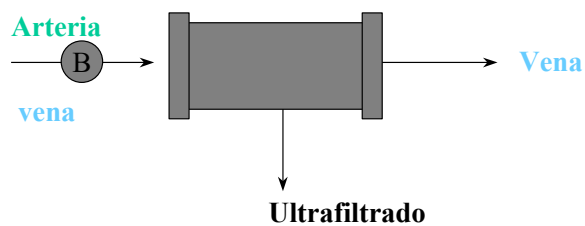
3.1 ULTRAFILTRACIÓN LENTA CONTINUA (SCUF)

Variante técnica cuyo fundamento consiste en hacer pasar un flujo de sangre a través de un filtro de alta permeabilidad. El circuito extracorpóreo puede estar impulsado por la propia presión arterial del paciente (circuito arteriovenoso - AV-), o bien por una bomba de rodillos (circuito venovenoso - VV -). En esta técnica no hay reposición, pues su objetivo simplemente es eliminar el líquido sobrante, por lo que el ultrafiltrado generado corresponderá exactamente a la pérdida de peso del paciente (figura 9). El mecanismo físico de membrana utilizado en esta técnica es el convectivo, pues se utilizan membranas de alto flujo.

Su mayor utilidad reside en el control de fluidos en situaciones de sobrecarga hídrica (insuficiencia cardíaca congestiva resistente al tratamiento convencional).

Los flujos utilizados en esta técnica oscilan entre los 50-100 mL/min para la sangre y de 2-5 mL/min para el ultrafiltrado.

Ultrafiltración lenta continua



Flujo sanguíneo: 50-100 mL/min AV, hasta 200 mL/min en VV.

Ultrafiltrado: 2-5 mL/min AV, hasta 8 mL/min en VV.

Figura 9. Esquema de la ultrafiltración lenta continua

3.2 HEMOFILTRACIÓN CONTINUA (HFVVC-HFAVC)

Útil en cualquiera de las indicaciones de sustitución renal en intensivos (FRA, hiperkalemia, intoxicaciones, sobrecarga de volumen, etc). La diferencia fundamental con la anterior técnica es la necesidad de reposición (pre o postfiltro). De esta forma podemos balancear la pérdida de volumen según las necesidades del paciente, pudiendo alcanzar aclaramientos elevados y un estricto control del volumen.

El mecanismo físico utilizado es la convección. El sistema funciona por diferencia de presiones a ambos lados de la membrana. Si se incrementa la presión en el lado de la sangre (presión hidráulica) o se disminuye en el lado del ultrafiltrado (UF) (presión hidrostática) se genera un gradiente de presión que produce salida de agua del compartimento sanguíneo (figura 10).

Hemofiltración continua

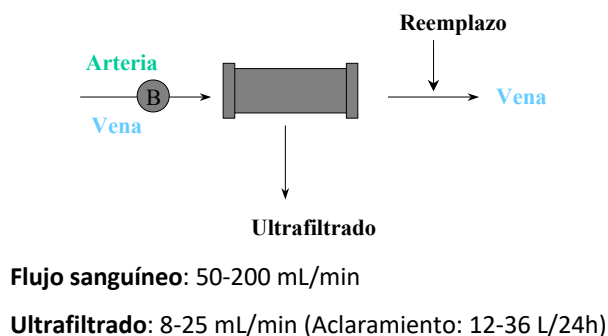


Figura 10.

Esquema de la hemofiltración continua

Los flujos utilizados en esta técnica oscilan entre los 50-200 mL/min para la sangre y los 8-25 mL/min para el UF.

Con esta técnica el aclaramiento conseguido es igual al volumen de UF generado (para moléculas con S cercano a la unidad); así pues, un volumen de UF de 24 litros al día (1L/h) supondría alrededor de 17 mL/min.

$$Cl_{EC} = Q_{uf} \times S = 24.000 \text{ mL}/1440 \text{ min} \times 1 = 16,6 \text{ mL}/\text{min} \quad (\text{Ec. 12})$$

Donde Cl_{EC} es el aclaramiento extracorpóreo, Q_{uf} el flujo de ultrafiltrado (mL/min), S es el Sieving (1) y 1440 los minutos que tiene un día.

3.3 HEMODIÁLISIS CONTINUA (HDVVC-HDAVC)

Fue descrita por Geronemus y Schneider en 1984⁶⁴. Presenta diferencias significativas con respecto a las precedentes. En esta técnica se utilizan filtros con membranas de baja permeabilidad y la difusión es el principal mecanismo físico de eliminación.

La técnica consiste en hacer pasar por el compartimento del efluente un flujo continuo de líquido de diálisis a contracorriente del flujo sanguíneo; de esta forma se consigue enfrentar la sangre con el líquido de diálisis a través de la membrana, por lo que el mecanismo físico que fundamentalmente se produce es la difusión de moléculas de pequeño tamaño (urea, creatinina, etc), mostrándose ineficaz para moléculas grandes (figura 11).

El líquido de diálisis se hace pasar una sola vez por el filtro, de forma que no altere su composición y produzca la mayor capacidad de difusión en cada momento. A un flujo de alrededor de 15 mL/min (lo que viene a corresponder a un 3% del flujo utilizado en la hemodiálisis convencional) el dializado a la salida del filtro está saturado casi al 100% de urea, con lo que produce un aclaramiento difusivo de 15 mL/min.

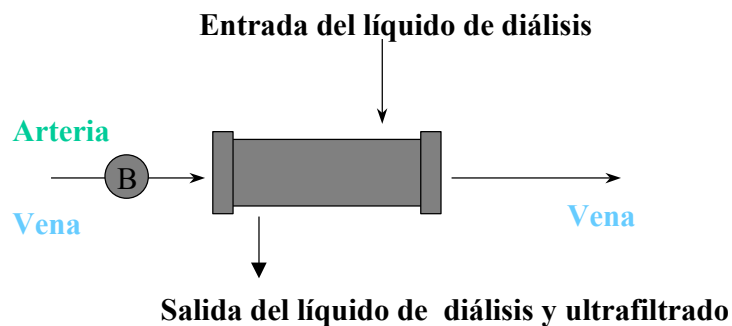
De forma paralela, el UF producido, que está también saturado al 100% de urea, produce un aclaramiento convectivo adicional. Al ser la difusión el mecanismo predominante, el paso de agua a través de la membrana es pequeño por lo que no será necesaria la reposición de volumen, correspondiendo el UF producido a la pérdida de peso del paciente.

Los flujos utilizados en esta técnica oscilan entre los 50-200 mL/min para la sangre, 10-20 mL/min para el líquido de diálisis y 2-4 mL/min de UF. El aclaramiento en diálisis se calcula con la siguiente fórmula:

$$Cl_{EC} = Q_d \times S_d \quad (\text{Ec. 13})$$

Donde Cl_{EC} es el aclaramiento extracorpóreo, Q_d el flujo de diálisis y S_d el sieving para diálisis.

Hemodialisis continua



Flujo sanguíneo: 50-200 mL/min

Ultrafiltrado: 2-4 mL/min

Flujo dializado: 10-30 mL/min (Aclaramiento 14-40 L/24h)

Figura 11. Esquema de la hemodiálisis continua

3.4 HEMODIAFILTRACIÓN CONTINUA (HDFVVC-HDFAVC)

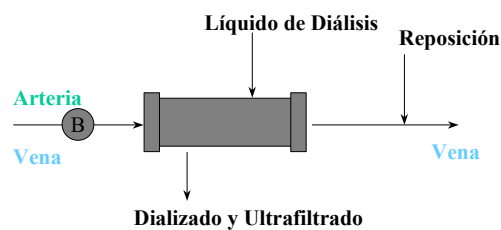
Es la combinación de las dos anteriores. Consiste en una hemodiálisis continua donde se emplea un filtro con una membrana de alta permeabilidad, así se consigue eliminar también moléculas de moderado peso molecular. Al mecanismo de difusión que elimina de forma preferente sustancias de bajo peso molecular (<1000 daltons), se añade el mecanismo convectivo que elimina de forma eficaz solutos por encima de 1000 daltons hasta el límite impuesto por las características de cada membrana (figura 12). La alta tasa de ultrafiltración generada en estas membranas hace necesaria la reposición para conseguir un adecuado balance de fluidos. Al ser un mecanismo algo más complejo que el anterior, se utilizan flujos de sangre y diálisis similares (50-200 mL/min y 10-20 mL/min respectivamente), aunque se consigue un aclaramiento mayor, pues el flujo de UF aumenta a 8-12 mL/min.

El aclaramiento en hemodiafiltración se calcula con la siguiente fórmula:

$$Cl_{EC} = Q_{ef} \times S \quad (\text{Ec. 14})$$

Donde Cl_{EC} es el aclaramiento extracorpóreo, Q_{ef} el flujo del efluente (la suma de los flujos de diálisis y reposición) y S es el Sieving.

Hemodiafiltración continua



Flujo sanguíneo: 50-200 mL/min

Ultrafiltrado: 8-15mL/min

Flujo dializado: 10-40 mL/min (Aclaramiento 20-40 L/24h)

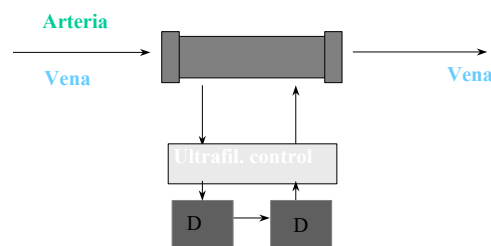
Figura 12. Esquema de la hemodiafiltración continua

3.5 DIÁLISIS CONTINUA DE ALTO FLUJO (HFDVVC-HFDAVC)

La diálisis continua de alto flujo fue propuesta con posterioridad⁶⁵ a las anteriores. En esta técnica se utiliza un filtro con una membrana de alta permeabilidad por donde pasa la sangre; a la vez por el compartimento del UF se hace pasar el líquido de diálisis a contracorriente a un flujo elevado con posibilidad de hacerlo recircular (figura 13). Los mecanismos físicos implicados serían la difusión y la convección, diferenciándose de la técnica anterior en el alto flujo del líquido de diálisis y la posibilidad de recirculación de éste.

Al recircular el líquido de diálisis a un flujo elevado se suma un tercer mecanismo físico en la membrana del filtro, la retrofiltración; ésta consiste en el paso en el extremo distal del filtro del UF en sentido inverso, de forma que vuelve al compartimento sanguíneo del filtro. Esta retrofiltración es tanto mayor cuanto más elevado es el flujo del líquido de diálisis. Con esta técnica se consiguen las tasas más elevadas de aclaramiento. A mayor flujo a contracorriente del líquido de diálisis mayor retrofiltración (consiguiéndose con esto trabajar con balance equilibrado sin necesidad de reposición).

Dialisis continua de alto flujo



Flujo sanguíneo: 50-200 mL/min

Ultrafiltrado: 2-8 mL/min

Flujo dializado: 50-200 mL/min (Aclaramiento 40-60 L/24h)

Figura 13. Esquema de la diálisis continua de alto flujo

A continuación, se muestra una tabla resumen de las diferentes variantes técnicas de TCRR y sus principales diferencias (tabla 2).

Tabla 2. Resumen de las principales variantes técnicas de las TCRR

	Mecanismo físico de eliminación	Flujo de membrana	Capacidad dialítica	Reposición	Difusión	Convección
SCUF	Convección	Alto	5-8L/24h	No	Baja	Baja
HFVVC	Convección	Alto	12-36L/24h	Sí	Baja	Alta
HDVVC	Difusión	Bajo	14-40L/24h	No	Alta	Baja
HDFVVC	Convección/difusión	Alto	20-40L/24h	Sí	Alta	Alta

SCUF: Ultrafiltración lenta continua, HFVVC: hemofiltración veno-venosa continua, HDVVC: hemodiálisis veno-venosa continua, HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa

En los pacientes críticos, el clínico debe decidir entre TRR continuas (TCRR) o intermitentes (TRRi), terapia estándar o la conocida como SLED (Diálisis Lenta Prolongada de Baja Eficiencia).

Dado que existen numerosos estudios que comparan las diferentes modalidades y ninguno ha conseguido demostrar la superioridad de ninguna de las técnicas en términos de morbilidad y mortalidad, la elección debe basarse en la situación hemodinámica y en las limitaciones logísticas. Tanto el tipo de técnica como la dosis han sido objeto de amplios estudios, sin que esta cuestión haya podido ser del todo dilucidada^{53,54}.

4. COMPONENTES DE UN HEMOFILTRO

1. Catéter de doble luz intravascular. Las características ideales del catéter son: adecuada biocompatibilidad, diámetro interno de 2 mm (cada luz), longitud entre 8-10 cm, flexible pero con rigidez suficiente para no acodarse ni colapsarse, presentar un segmento externo pinzable y tener baja trombogenicidad. El segmento arterial debe de ser lateral para reducir al máximo la recirculación. La longitud se podría aumentar para buscar un mayor flujo de sangre del paciente (territorio femoral) asumiendo el aumento de la resistencia.

2. Línea arterial del circuito hemático, más correctamente llamada aferente. Esta línea, previa a su entrada en la bomba de sangre, debe tener un sistema de medición de presión: presión arterial. En esa localización, prebomba, se puede ubicar una entrada de fluidoterapia para ocasionales recuperaciones rápidas de volemia y/o lavado del circuito hemático. A la salida de la bomba de sangre la línea arterial debe tener un acceso para conectar la anticoagulación y otro acceso para conectar la posible reposición prefiltro. La línea arterial finaliza con una conexión estándar al polo arterial o aferente del filtro, habitualmente roja.

3. Filtro. Debe estar compuesto por membranas biocompatibles, de alta permeabilidad, baja resistencia y con capacidad de adsorción de sustancias que se deseen depurar. Existen 4 tipos de membranas: de celulosa, de acetato de celulosa, ceulo-sintéticas y sintéticas.

4. Línea venosa del circuito hemático, más correctamente llamada eferente. Esta línea presenta una conexión estándar al polo venoso o eferente del filtro, habitualmente azul. Posteriormente puede presentar una cámara de expansión, que desarrolla una triple función: cámara atrapa-burbujas, conexión a un sensor de presión (presión venosa) y una entrada para una posible reposición de líquidos (reposición postfiltro). Esta línea finaliza con una conexión *luer-lock* para la luz venosa del catéter intravascular.

5. Línea de ultrafiltrado, más correctamente llamada de efluente ya que puede contener además del UF el líquido de diálisis. Debe presentar un sensor de presión (presión de UF o de efluente) y una cámara o segmento destinado a un detector de pérdidas hemáticas. Tras introducir dicha rama en la bomba de

efluente, la porción final de la rama de filtrado dependerá del tipo de máquina de TCRR que se emplee. Si la máquina dispone de un sistema de balance horario volumétrico, dicha línea dispondrá de una cámara de medición previa a su recogida en un colector; si la máquina dispone de un balance horario gravimétrico, la línea de efluente finalizará en un sistema colector, generalmente una bolsa sobre una balanza.

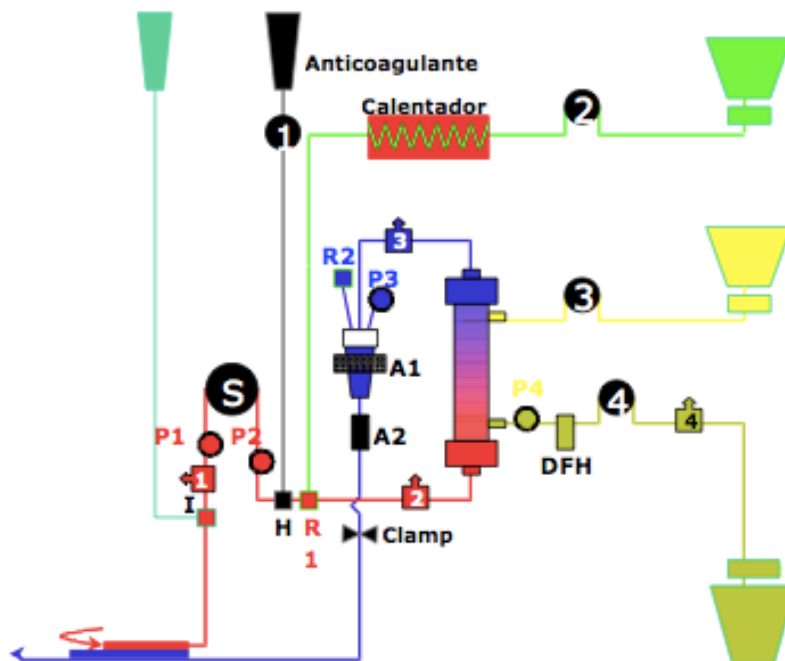
6. Línea de diálisis. Debe conectar el líquido de diálisis seleccionado con el orificio lateral próximo al polo venoso del filtro, previo paso por una bomba (para determinar el flujo de diálisis deseado). Su control volumétrico o gravimétrico es obligado para obtener el correcto balance horario de líquidos, como en el caso del efluente y la reposición. De uno u otro sistema dependerá el diseño de la línea, como en el caso anterior.

7. Línea de reposición. Se inicia con un sistema de conexión al líquido de reposición seleccionado. Tras introducir la línea en la bomba de reposición su control será gravimétrico o volumétrico según el tipo de máquina que empleemos. Esta línea debe pasar por un calentador, finalizando en el acceso de reposición seleccionado, bien en la línea arterial (reposición prefiltro o predilución) o en la venosa (reposición postfiltro o posdilución).

8. Máquina de TCRR. Debe de ser autónoma y con posibilidad de movilización.

- ◆ Debe disponer de cinco bombas para: sangre, efluente (UF/dializado), líquido de reposición, diálisis y anticoagulación.
- ◆ Sensores de presión (cuatro): arterial, prefiltro, postfiltro o de retorno y efluente.
- ◆ Sistemas de monitorización del tratamiento.
- ◆ Sistemas de seguridad: detector de aire, detector de fugas hemáticas y sistemas de alarma.

En la figura 14 se representa el esquema de un circuito de TCRR.



- S** Bomba de Sangre
- 1 2 3 y 4** Bombas de: Heparina, Reposición, Dializador y Efluente
- P1** Presión arterial
- P2** Presión prefiltro
- P3** Presión venosa → $PTM = [(P2+P3)/2] - [P4]$
- P4** Presión efluente
- A1** Detector de aire del atrapaburbujas
- A2** Detector de aire de la línea venosa
- DFH** Detector de fugas hemáticas
- I** Línea de infusión en la línea arterial
- R1** Punto de reposición prefiltro “predilución”
- R2** Punto de reposición posfiltro “postdilución”
- H** Línea de infusión de Heparina
- 1 2 3 4** Puntos de extracción de Muestras: Arterial, Prefiltro, Venosa y Efluente

Figura 14. Esquema de un circuito de TCRR

(imagen cedida por el autor Javier Maynar)

5. INDICACIONES ACTUALES DE LAS TCRR

Las indicaciones clínicas de las terapias continuas de sustitución renal continúan siendo discutidas y polémicas. Las TCRR parecen ser particularmente útiles en los pacientes que presentan fallo multi-orgánico, sepsis y otras condiciones donde el apoyo renal temprano, la posible eliminación de sustancias activas como los mediadores inflamatorios y la restauración de la homeostasis podrían ayudar definitivamente a la recuperación.

5.1 INDICACIONES RENALES

Existen múltiples trabajos que apoyan la utilidad de la técnica en el FRA, incluso en pacientes altamente catabólicos^{66,67}. Las TCRR presentan varias ventajas cuando se comparan con tratamientos de depuración convencionales, y generalmente se consideran las técnicas de elección para el tratamiento del FRA en pacientes críticos⁶⁸. Sin embargo, no se ha demostrado claramente si estas técnicas mejoran la supervivencia.

A continuación, se muestra una tabla resumen con las indicaciones más aceptadas de estas técnicas²⁹:

Tabla 3. Principales indicaciones de las TCRR en los pacientes críticos.

Renales	No renales
<ul style="list-style-type: none"> – Corrección de alteraciones hidroelectrolíticas <ul style="list-style-type: none"> • Acidosis metabólica • Hipercaliemia severa • Alteraciones del sodio – Descenso del filtrado glomerular – Insuficiencia renal aguda 	<ul style="list-style-type: none"> – Insuficiencia cardiaca congestiva – Fallo hepático – Intoxicaciones – Alteraciones electrolíticas – Hipotermia e hipertermia – Rabdomiólisis y síndrome aplastamiento – Grandes quemados – Disfunción multiorgánica

5.2 INDICACIONES «NO RENALES»

Durante los últimos años se ha empezado a considerar que los beneficios de la TCRR superan a los de ser una buena técnica de depuración renal en pacientes críticos. Algunos datos sugieren que la TCRR puede influir favorablemente en el curso clínico y, posiblemente, en la evolución de este tipo de pacientes, incluso en ausencia de fracaso renal.

A) INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

La capacidad de eliminar importantes cantidades de fluidos de manera progresiva ha sido rápidamente aprovechada en el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva resistente al tratamiento convencional. Así, hoy en día es una opción válida para la eliminación de líquidos en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque reservada generalmente a aquellos pacientes en los que existe resistencia a diuréticos y/o hiponatremia sintomática⁶⁹.

B) FALLO HEPÁTICO

Se pueden encontrar en la literatura algunas series cortas en las que las TCRR se utilizan en el tratamiento de la encefalopatía hepática del fallo hepático fulminante. Varios estudios⁷⁰ han utilizado las técnicas veno-venosas continuas en el manejo de la sobrecarga de volumen durante o en el postoperatorio del trasplante hepático; demostrando que estas técnicas permiten la eliminación de importantes cargas de volumen, sin gran repercusión hemodinámica. Actualmente, los sistemas específicos de «depuración hepática» pueden aumentar los beneficios aparentes de estas técnicas.

C) INTOXICACIONES

La eliminación continua y lenta de tóxicos proporcionada por las técnicas continuas representa una ventaja en el tratamiento de intoxicaciones por fármacos con tendencia a presentar «rebote» cuando son aclaradas rápidamente por las técnicas intermitentes. Se han utilizado con éxito en intoxicaciones por N- acetil procainamida, litio y fenformina^{71,72} demostrando mayor eficiencia que la hemodiálisis convencional.

D) ACIDOSIS LÁCTICA

La posibilidad que presentan las técnicas continuas de administrar elevadas cantidades de bicarbonato sin el riesgo de hipernatremia ni sobrecarga de fluidos, ha posibilitado su utilización para el manejo de la acidosis láctica⁷³. Incluso algunos autores han aprovechado la alcalosis producida por el citrato (usado como técnica de anticoagulación del sistema extracorpóreo) como forma de tratamiento de la acidosis, en pacientes con alto riesgo de sangrado⁷⁴.

E) ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS

Casi cualquier tipo de anormalidad electrolítica puede ser tratada con éxito combinando la técnica idónea con el líquido de reposición. Las TCRR de alto volumen pueden contribuir en el control de las alteraciones de la concentración del sodio en el paciente crítico (hiponatremia del traumatizado con craneoencefálico grave, etc.). Cualquier trastorno hidroelectrolítico del paciente crítico puede ser revertido fácil y progresivamente con esta tecnología. Se han utilizado técnicas de depuración continua para tratar temporalmente situaciones de hipercalcemia resistente al tratamiento médico, así como otros trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base⁷⁵.

F) TRATAMIENTO DE LA HIPERtermIA Y DE LA HIPOTERMIA

El enfriamiento o calentamiento de la sangre del paciente como tratamiento de la hipertermia o de la hipotermia graves y refractarias al tratamiento convencional es posible al hacer circular la sangre por los circuitos extracorpóreos y al reponer con líquidos a temperatura más baja que la corporal.

G) RABDOMIÓLISIS Y SÍNDROME DE APLASTAMIENTO

La rabdomiólisis traumática se relaciona con el síndrome de aplastamiento y el síndrome compartimental con isquemia prolongada de extremidades. El FRA representa una de las mayores complicaciones del síndrome de aplastamiento, aunque también puede aparecer en polifracturados, fundamentalmente en fracturas cerradas de huesos largos⁷⁷.

La mioglobina (17.500 daltons de peso molecular y fijación limitada a proteínas) puede ser eliminada a través de las membranas actualmente utilizadas en las TCRR. De hecho, existen en la literatura varias referencias que confirman una eliminación significativa de la misma con HFVVC (25% y/o 1,8 g/24 h)⁷⁸. En la génesis de este síndrome influyen muchos factores que son controlados con las TCRR. Esta eliminación puede reducir la sobrecarga renal y podría prevenir el FRA en este contexto. Sin embargo, la experiencia indica que con las medidas clásicas de profilaxis del FRA (corrección rápida de la hipovolemia y de la isquemia, alcalinización urinaria, etc.), su incidencia es mínima, y que cuando llegamos tarde para la profilaxis, llegaríamos tarde también con la HFVVC.

H) GRANDES QUEMADOS

El «gran quemado» es un tipo especial de traumatizado grave que, junto con el paciente con traumatismo craneoencefálico grave, es el paradigma de paciente hipercatabólico. Este hecho, unido a sus especiales condicionantes para el manejo de fluidos (fuga capilar o «*capillary leak*»), lo convierten en un potencial paciente diana para las TCRR.

La experiencia actual con la HFVVC en este grupo de pacientes es buena, permitiendo un control óptimo del estado catabólico y del manejo de fluidos, con ausencia de complicaciones. El hallazgo de una reducción marcada en la mortalidad respecto a «series clásicas» permite pensar en su utilidad en el seno de pacientes sin FRA, aunque los datos son todavía insuficientes^{79,80}.

I) SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA (SDMO)

Aunque la HFVVC facilita mucho el manejo de estos pacientes, no se ha demostrado claramente si estas técnicas mejoran la supervivencia. Se han publicado numerosos estudios que valoran alguna de las técnicas continuas, mostrando unos porcentajes de supervivencia muy variables (40-80%), que pueden explicarse en parte por la diferencia de los pacientes analizados (patología y nivel de gravedad). Aunque todavía existe una gran controversia, en base a los estudios publicados^{67,81-83} se sugiere que las TCRR pueden tener un papel activo en el manejo del paciente con SDMO al condicionar una mejoría hemodinámica y respiratoria, así como una aparente mejoría evolutiva.

2.4 ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS POR LAS TRR

Como otras moléculas, la mayoría de los fármacos pueden presentar eliminación a través de las TRR, situación que se puede incluir dentro del concepto de dialytrauma (conjunto de complicaciones no deseadas derivadas del uso de las TRR)⁸⁴. La clave reside en saber si la eliminación alcanza un valor significativo y necesita ser compensada para asegurar un tratamiento correcto.

A continuación describimos los **factores determinantes** de la eliminación de moléculas mediante TCRR⁸⁵:

- Aclaramiento endógeno: el aclaramiento (Cl) total de un fármaco será la suma de los aclaramientos por diferentes mecanismos, fundamentalmente renal y hepático. Si el aclaramiento de un fármaco es predominantemente renal es más probable que las TRR tengan impacto en la eliminación de la molécula. Sin embargo, fármacos con metabolismo principalmente hepático, en los que no es de esperar gran aclaramiento por parte de las TRR, pueden presentar un aclaramiento significativo en situaciones de disfunción hepática grave, al ser la principal vía de eliminación.

En este contexto hay que mencionar el concepto de fracción de aclaramiento: refleja el porcentaje que el aclaramiento extracorpóreo (Cl_{EC}) contribuye al Cl total del fármaco, lo que va a estar relacionado con la existencia de otras rutas (no renales) de aclaramiento (Ej. hepática), o incluso con la existencia de función renal residual significativa. Así, se considera que la eliminación extracorpórea es significativa cuando su contribución al aclaramiento total es superior al 25%, lo que implica la necesidad de incrementos de la dosis^{86,87}.

Se calcula con la siguiente fórmula:

$$Fr_{EC} = Cl_{EC} / Cl_{EC} + Cl_{NR} + Cl_R \quad (\text{Ec. 15})$$

Donde Fr_{EC} es la fracción de aclaramiento, Cl_{EC} es el aclaramiento extracorpóreo, Cl_{NR} el aclaramiento no renal y Cl_R el aclaramiento renal.

- Peso molecular: Debe de estar por debajo del punto de corte de la membrana. Es por ello que es un limitante mayor en difusión que en convección, ya que la mayoría de los fármacos están por debajo de los 2.000 daltons, muy por debajo del punto de corte (40-50 kD)⁸⁷.
- Unión a proteínas plasmáticas: la fracción libre de fármaco, como ya se ha comentado, se correlaciona muy bien con el S, ya que sólo la fracción libre puede atravesar las membranas. Es importante recordar que la unión a proteínas puede estar alterada por multitud de factores, especialmente en pacientes críticos con FRA³⁵, lo que puede condicionar el aclaramiento extracorpóreo.
- Volumen de distribución (Vd): Sabiendo que las TCRR depuran preferentemente el compartimento central, el impacto de las mismas será superior para aquellos fármacos que presenten menores Vd. Así, éste es uno de los determinantes mayores del Cl_{EC} . A mayor Vd, mayor cantidad de fármaco en los tejidos.
- Carga del fármaco: la carga del fármaco afecta al Cl debido al efecto de Gibbs-Donnan: Las proteínas aniónicas quedan retenidas en el compartimento hemático de la membrana constituyendo una carga negativa. Esto puede condicionar una reducción de la fracción filtrada de fármacos catiónicos debido al grado de unión a proteínas plasmáticas, ocurriendo lo contrario con los fármacos aniónicos.

- Permeabilidad de la membrana: Las propiedades intrínsecas de la membrana (grosor, el tamaño de los poros, la carga, el área de superficie y las características de adsorción) afectan a la eliminación de solutos, incluyendo los fármacos⁸⁸. El aumento de su superficie aumenta la difusión, la convección y la adsorción.
- Unión del fármaco a las membranas: Depende fundamentalmente de las características del fármaco y la membrana (la carga). Algunos fármacos se unen a ciertas membranas, como es el caso de los aminoglucósidos a la membrana AN69, de modo que el fármaco se elimina de la circulación sistémica pero no es detectable en el efluente⁸⁹ (eliminación por adsorción). Hay que tener en cuenta que este mecanismo sufre una rápida saturación por lo que no es esperable una gran repercusión clínica a menos que exista un elevado recambio de filtros.
- Depósito de proteínas en las membranas: Al formarse una capa de proteínas en la membrana aumenta la presión osmótica de la misma y puede aumentar la difusión⁵⁹. También se produce una elevación de la presión oncótica, lo que implica una mayor resistencia hidrodinámica con descenso de la producción de ultrafiltrado. De todas formas su relevancia clínica es cuestionable⁵⁹.
- Flujo de diálisis y flujo de ultrafiltración: en convección (HFVVC), el Cl es directamente proporcional al Q_{uf}, en difusión (HDVVC), al Q_d y cuando están presentes los dos mecanismos (HDFVVC), al flujo de ambos.

DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS DURANTE LAS TRR

Para calcular la dosis de fármaco que debemos usar durante los TRR podemos utilizar los siguientes métodos, que se basan en:

1. ACLARAMIENTO DE CREATININA

Consiste en sumar el aclaramiento de creatinina endógeno más el exógeno y sobre éste dosificar siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que los fármacos no sólo pueden sufrir fenómenos de filtración glomerular, sino también reabsorción y secreción tubular. Cuando existe reabsorción, la dosis necesaria puede ser muy superior a la calculada, incluso superar a la dosis de pacientes con función renal normal. En el caso de secreción tubular, la dosis calculada puede ser sobreestimada.

2. FRACCIÓN DE ACLARAMIENTO DEL FÁRMACO

Una vez conocido el Cl_{EC} podemos calcular la fracción de aclaramiento para determinar si el Cl_{EC} es significativo (es decir, es >25% del Cl total del fármaco), utilizando las fórmulas anteriormente descritas.

Se pueden utilizar dos estrategias diferentes:

1. Basada en la dosis normal:

$$\text{Dosis con TRR} = \text{Dosis normal} \times Fr_{EC} \quad (\text{Ec. 16})$$

Donde Fr_{EC} es la fracción de aclaramiento extracorpóreo.

En el caso de los antibióticos, para decidir si es más conveniente modificar la dosis manteniendo el intervalo o mantener la dosis modificando el intervalo de dosificación, habrá que tener en cuenta las propiedades PK/PD de los mismos: para fármacos con actividad tiempo

dependiente es más interesante mantener el intervalo, mientras que en los que respondan a una actividad concentración dependiente se priorizará mantener la dosis ampliando el intervalo de dosificación.

2. Basada en la dosis con FRA:

$$\text{Dosis con TRR} = \text{Dosis FRA} \times (1 - Fr_{EC}) \quad (\text{Ec. 17})$$

o

$$\text{Intervalo con TRR} = \text{Intervalo FRA} \times (1 - Fr_{EC}) \quad (\text{Ec. 18})$$

3. LITERATURA

Aunque las recomendaciones suelen estar basadas en estudios poblacionales con series cortas, pueden aportar más información a la hora de decidir el mejor régimen posológico que el cálculo basado en las ecuaciones empíricas.

4. MONITORIZACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS

Si bien no es una opción disponible para todas las moléculas, es la opción más segura y obligada para aquellos fármacos con estrecho margen terapéutico en los que es preciso que los niveles se mantengan en un rango determinado, bien por problemas de toxicidad y/o para garantizar la eficacia.

3. LINEZOLID

3.1 DESCRIPCIÓN E INDICACIONES CLÍNICAS

Linezolid es el primer antibiótico comercializado del grupo de las oxazolidinonas. Presenta actividad frente a una gran variedad de microorganismos grampositivos, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM). Linezolid se une a la porción 23S del RNA ribosomal de la subunidad 50S bacteriana y previene la formación del complejo funcional 70S. Es un agente bacteriostático frente a bacterias de las familias Enterococci y Staphylococci, con actividad bactericida⁹⁰ frente a la mayoría de las especies de Streptococci. En cualquier caso, hay que destacar que la superioridad de los agentes bactericidas frente a los bacteriostáticos (sin tener en cuenta otros aspectos), especialmente fuera del marco de la endocarditis y la meningitis, está en entredicho⁹¹.

Linezolid está indicado en el tratamiento de infecciones debidas a *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (especies sensibles y resistentes a meticilina) o *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo especies multirresistentes), infecciones complicadas y no complicadas de piel y tejidos blandos causadas por *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus agalactiae*, neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*^{92,93}.

Las guías de práctica clínica recomiendan linezolid como una alternativa a vancomicina en el tratamiento de pacientes críticos con infecciones graves como sepsis o shock séptico, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial, neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), peritonitis postoperatoria y terciaria, infecciones del SNC, endocarditis, etc, causadas por bacterias grampositivas multirresistentes⁹⁴⁻¹⁰².

Con el objetivo de evitar seleccionar *Staphylococcus aureus* heterorresistentes con sensibilidad intermedia a vancomicina, el uso de vancomicina debe ser

minimizado y deberían usarse otros antibióticos frente a SARM (Ej. minociclina, daptomicina, linezolid o tigeciclina)¹⁰³.

Dos estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego, comparan linezolid y vancomicina para el tratamiento de la neumonía nosocomial. Se hizo un análisis retrospectivo de subgrupos y los investigadores concluyeron que linezolid fue superior en el subgrupo de pacientes con neumonía por SARM¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Linezolid es amplia y rápidamente absorbido tras una dosis oral mostrando una biodisponibilidad cercana al 100%, por lo que se puede administrar por vía endovenosa u oral sin ajuste de dosis. Tras la administración oral se obtienen concentraciones máximas tras 0,5-2 h y tras su administración endovenosa al final de la infusión (0,5 h). La unión a proteínas plasmáticas es del 31% y no es concentración dependiente. El volumen de distribución se aproxima al del agua corporal total (30-50 L ó 0,5-0,8 L/Kg) y su semivida plasmática oscila entre 3,4h-7,4 h¹⁰⁸.

Linezolid se distribuye ampliamente por todos los tejidos incluyendo el sistema nervioso central, el tracto respiratorio y tejidos blandos. Presenta una farmacocinética lineal (aunque en algunos estudios se ha observado cierto grado de no linealidad –un descenso del 30% en el aclaramiento tras incrementar la dosis 5 veces¹⁰⁹- este hecho no parece ser relevante en el rango de dosis terapéutico) y un buen perfil de tolerancia.

Algunos de los parámetros farmacocinéticos de linezolid difieren en función del sexo. El volumen de distribución en mujeres es ligeramente menor que en los hombres y el aclaramiento un 20% inferior cuando es corregido por el peso corporal. Las concentraciones en plasma son algo mayores en las mujeres y esto puede ser atribuido en parte, a las diferencias de peso corporal. Sin embargo,

como la semivida de eliminación de linezolid no es significativamente diferente en hombres y mujeres, no se espera un aumento sustancial en sus concentraciones plasmáticas y por lo tanto no se requiere ajuste en la posología⁹⁰.

Linezolid se metaboliza por oxidación del anillo morfolínico, lo que genera dos metabolitos inactivos: el ácido aminoetoxicético (A) (PNU-142300) y la hidroxietilglicina (B) (PNU-142-586)⁹⁰. No es esperable que se produzcan interacciones inducidas por el citocromo P450. No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada⁹⁰.

El aclaramiento es de 80 ± 29 mL/min ($4,8 \pm 1,7$ L/h) y se debe tanto a mecanismos renales como no renales (65%). Puede producirse reabsorción tubular. Un porcentaje de la dosis se excreta en orina de forma inalterada (30%), el 50% en forma de metabolitos inactivos y el 10% de la eliminación es vía fecal.¹⁰⁸ No se han observado diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de linezolid dependiendo de la función renal, por lo que no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, los dos metabolitos primarios se pueden acumular en pacientes con insuficiencia renal, de una forma proporcional a la gravedad de la disfunción. No se ha determinado la relevancia clínica de la acumulación de estos metabolitos en pacientes con insuficiencia renal grave.

1. FARMACOCINÉTICA DE LINEZOLID EN PACIENTES CRÍTICOS

Como se ha comentado previamente, la farmacocinética de los antibióticos puede verse modificada en los pacientes críticos. Por un lado, puede producirse un incremento en el volumen de distribución, debido en parte a una disminución de la unión a proteínas plasmáticas. Aunque en la mayoría de estudios de linezolid con pacientes críticos¹¹⁰⁻¹¹² el Vd es algo superior a lo descrito en sujetos sanos, la diferencia es discreta por lo que no parece probable que vaya a tener gran relevancia clínica.

En lo que sí se observan diferencias es en el aclaramiento de linezolid, que es significativamente mayor¹¹⁰⁻¹¹⁵ que el descrito en voluntarios sanos (Cl medios de 7,7-13 L/h vs 4,0-6,5 L/h), lo que condiciona menores niveles plasmáticos, especialmente en pacientes sépticos. Además, en esta población se ha descrito una gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas, con elevado riesgo de infradosificación¹¹⁶. Dentro de los factores de riesgo de niveles subterapéuticos se han descrito la sepsis grave (en los primeros días de tratamiento) y el Clcr > 80 mL/min¹¹⁷. En este sentido, es importante destacar el concepto de aclaramiento renal aumentado (ARC)¹¹⁸, definido como un Clcr > 130 mL/min/1,73m², que está cobrando cada vez más relevancia tanto por su incidencia en pacientes críticos (30-60%, dependiente de las series⁴³) como por su implicación en el hallazgo de niveles infraterapéuticos de numerosos antibióticos^{119,120}.

Entre las estrategias para intentar evitar los niveles infraterapéuticos, se han propuesto la monitorización de niveles y el uso de linezolid en infusión continua^{116,117}.

En la siguiente tabla se muestran algunos de los estudios sobre la farmacocinética de linezolid en diferentes situaciones clínicas.

Tabla 5: Estudios PK de linezolid en diferentes situaciones clínicas.

Autor	Tipo paciente		AUC _{0-∞} ¹ 24h ² (mg.h/L)	C _{max} (mg/L)	C _{min} (mg/L)	Vd (L)	Cl _T (L/h)	Cl _{NR} (L/h)	Cl _R (L/h)
Hendershot et al ¹⁰⁴ (1999)	Voluntarios sanos		97 ¹ ±31	11,5 ±2,0			5,8 ±1,5	1,6 ±1,1	4,2 ±1,6
	Hepáticos		128 ¹ ±60	11,9 ±1,8			4,7 ±1,9	1,1 ±0,8	3,6 ±1,9
Geeet al ¹⁰⁵ (2001)	Voluntarios sanos		140 ¹ ±73,1	18,3±6					
Slatter et al ¹⁰⁶ (2001)	Voluntarios sanos		199 ² ±47,5	17,8 ±6,0	2,4 ±2,2	29 ± 9,4	6,5 ±3,3		
Stalker et al ⁹¹ (2003)	Voluntarios sanos		187 ² ±32,3	15,7 ±2,6	3,8 ±2,5		7,4 ±2,4		
MacGowan et al ⁷² (2003)	Renal (Cl _{cr} en mL/min)	>80	110 ¹ ±22	12,7 ±2,6		52 ± 17	5,7 ±1,3	1,7 ±0,5	4,0 ±1,6
		40-80	128 ¹ ±53	15,5 ±7,1		46 ± 21	5,6 ±2,6	1,3 ±0,4	4,3 ±2,9
		10-40	127 ¹ ±66	10,8 ±3,1		50 ± 14	6,6 ±4,7	0,4 ±0,1	6 ±4,7
		ESD	141 ¹ ±45	15,4 ±5		57 ± 26	4,6 ±1,3		
Meagher et al ⁹² (2003)	Pacientes	General	228 ²			65,8	6,9		
		Críticos	206 ²			67,7	7,7		
		Obesos ³	210 ²			69,7	7,3		
		Ancianos ⁴	269 ²			64,2	5,7		
	Voluntarios sanos		283 ²			50,7	4,2		
Boselli et al ¹⁰⁷ (2005)	Críticos (NAV)		77,3 ¹ ±23,7	17,7±2,4	2,4±1,2	57±18	9,2±3,6		
Buerger et al ⁹⁴ (2006)	Críticos		65,3 ¹			62,9	9,2		
Beer et al ¹⁰⁸ (2007)	Infección SNC		86,5 ² ± 144,5	19,5 ± 5,1	1,94 ±1,7	43± 17	8,0±2,6		
Adembri et al ⁹⁵ (2008)	Críticos (sepsis)	II	154,2 ² ±59,6	13,1 ⁵ ±4,3	1,1 ⁵ ±1,5	56 ⁵ ±34	13 ⁵ ±6,5		
		IC	179,7 ² ±59						
Viaggi et al ⁹⁶ (2011)	Infección SNC		63,1 ¹ ± 49,3	14,7 ± 5,3		40±20	13,4±6,5		
Minichmayr et al ⁹⁷ (2016)	Sépticos						12,2		
	Sanos						7,7		
	Fibrosis quística						6,9		
	Diabéticos						6,4		

AUC: área bajo la curva concentración-tiempo: ¹ 0-∞, ² 0-24h, C_{max}: concentración sérica máxima, C_{min}: concentración sérica mínima, T_{1/2}: semivida, Vd: volumen de distribución en estado estacionario, Cl_T: aclaramiento total, Cl_{NR}: aclaramiento no renal, Cl_R: aclaramiento renal, ESD: enfermedad renal terminal. ³. IMC>30 Kg/m².⁴. Edad > 70 años, II: infusión intermitente, IC: infusión continua, ⁵: tras una única dosis.

2. FARMACOCINÉTICA DE LINEZOLID EN PACIENTES CON TRR

Linezolid, por sus características (bajo peso molecular (337 Daltons), baja fijación a proteínas plasmáticas (31%) y un Vd no muy elevado (0,5-0,8 L/Kg)) es un fármaco que, a priori, podría sufrir una eliminación significativa por las TRR, aunque dado que la eliminación renal sólo supone el 30-35% el impacto de las TRR se espera que sea moderado.

Numerosos estudios han intentado dilucidar este aspecto, aunque la heterogeneidad de los estudios en cuanto al tipo de pacientes incluidos, la modalidad de TRR y el número reducido de pacientes incluidos hace que resulte difícil establecer recomendaciones. En una reciente revisión sistemática llevada a cabo por Villa et al.¹²¹ se señala que los pacientes con FRA que precisan TRR, como ocurre en el resto de pacientes críticos, presentan una gran variabilidad en su comportamiento farmacocinético, presentando en ocasiones riesgo de infradosificación. Sin embargo, utilizar dosis más elevadas podría conllevar riesgo de toxicidad en algún subgrupo de pacientes, por lo que se recomienda la monitorización de niveles cuando esto sea posible, y plantear otro tipo de formas de optimizar la terapia como puede ser la administración en infusión continua.

Respecto a los estudios publicados, la mayoría¹²²⁻¹²⁴ reflejan aclaramientos similares a los publicados para pacientes sin fracaso renal, por lo que no se recomienda un ajuste de dosis. En el estudio de Mauro et al.¹²⁵, en el que se incluyó un paciente con HDFVVC, a pesar de que el aclaramiento fue muy superior al de los pacientes sin FRA (el doble) y de presentar una C_{min} muy disminuida (0,3 mg/L, muy por debajo del objetivo deseado de 2 mg/L) los autores concluyen que la contribución de las TRR al aclaramiento total de linezolid es muy discreto, por lo que no se recomienda ajuste de dosis. Fiaccadori^{126,127}, en cambio, destaca un elevado riesgo de infraexposición de linezolid, especialmente en pacientes con hemodiálisis intermitente (HDI), por lo que recomienda, en determinados casos (Ej. pacientes obesos) valorar emplear dosis de carga para alcanzar más rápidamente el estado estacionario e incluso añadir una 3ª dosis diaria.

Estudios más recientes evidencian la gran variabilidad que presentan estos pacientes, presentando tanto riesgo de infradosificación¹¹⁷ como de sobreexposición⁹⁹ por lo que se recomienda la monitorización de niveles.

No existen datos concluyentes respecto al impacto que la técnica o la dosis puede tener en la necesidad de ajuste de dosis. Por último, no existen datos (ni recomendaciones) sobre pacientes con TRR que presenten función renal residual. En la siguiente tabla se resumen los principales estudios publicados sobre farmacocinética de linezolid en pacientes con TRR.

Tabla 6: Estudios que informan de la PK de linezolid en pacientes con TRR.

Estudio	n	Técnica	Paciente	Cl _T (L/h)	Cl _{TRR} (L/h)	C _{min} (mg/L)	AUC _{0-12h} ¹ _{0-24h} ² (mg* h/L)	Comentario
Kraf ¹²² et al (2003)	1	HFVVC	Anúrico	5,1	2,2	6,2		No ajuste de dosis
Fiaccadori ¹²⁶ et al (2004)	2	HFVVC	<200 mL		1,3-1,6			Posible riesgo de infradosis
	5	SLED						
	8	HDI						
Pea ¹²⁸ et al (2004)	2	HFVVC		3,6	1,2/1,6	1,9±1,7		
Meyer ¹²³ et al (2005)	20	HFVVC	Anúricos	9,3 ±3,5	1,9±0,8		79,4 ¹ ±47,9	No ajuste de dosis
Fiaccadori ¹²⁷ et al (2006)	5	HDI	<200 mL	6.0				Valorar dosis de carga/3 ^a dosis
Mauro ¹²⁵ et al (2006)	1	HDFVVC		11,3		0,3	52,9 ¹	No ajuste de dosis
Swoboda ¹²⁹ et al (2009)	10	SLED		12,8 ±6,5	3,7 ±6,5		115,2 ² ±70,6	Monitorizar niveles
Carcelero ¹²⁴ et al (2012)	2	HDFVVC	Anúricos	5,3/3,7	1,8/2,3	5,2/5,6		No ajuste de dosis
Zoller ¹¹⁶ et al (2014)	5	HDFVVC				8,9±4,6	291,3 ² ±132,8	Monitorizar niveles
Roger ¹³⁰ et al (2015)	9	HDFVVC	Oligoanúricos	5,9			115	Monitorizar niveles
	8	HFVVC		4,5				

Cl_T: aclaramiento total, **Cl_{TRR}**: aclaramiento por las TRR, **C_{min}**: concentración sérica mínima, **T_{1/2}**: semivida, **Vd**: volumen de distribución en estado estacionario, **AUC**: área bajo la curva concentración-tiempo: ¹ 0-12, ² 0-24h, HFVVC: hemofiltración veno-venosa continua, HDFVVC: hemodiafiltración veno-venosa continua, HDI: hemodiálisis intermitente, SLED: diálisis extendida de baja eficacia.

3.3 FARMACODINAMIA

Los estudios farmacodinámicos *in vitro* revelan que linezolid muestra una actividad (principalmente tiempo-dependiente) bacteriostática frente a cocos grampositivos como los Enterococci, con mínima actividad bactericida frente a Sthapylococci, siendo altamente bactericida frente a Streptococci¹³¹. Presenta un modesto efecto post-antibiótico.

En un modelo de ratón, el índice AUC_{24}/CMI , en valores superiores a 50-80 fue el parámetro PK/PD que mejor se relacionó con la eficacia frente a 4 especies de Sthapylococci y 7 de Streptococci. Sin embargo, especialmente frente a Sthapylococci, el porcentaje del tiempo en el que las concentraciones de linezolid excedían la CMI ($T_{>CMI}$) también resultó un índice relevante¹³². Este índice también resultó ser un buen predictor de la eficacia *in vivo* en la erradicación bacteriana en un modelo de endocarditis por *S. aureus* en conejos, mostrando que la administración de linezolid en infusión continua podía mejorar la erradicación bacteriana al observarse un efecto bactericida¹³³.

Posteriormente, Rayner et al.¹³⁴ en un estudio de uso compasivo de linezolid (pacientes adultos debilitados, con comorbilidad y/o infecciones graves) objetivaron que el AUC_{24}/CMI y el porcentaje de $T_{>CMI}$ estaban altamente correlacionados (r^2 Spearman = 0,868), y que tanto la erradicación bacteriana como la curación clínica eran más probables cuando el AUC_{24}/CMI es mayor a 80-120 y el $T_{>CMI}$ es superior al 85%.

SENSIBILIDAD A LINEZOLID

Para calcular los parámetros relacionados con la eficacia es necesario no solo conocer los niveles de linezolid alcanzados en plasma (y/o en el lugar de la infección) sino la sensibilidad de los diferentes microorganismos al antibiótico. A continuación, mostramos una tabla comparativa (tabla 4) de los puntos de corte para microorganismos grampositivos del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST¹³⁵), el Clinical and Laboratory Standards Institut (CLSI¹³⁶) y el punto de corte farmacocinético/farmacodinámico¹³⁵ (datos extraídos en páginas oficiales con último acceso en marzo de 2019):

Tabla 4. Diferencias en los puntos de corte para linezolid: PK/PD, EUCAST y CLSI.

PK/PD*	<i>Staphylococcus</i>		<i>Enterococcus</i>		<i>S. pneumoniae</i>		Streptococci	
	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI
2	4	4	4	2	2	2	2	2

* Los puntos de corte PK/PD son régimen de dosificación dependiente y especie independiente. Punto de corte para una dosis de 600 mg cada 12 horas (mg/L)

En la tabla se puede observar una discrepancia entre los puntos de corte PK/PD y los establecidos por el CLSI y el EUCAST para algunas especies, lo que ya ha sido objeto de estudio por varios autores^{52,137}. Es importante destacar que el punto de corte PK/PD no sólo se ve afectado por la sensibilidad *in vitro* de los microorganismos, sino que también tiene en cuenta las alteraciones farmacocinéticas que influyen sobre la exposición al fármaco y que, a su vez, dependen también del régimen de dosificación (dosis, intervalo y forma de administración). Es por ello que estas discrepancias pueden justificar algunos fallos terapéuticos en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos aparentemente sensibles.

En cuanto a la sensibilidad de linezolid, en el Estudio Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) españolas (ENVIN-HELICS) en 2018 se recogió un porcentaje de SARM del 12,7%. SARM se aisló en el 1,72% de las neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAV) y el 16,71 % de las NAV fueron causadas por microorganismos grampositivos. En este registro, las cifras de resistencia a linezolid por especies fueron las siguientes: 0% para *S. aureus* (incluido SARM) y para *S. pneumoniae*, 3,33% para *E. faecalis*, 4,35% para *E. faecium*, 6,67% para *Staphylococcus coagulasa* negativo (25% para *S. epidermidis*).

En la figura 15, se representa la distribución de las CMIs de linezolid para diferentes cocos grampositivos en Europa (fuente: EUCAST¹³⁵, último acceso en marzo de 2019).

A la vista de estos datos cabe destacar que la CMI₉₀ de la mayoría de los cocos grampositivos es 2 mg/L, lo que coincide con el punto de corte PK/PD.

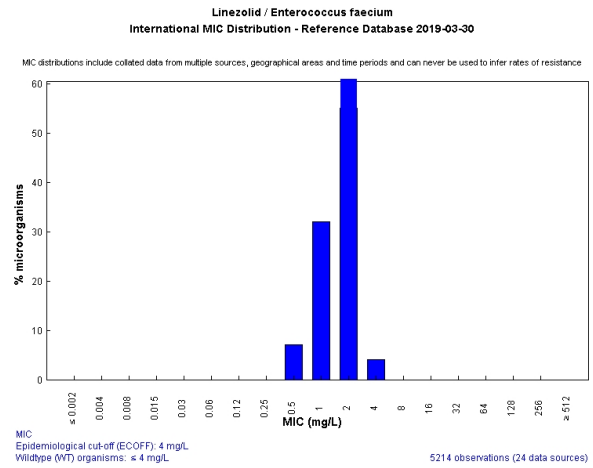
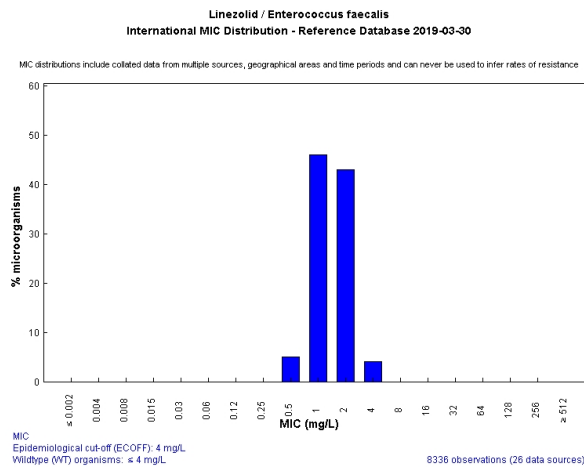
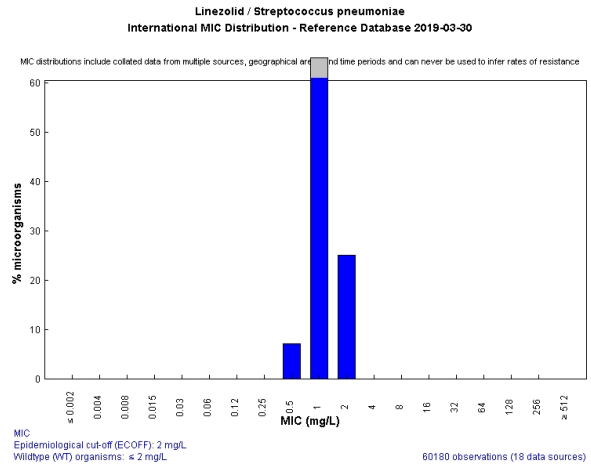
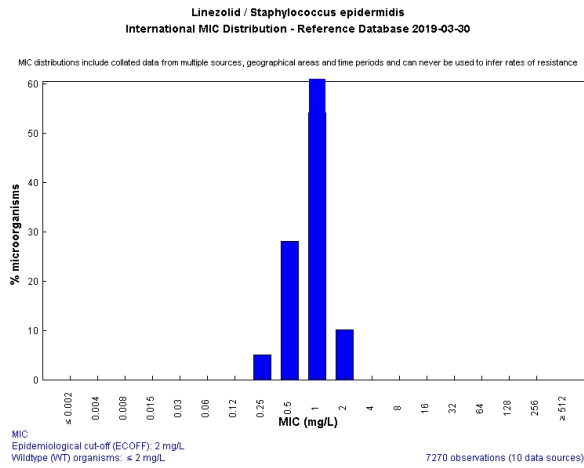
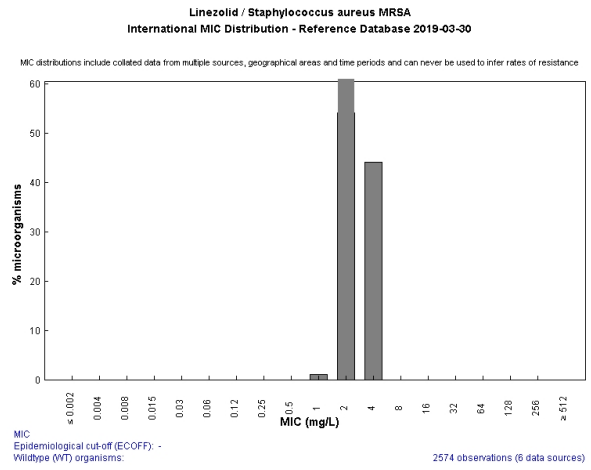
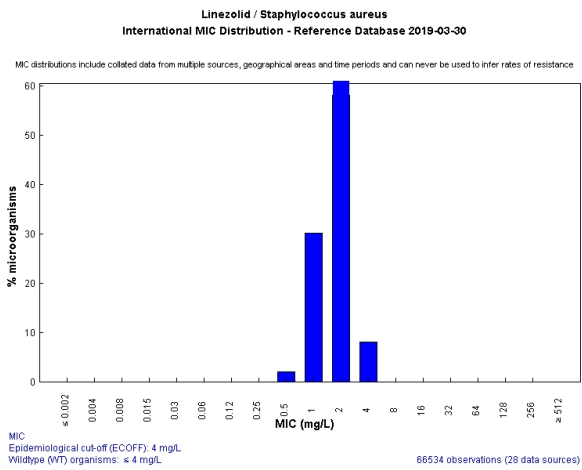


Figura 15. Distribución de las CMI de linezolid para diferentes cocos grampositivos en Europa.

3.4 TOXICIDAD

Linezolid es un fármaco seguro y generalmente bien tolerado a la dosis habitual de 600 mg cada 12 h, hasta durante 28 días. Los efectos adversos observados en general son transitorios y poco o moderadamente graves. Los efectos adversos más comunes son la diarrea (4,3%), náuseas (3,4%) y cefalea (2,2%). Alguno de los efectos adversos más relevantes en relación al uso de linezolid se describen a continuación^{138,139}:

MIELOSUPRESIÓN

Se han notificado casos de mielosupresión^{140,141} (incluyendo anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia) en general reversible tras la suspensión del fármaco, presentando mayor riesgo los pacientes de edad más avanzada y en tratamientos de mayor duración. La trombocitopenia puede presentarse con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal grave, sometidos o no a diálisis.

TOXICIDAD MITOCONDRIAL

Linezolid inhibe la síntesis proteica mitocondrial. Como resultado de esta inhibición pueden aparecer efectos adversos, tales como acidosis láctica¹⁴², anemia¹⁴³ y neuropatía^{98,144} (óptica y periférica); estos acontecimientos son más frecuentes cuando la duración del tratamiento es superior a 28 días.

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

Se han comunicado notificaciones espontáneas de síndrome serotoninérgico asociadas a la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos^{139,140}, incluidos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRSs). Por tanto, está contraindicada la administración concomitante de linezolid y agentes serotoninérgicos salvo ausencia de alternativa.

INTERACCIONES POTENCIALES QUE PRODUCEN AUMENTO DE LA PRESIÓN SANGUÍNEA

Se ha descrito que linezolid puede incrementar el efecto hipertensivo producido por la pseudoefedrina y el hidrocloreuro de fenilpropanolamina en voluntarios sanos normotensos. Además, puede incrementar el efecto presor de fármacos vasopresores¹⁴⁰ como noradrenalina, recomendando una titulación de la dosis de estos fármacos hasta alcanzar la respuesta deseada.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Además de las interacciones descritas con los agentes serotoninérgicos y vasoactivos, comentados en el apartado anterior, hay que destacar que la rifampicina puede disminuir los niveles de linezolid hasta en un 30%¹⁴⁵, aunque las implicaciones clínicas de este fenómeno no están bien descritas.

4. REFERENCIAS

1. Wroblewska MM, Rudnicka J, Marchel H, et al. Multidrug-resistant bacteria isolated from patients hospitalised in Intensive Care Units. *Int J Antimicro Ag* 2006;27:285-9.
2. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, et al. Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:466-72.
3. Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Intensive care unit acquired infection and organ failure. *Intensive Care Med* 2008;34:856-64.
4. Petrosillo N, Drapeau CM, Agrafiotis M, et al. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:509-24.
5. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:227-31.
6. Park DR. Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:932-52; discussion 52-5.
7. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004;38:284-8.
8. Yu VL, Singh N. Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:735-8.

9. Scaglione F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) considerations in the management of Gram-positive bacteraemia. *Int J Antimicro Ag* 2010;36 Suppl 2:S33-9.
10. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10; quiz 1-2.
11. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol.*2004;2:289-300.
12. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, et al. Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Critical care med* 2008;36:2433-40.
13. Forrest A, Nix DE, Ballou CH, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-81.
14. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, et al. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis*2004;189:1590-7.
15. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicro Ag* 2008;31:345-51.
16. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 2011;15:R139.
17. Czock D, Markert C, Hartman B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:475-87.

18. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Agencia Europea del Medicamento (EMA) 2010;CPMP/EWP/558/95.
19. Canut A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en Microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. Guías SEIMC 2013.
20. Pea F, Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:833-68.
21. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1009-34.
22. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006;42:1764-71.
23. Claus B, Hoste E, Colpaert K, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *Journal of critical care* 2013;28:695-700.
24. Mouton JW, Dudley M, Cars O et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother*, 2005. 55(5): p. 601-7.
25. Scaglione F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) considerations in the management of Gram-positive bacteraemia. *Int J Antimicro Ag* 2010;36 Suppl 2:S33-9.

26. Asin E, Rodriguez-Gascon A, Isla A, et al. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2015;21:319-29.
27. Drusano GL, Preston SL, Hardalo C, et al. Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:13-22.
28. Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of antiinfectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:982-92; quiz 93-5.
29. Gaínza FJ. Guías SEN Actuación en el Fracaso Renal Agudo. *Nefrología* 2007;27:1-274.
30. Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:538-43.
31. Herrera ME, Seller G, Maynar J, et al. Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI. *Med Intensiva* 2006;30:260-7.
32. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Critical care med* 1996;24:192-8.
33. Liano F, Junco E, Pascual J, et al. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney international Supplement* 1998;66:S16-24.

34. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin* 2006;22:255-71, vi.
35. Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *Am J Surg* 1996;172:20s-5s.
36. Udy A, Stuart J, Lassig-Smith M et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care* 2014.
37. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. A critical appraisal for definition of hyperfiltration. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;43:396.
38. Udy A, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:1-16.
39. Steinke T, Moritz S, Beck S, et al. Estimation of creatinine clearance using plasma creatinine or cystatin C: a secondary analysis of two pharmacokinetic studies in surgical ICU patients. *BMC anesthesiology* 2015;15:62.
40. Udy A, Roberts JA, Shorr AF, et al. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care* 2013;17:R35.
41. Fuster-Lluch O, Geronimo-Pardo M, Peyro-Garcia R, et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2008;36.
42. Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, et al. Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Ann Pharmacother* 2012;46:952-9.

43. De Waele JJ, Dumoulin A, Janssen A, et al. Epidemiology of augmented renal clearance in mixed ICU patients. *Minerva Anesthesiol* 2015;81:1079-85.
44. Udy A, Baptista JP, Lim NL, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*. *Critical care med* 2014;42:520-7.
45. Udy A, Morton FJ, Nguyen-Pham S, et al. A comparison of CKD-EPI estimated glomerular filtration rate and measured creatinine clearance in recently admitted critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *BMC Nephrol* 2013;14:250.
46. Ruiz S, Minville V, Asehnoune K, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. *Ann Intensive Care* 2015;5:49.
47. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, et al. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicro Ag* 2012;39.
48. Udy A, Boots R, Senthuran S, et al. Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2010;111.
49. May CC, Arora S, Parli SE, et al. Augmented Renal Clearance in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2015;23:374-9.
50. Loirat P, Rohan J, Baillet A, et al. Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tobramycin. *N Engl J Med* 1978;299:915-9.

51. Minkute R, Briedis V, Steponaviciute R, et al. Augmented renal clearance, an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:462-7.
52. Asin E, Isla A, Canut A, Rodriguez-Gascon A, et al. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. *Int J Antimicro Ag* 2012;40:313-22.
53. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care* 2013;17:R84.
54. Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977;55:1121-2.
55. Teschan K, Scribner, Maher, J. DISCUSSION. *ASAIO Trans* 1965;11:29.
56. Daga D, Herrera M, Soler A. Fundamentos y variantes de las técnicas continuas de reemplazo renal. Fallo renal agudo y técnicas de depuración extracorpórea. *EDIKA MED* ed2001:77-86.
57. Kaplan A. Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) in the Intensive Care Unit. *Journal of Intensive Care Med* 1998;13:85-105.
58. Golper TA, Marx MA. Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney international Supplement* 1998;66:S165-8.
59. Golper TA, Wedel SK, Kaplan AA, et al. Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration: theory and clinical observations. *Int J Artif Organs* 1985;8:307-12.

60. Tetta C, Cavaillon JM, Schulze M, et al. Removal of cytokines and activated complement components in an experimental model of continuous plasma filtration coupled with sorbent adsorption. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1458-64.
61. Antonelli M, Fumagalli R, Cruz DN, et al. PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib Nephrol* 2010;167:83-90.
62. Fonseca F, Urturi JA, Maynar J. Monitorización de equipos de TCRR. Fallo renal agudo y técnicas de depuración extracorpórea. *EDIKA MED* ed2001:103-7.
63. Ronco C, Bellomo R. Continuous renal replacement therapies: the need for a standard nomenclature. *Contrib Nephrol* 1995;116:28-33.
64. Geronemus R, Schneider N. Continuous arteriovenous hemodialysis: a new modality for treatment of acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984;30:610-3.
65. Ronco C, Bellomo R. Continuous High Flux Dialysis: An Efficient Renal Replacement. In: Vincent J-L, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*: Springer Berlin Heidelberg; 1996:690-6.
66. Van Bommel EF, Ponsen HH. Intermittent versus continuous treatment for acute renal failure: where do we stand? *Am J Kidney Dis* 1997;30:S72-9.
67. Sanchez-Izquierdo JA, Alted E, Lozano MJ, et al. Influence of continuous hemofiltration on the hemodynamics of trauma patients. *Surgery* 1997;122:902-8.
68. Silvester W. Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney international Supplement* 1998;66:S138-41.

69. Mpe MT, Klug EQ, Silwa KS, et al. Heart Failure Society of South Africa (HeFSSA) perspective on the European Society of Cardiology (ESC) 2012 chronic heart failure guideline. *S Afr Med J* 2013;103:660-7.
70. Matsubara S, Okabe K, Ouchi K, et al. Continuous removal of middle molecules by hemofiltration in patients with acute liver failure. *Critical care med* 1990;18:1331-8.
71. Bellomo R, Kearly Y, Parkin G, et al. Treatment of life-threatening lithium toxicity with continuous arterio-venous hemodiafiltration. *Critical care med* 1991;19:836-7.
72. Domoto DT, Brown WW, Bruggensmith P. Removal of toxic levels of N-acetylprocainamide with continuous arteriovenous hemofiltration or continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Ann Intern Med* 1987;106:550-2.
73. Kohn OF, Kaplan AA. High bicarbonate solutions in the treatment of lactic acidosis with continuous renal replacement therapy (CVVH and CVVHD). *J Am Soc Nephrol* 1995;6:95.
74. Barton IK, Streather CP, Hilton PJ, et al. Successful treatment of severe lactic acidosis by haemofiltration using a bicarbonate-based replacement fluid. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:368-70.
75. Kirschbaum B, Galishoff M, Reines HD. Lactic acidosis treated with continuous hemodiafiltration and regional citrate anticoagulation. *Critical care med* 1992;20:349-53.
76. Schou H, Knudsen F. Continuous arteriovenous hemofiltration--a new treatment in hypercalcemic crisis. *Blood Purif* 1988;6:227-9.

77. Alted E, Sánchez-Izquierdo JA, Sánchez M. El síndrome compartimental y el síndrome de aplastamiento. In: Abizanda Campos R, ed. Medicina Crítica Práctica Miscelánea de situaciones de emergencia. Edika Med ed1999:65-77.
78. Shigemoto T, Rinka H, Matsuo Y, et al. Blood purification for crush syndrome. *Ren Fail* 1997;19:711-9.
79. Tremblay R, Ethier J, Querin S, et al. Veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with acute renal failure. *Burns* 2000;26:638-43.
80. Hladik M, Tymonova J, Zaoral T, et al. Treatment by continuous renal replacement therapy in patients with burn injuries. *Acta Chir Plast* 2001;43:21-5.
81. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI, et al. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. *Intensive Care Med* 1999;25:814-21.
82. Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:978-86.
83. Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *The Journal of trauma* 1987;27:370-8.
84. Maynar J, Honore PM, Sanchez-Izquierdo JA, et al. Handling continuous renal replacement therapy-related adverse effects in intensive care unit patients: the dialytrauma concept. *Blood Purif* 2012;34:177-85.
85. Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA. Dosificación de fármacos durante los tratamientos de depuración extracorpórea de la sangre. *NefroPlus* 2010;3:20-6.

86. Kroh UF. Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. *New Horiz* 1995;3:748-59.
87. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:645-51.
88. Meyer MM. Renal replacement therapies. *Crit Care Clin* 2000;16:29-58, v.
89. Kronfol NO, Lau AH, Barakat MM. Aminoglycoside binding to polyacrylonitrile hemofilter membranes during continuous hemofiltration. *ASAIO Trans* 1987;33:300-3.
90. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 2:ii17-25.
91. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:864-70.
92. Cunha BA. Antimicrobial therapy of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Med Clin North Am* 2006;90:1165-82.
93. Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2260-6.
94. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 2001;61:525-51.

95. Guirao X, Arias J, Badia JM, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Rev Esp Quimioter* 2009;22:151-72.
96. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55.
97. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *The J Antimicrob Chemother* 2005;56:923-9.
98. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-68.
99. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 2003;63:2157-68.
100. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007;41:296-308.
101. Viale P, Pagani L, Cristini F, et al. Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2002;34:456-9.
102. Maure B, Martinez-Vazquez C, Argibay A, et al. Linezolid in postneurosurgical infections. *Infection* 2008;36:82-3.
103. Cunha BA. Vancomycin revisited: a reappraisal of clinical use. *Crit Care Clin* 2008;24:393-420, x-xi.

104. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-9.
105. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30:388-94.
106. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
107. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12.
108. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *The J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 4:iv7-iv15
109. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1129-40.
110. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:548-53.
111. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Critical care med* 2005;33:1529-33.

112. Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, et al. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2455-63.
113. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicro Ag* 2008;31:122-9.
114. Viaggi B, Paolo AD, Danesi R, et al. Linezolid in the central nervous system: comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics. *Scand J Infect Dis* 2011;43:721-7.
115. Minichmayr IK, Schaefflein A, Kuti JL, et al. 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* 2016.
116. Zoller M, Hornuss C, Neugebauer C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2014;18:R148.
117. Morata L, Cuesta M, Rojas JF, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1913-7.
118. Udy AA, Putt MT, Shanmugathan S, et al. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit: an illustrative case series. *Int J Antimicro Ag* 2010;35.
119. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, et al. Augmented renal clearance, low beta-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicro Ag* 2015;45:385-92.

120. Udy A, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012;142:30-9.
121. Villa G, Di Maggio P, De Gaudio AR, et al. Effects of continuous renal replacement therapy on linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamics: a systematic review. *Crit Care* 2016;20:374.
122. Kraft M, Pasko D, DePestel D, et al. Linezolid Clearance During Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Case Report. *Pharmacotherapy* 2003;23:1071-5.
123. Meyer B, Kornek GV, Nikfardjam M, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2005.
124. Carcelero E, Soy D, Guerrero L, et al. Linezolid pharmacokinetics in patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1430-5.
125. Mauro LS, Peloquin CA, Schmude K, et al. Clearance of linezolid via continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2006;47:e83-6.
126. 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. *Critical care medicine* 2004;32:2437-42.
127. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Does haemodialysis significantly affect serum linezolid concentrations in critically ill patients with renal failure? A pilot investigation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1402-6.

128. Pea F, Viale P, Lugano M, et al. Linezolid disposition after standard dosages in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: a report of 2 cases. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1097-102.

129. Swoboda S, Ober MC, Lichtenstern C, et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *European J Clin Pharmacol* 2010;66:291-8.

130. Roger C, Muller L, Wallis SC, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:464-70.

131. Dresser LD, Rybak MJ. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy* 1998;18:456-62.

132. Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, et al. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3484-9.

133. Jacqueline C, Batard E, Perez L, et al. In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3706-11.

134. Rayner C, Alison K, Meagher A, Mary C, Birmingham M, et al. me Clinical Pharmacodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1411-23.

135. The European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zones diameters V

Version 81, valid from 2018-05-15 <http://eucast.org>.

136. CLSI. Performance for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2016.
137. 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;22:35-40.
138. Donald C, Vinh ER. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* 2009;59:559-74.
139. Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis* 2002;34:1651-2.
140. French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 2:ii45-53.
141. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2723-6.
142. Pea F, Scudeller L, Lugano M, et al. Hyperlactacidemia potentially due to linezolid overexposure in a liver transplant recipient. *Clin Infect Dis* 2006;42:434-5.
143. Lund JE, Brown PK. Hypersegmented megakaryocytes and megakaryocytes with multiple separate nuclei in dogs treated with PNU-100592, an oxazolidinone antibiotic. *Toxicol Pathol* 1997;25:339-43.
144. Kulkarni K, Del Priore LV. Linezolid induced toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1664-5.

145. 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;51:229-36.

II) OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

- Las infecciones que se presentan en las UCI se asocian con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad.
- Un uso inadecuado de los antibióticos puede ser responsable de mayores fracasos terapéuticos, tasas de mortalidad, costes y toxicidad así como la generación de resistencias.
- La farmacocinética de linezolid presenta una gran variabilidad interindividual.
- Las características farmacocinéticas de linezolid posibilitan que sea un fármaco con eliminación significativa a través de las TRR.
- No existen datos concluyentes sobre si la dosis estándar de linezolid (600mg/12h) puede ser suficiente para tratar infecciones por microorganismos con CMI \geq 2mg/L en pacientes críticos tratados con hemofiltración y si la presencia o no de función renal residual tiene impacto en el aclaramiento global de linezolid.
- La mayoría de las especies de SARM en Europa presentan valores de CMI frente a linezolid de \leq 2mg/dL que coincida con el punto de corte PK/PD para linezolid.
- Existe creciente evidencia de que la dosificación actual de linezolid puede ser insuficiente para conseguir los objetivos PK/PD en los pacientes críticamente enfermos con función renal conservada.
- El análisis PK/PD y la simulación de Monte Carlo son herramientas útiles para calcular la probabilidad de conseguir el objetivo farmacodinámico de un agente antimicrobiano. De hecho, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la Guideline on the Evaluation of Medicinal Products indicated for the Treatment of Bacterial Infections (CPMP/EWP/558/95 rev 2, Febrero 2010), indica la utilidad del análisis

Objetivos

PK/PD para seleccionar el régimen de dosificación de los agentes antimicrobianos.

- Linezolid es un antibiótico con actividad tiempo dependiente cuya eficacia se puede optimizar mediante la administración en infusión continua.
- La presencia de aclaramiento renal aumentado puede condicionar un incremento del aclaramiento de fármacos con eliminación renal significativa y, por tanto, riesgo de infradosificación.

2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta las hipótesis de trabajo, el principal objetivo de la presente Tesis Doctoral ha sido la caracterización de la farmacocinética de linezolid en pacientes sépticos con sospecha de infección por cocos Gram-positivos multirresistentes, y evaluar si la dosificación aprobada (600 mg/12h en perfusión de 30 minutos) es adecuada teniendo en cuenta criterios PK/PD.

Para llevar a cabo este objetivo general, se plantearon los siguientes objetivos parciales:

1. Evaluar la influencia que la función renal residual en la farmacocinética de linezolid en pacientes con fracaso renal agudo sometidos a técnicas continuas de reemplazo renal y proponer nuevos regímenes de dosificación mediante análisis PK/PD.
2. Estudiar la influencia de la función renal, especialmente la presencia de aclaramiento renal aumentado, en la farmacocinética de linezolid.
3. Evaluar si la administración de linezolid en perfusión continua proporciona concentraciones en sangre seguras y eficaces, especialmente en pacientes con aclaramiento renal aumentado.

Para alcanzar estos objetivos, el trabajo se ha dividido en las siguientes partes:

1. Evaluación de la farmacocinética de linezolid en pacientes críticos sometidos a técnicas continuas de reemplazo renal con y sin función renal residual, tras la administración de la dosis estándar (600 mg/12 h en perfusión de media hora).
2. Evaluación de la farmacocinética de linezolid en pacientes con diferentes grados de funcionalidad renal, incluyendo pacientes con aclaramiento renal aumentado, tras la administración de la dosis estándar (600 mg/12 h en perfusión de media hora), o tras la administración en perfusión continua (50 mg/h).

III) DISEÑO EXPERIMENTAL

1. PHARMACOKINETICS OF LINEZOLID IN CRITICALLY ILL PATIENTS ON CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY: INFLUENCE OF RESIDUAL RENAL FUNCTION ON PK/PD TARGET ATTAINMENT

1. INTRODUCTION

Linezolid is an oxazolidinone antibiotic with activity against various Gram-positive organisms^{2,3}. Clinical practice guidelines recommend linezolid as an alternative to vancomycin in critically ill patients with severe infections caused by multi-resistant Gram-positive bacteria⁴⁻⁶.

In critically ill patients, pathophysiological changes may alter pharmacokinetics (PK). Regarding antimicrobials, five main factors may cause alterations in PK: increased volume of distribution (Vd), altered protein binding, impaired renal clearance, augmented renal clearance, and hepatic dysfunction⁷. Moreover, in intensive care units (ICUs), half patients develop acute kidney injury and many require continuous renal replacement therapy (CRRT)⁸. This therapy maintains fluid and electrolyte balance by removing fluid and solutes; however, it also removes valuable substances, including antibiotics, which complicates the optimization of dosing regimens and put patients at risk of developing dialytrauma, defined as the set of possible and non-desired complications associated with the use of CRRT⁹. That is, the pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients receiving CRRT may be altered as consequence of both sepsis and CRRT itself. Data about the pharmacokinetic profile of linezolid during CRRT are scarce. For this reason, the primary objective of this study was to characterize the pharmacokinetics of linezolid after administration of the standard dose (600 mg/12 h) to septic patients undergoing CRRT as an empirical treatment. The secondary objective was to determine whether it is possible to reach the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) target associated with efficacy with the standard dose, considering the residual renal function of the patient.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. PATIENTS AND STUDY DESIGN

A prospective study was conducted in three Spanish university hospitals: University Hospital Araba (Vitoria-Gasteiz), Doce de Octubre Hospital (Madrid), and University Hospital Juan XXIII (Tarragona). The protocol was approved by the Basque Clinical Research Ethics Committee (EPA2014025) and the Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (FJM-LIN-2012-01). All patients or legal representatives were informed about the study and written informed consent was obtained.

Critically ill septic adults became candidates for the study when an attending physician prescribed linezolid as the empirical treatment. Patients were eligible for inclusion if they were i) admitted in the ICU with sepsis and undergoing CRRT, ii) had an infection probably caused by a multi-resistant Gram-positive microorganism and subsequent treatment with linezolid, and iii) gave informed consent, and iv) it was possible to obtain plasma and ultrafiltrate samples from the extracorporeal circuit. The exclusion criteria were age < 18 years, pregnancy, hypersensitivity to linezolid or any of the excipients, and being on any medicinal product which inhibits monoamine oxidase A or B. We included 21 patients, and, for each, the following information was collected: demographic data (sex, age), severity score (APACHE II), initial reason for ICU admission (medical, surgical), medical history, clinical parameters, type of infection and anti-infective therapy, and renal replacement therapy characteristics. The patients were grouped by renal function: group I included patients with severe renal dysfunction, defined as creatinine clearance (CrCl) < 10 mL/min; and group II included patients with CrCl between 10 and 30 mL/min (CrCl 10 mL/min). CrCl was measured using urine collected over 10 h. Table 1 summarises demographic, anthropometric and illness severity data.

Table 1: Characteristics of patients in Group I (CrCl <10 mL/min) and in Group II (CrCl ≥10 mL/min).

Group I (CrCl <10 mL/min)																			
ID	Infection	AP II	Gender	Age (y)	Weight (Kg)	BMI	Cr (mg/dL)	CrCl (mL/min)	Urea (mg/dL)	Alb (g/dL)	TP (g/dL)	BR (mg/dL)	CRRT	Membrane	CRRT _Q (mL/h)	Q _d (mL/min)	Q _{ur} (mL/h)	Q _u (mL/h)	
1	Respiratory	18	W	78	65	26.0	1.0	0	107	2.0	6.0	1.2	CVVHDF	AN69	3150	200	1650	1500	
2	Respiratory	28	W	37	90	33.1	0.9	6	59	2.4	4.5	0.8	CVVHDF	AN69	3250	140	1750	1500	
3	Neurological	18	W	78	60	22.0	0.6	0	120	2.0	5.0	0.1	CVVHD	AN69	1600	180	100	1500	
4	Respiratory	26	M	63	75	26.0	0.6	0	25	2.1	5.8	0.8	CVVHD	AN69	2150	150	150	2000	
5	Respiratory	19	M	76	70	25.2	1.0	0	68	2.4	5.5	0.6	CVVHDF	AN69	2900	140	1400	1500	
6	Abdominal	17	W	49	68	25.0	0.7	0	NA	1.7	3.1	0.3	CVVHDF	PS	3000	180	1500	1500	
7	Biliary	18	M	69	74	25.9	1.4	0	86	1.9	2.7	1.3	CVVHDF	PS	3300	NA	1800	1500	
8	Respiratory	17	M	64	87	NA	2.1	0	85	2.5	NA	2.1	CVVHDF	PS	3050	220	1550	1500	
9	Neurological	21	W	51	55	24.4	2.6	5	68	1.9	3.8	0.3	CVVHDF	PS	3000	NA	1500	1500	
10	Abdominal	34	M	72	80	32.0	1.1	9	106	2.6	4.6	0.7	CVVHDF	PS	3250	220	1750	1500	
11	Abdominal	23	M	75	74	26.0	1.3	0	61	2.0	5.0	0.8	CVVHDF	PS	3000	180	1500	1500	
12	Biliary	22	W	69	80	26.1	2.4	0	128	2.2	7.3	2.6	CVVHDF	PS	3000	NA	1500	1500	
13	Abdominal	NA	M	67	95	23.1	1.0	0	68	1.8	5.1	1.5	CVVHDF	PS	2100	180	1100	1000	
	Mean	21.8		65	75	26.2	1.3	1.5	81.8	2.1	4.9	1.0			2827	179	1327	1500	
	SD	5.3		13	12	3.2	0.7	3.0	29.5	0.3	1.3	0.7			529	29	563	204	
Group II (CrCl ≥10 mL/min)																			
ID	Infection	AP II	Gender	Age (y)	Weight (Kg)	BMI	Cr (mg/dL)	CrCl (mL/min)	Urea (mg/dL)	Alb (g/dL)	TP (g/dL)	BR (mg/dL)	CRRT	Membrane	CRRT _Q (mL/h)	Q _d (mL/min)	Q _{ur} (mL/h)	Q _u (mL/h)	
14	Respiratory	NA	M	74	70	25.7	1.2	28.1	58	2.6	5.3	0.5	CVVHDF	AN69	2600	180	1100	1500	
15	Abdominal	25	M	58	95	31.0	1.2	25.0	96	2.6	5.2	1.0	CVVHDF	AN69	2200	180	1200	1000	
16	Abdominal	NA	M	71	70	27.3	0.8	27.9	61	2.1	6.0	0.7	CVVHD	AN69	1050	280	50	1000	
17	Respiratory	25	M	41	70	24.2	1.9	30.0	117	2.6	5.7	0.4	CVVHD	AN69	1050	180	50	1000	
18	Others	16	W	68	90	33.1	1.0	23.3	175	2.0	5.2	0.4	CVVHDF	AN69	3200	180	1200	2000	
19	Respiratory	24	M	73	90	29.4	1.4	14.3	86	2.5	5.0	0.6	CVVHDF	PS	3150	200	1650	1500	
20	Other	24	M	79	75	24.5	1.5	17.0	104	3.1	NA	1.7	CVVHDF	PS	3000	240	1500	1500	
21	Other	29	M	65	65	24.5	1.4	21.0	77	3.6	6.5	0.4	CVVHDF	PS	3000	NA	1500	1500	
	Mean	23.8		66	78	27.5	1.3	23.3	96.8	2.6	5.6	0.7			2406	206	1031	1375	
	SD	4.3		12	12	3.4	0.3	5.6	37.6	0.5	0.5	0.4			898	40	634	354	
p value		NS	NS	NS	NS	NS	NS	<0.001	NS	0.01	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Alb: albumin; AP II: Apache II; BMI: body mass index; BR: bilirubin; Cr: creatinine; CrCl: creatinine clearance; CRRT: continuous renal replacement therapy; NA: not available; NS: non-significant; Q_d: dialysis flow; Q_u: blood flow; Q_{ur}: ultrafiltrate flow; SD: standard deviation; |TP: Total proteins.

2.2. CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY

CRRT was performed in venovenous haemodiafiltration (CVVHDF) or venovenous haemodialysis (CVVHD) modes, with replacement fluid delivered post-filter. Fluid therapy was prescribed according to clinical status. Anticoagulation was performed, if necessary, with unfractionated heparin. The filters had polysulphone membranes (Aquamax HF12; Fresenius, Germany) or AN69 membranes (Nephral ST 400, Hospal, Bologna, Italy), with surface areas of 1.8 and 1.65m², respectively. Table 1 summarizes the characteristics of CRRT sessions undergone by each patient.

2.3. LINEZOLID ADMINISTRATION, SAMPLING PROCEDURE AND ANALYTICAL METHODS

A 600-mg dose of linezolid was administered every 12 h by intravenous infusion over 30min, in accordance with the summary of product characteristics. Samples were collected at steady-state. Pre-filter pre-dilution blood samples were obtained pre-dose and over the following 12 h (8 samples per patient) and they were centrifuged to obtain plasma. At the same time points, effluent samples were taken directly from the dialysate-ultrafiltrate device. Plasma and effluent samples were immediately frozen at -80°C until analysis. Concentrations of linezolid were quantified by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. The analytical technique was previously validated following the FDA¹⁰ and EMA¹¹ guidelines. Linezolid drug substance for standards and quality control was kindly provided by Pfizer.

2.4. PHARMACOKINETIC ANALYSIS

Plasma and effluent concentrations of linezolid were plotted against time, and individual pharmacokinetic parameters were determined with Phoenix WinNonlin (version 6.4, Pharsight Corporation) using one-compartment model. The sieving coefficient (Sc), defined as the fraction of drug eliminated across the membrane, was calculated as $Sc = AUC_{uf} / AUC_p$, where AUC_{uf} and AUC_p are the areas under the concentration versus time curve for the effluent and the plasma, respectively. Extracorporeal clearance (CIEC) was estimated as the sieving coefficient times the effluent plus dialysate flow rates (QCRRT). The percentage of total clearance (Cl) contributed by CIEC (CIEC %) was considered significant when higher than 25%¹².

2.5. PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC ANALYSIS (PK/PD)

As linezolid is an antimicrobial agent with a long duration and time-dependent activity, the area under the plasma concentration-time curve at steady state over 24 h divided by the MIC (AUC_{24}/MIC) and the time that the plasma concentration exceeds the MIC ($\%T_{>MIC}$) were used as PK/PD indices^{13,14}. We selected $AUC_{24}/MIC > 80$ ¹⁵ and $\%T_{>MIC} > 85$ ¹⁶ as targets to calculate the probability of treatment success, expressed as the probability of target attainment (PTA) over a range of doubling MICs between 0.25mg/L and 8mg/L¹⁷, and as the cumulative fraction of response (CFR). The CFR makes it possible to estimate the proportion of the population achieving a certain PK/PD value, given PK parameters and the MIC distribution of the target microorganisms¹⁸. The profile of susceptibility (MIC distribution) of *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, and coagulase-negative staphylococci (CoNS) was obtained from the University Hospital Araba database (only the first isolate per patient, patients admitted in the ICU at this hospital from January 2013 to December 2015). Laboratory data from the microbiology departments were managed with Whonet¹⁹. Monte Carlo simulations were conducted using Oracle. Crystal Ball Fusion Edition (V 11.1.1.1.00, Oracle USA Inc., Redwood City, CA). In order to estimate the PTA and CFR uncertainty, we performed 1000 simulation sets of 1000 subjects, and from the 1000 PTA curves at each MIC and CFR curves, we calculated the 2.5th and 97.5th percentiles²⁰. A log-normal distribution of the pharmacokinetic parameters was selected. PTA and CFR were calculated for the standard dose (600 mg/12h) and for higher doses: 600 mg/8h, 900 mg /8h, and 900 mg/12h. The dosing regimens were considered optimal if the PTA or CFR were 90% whereas a CFR or PTA between 80% and 90% were associated with moderate probabilities of success²¹⁻²³. For the estimation of the potential toxicity, the probability that Cmin reaches a value higher than 10mg/L was estimated also by using Monte Carlo simulation.

2.6. STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed with IBM. SPSS. Statistics for Windows, Version 21 (IBM) to compare the physiopathological and pharmacokinetic parameters of linezolid between patients in the two groups. The normality of the data distribution was assessed with the Shapiro Wilk test and the homogeneity of variance with the Levene test. The data were compared with Student's t-test, and differences were considered significant at $p < 0.05$.

3. RESULTS

We enrolled 21 septic patients (37 to 79 years old) with different degrees of renal function in this study. Of these, 13 were included in group I (CrCl < 10 mL/min) and the other 8 in group II (CrCl 10 mL/min). The source of infection was pulmonary in 8 cases, abdominal in 6, neurological in 2, and biliary in 2, with other sources in the other 3 cases. Most of the patients received CVVHDF, only 4 receiving CVVHD, 2 in group I and 2 in group II (Table 1). Differences between groups were only significant for creatinine clearance and albumin. No adverse effects attributable to linezolid treatment were reported.

Overall, 168 plasma samples from the 21 patients were analysed. Figure 1 displays the concentration levels of linezolid over time in all the patients included in the study. Linezolid concentration ranged from 11.5 to 31.5 mg/L at the end of the infusion and from 0.4 to 7.4 mg/L at the end of the dosing interval (12 h after infusion). In general, plasma concentrations of linezolid were higher in the samples from group I than those from group II.

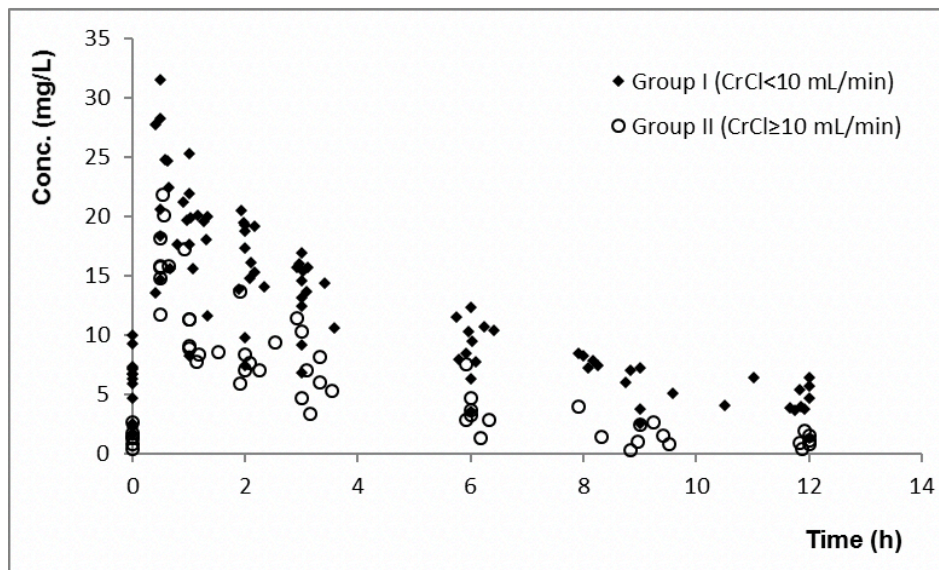


Figure 1. Concentration levels of linezolid over time in all the patients included in the study.

Table 2 lists the pharmacokinetic parameters of linezolid in all patients. No significant difference was found in S_c between groups (0.8 and 0.9). Although V_d was lower in the anuric patients, the difference was not significant (36.5 vs 39.3L). Significant differences were detected between groups in $t_{1/2}$, Cl , AUC_{24} , $CIEC$ (%), C_{max} and C_{min} . In group I, $t_{1/2}$ was significantly higher than in group II (5.1 vs 2.1 h), and Cl was significantly lower (5.3 vs 12.6 L/h); consequently, AUC_{24} , C_{max} and C_{min} were significantly higher. The contribution of $CIEC$ to Cl was significantly higher in group I patients (47.0% vs 16.6%). A correlation was observed between AUC_{24} and C_{min} (r^2 0.89). For an MIC of 2mg/L, $AUC_{24}/MIC > 80$ was achieved in 85% of the anuric patients, but only in 12% of the patients with residual renal function.

Table 2: Pharmacokinetic parameters of linezolid in Group I (CrCl <10 mL/min) and in Group II (CrCl ≥10 mL/min).

Group I (CrCl<10 mL/min)										
ID	Vd (L)	Vd/Kg (L/Kg)	t _{1/2} (h)	Cl (L/h)	AUC ₂₄ (mg h/L)	CL _{EC} (L/h)	CL _{EC} (%)	Sc	C _{max} (mg/L)	C _{min} (mg/L)
1	32.9	0.5	5.6	4.1	294	2.4	59	0.8	24.7	6.4
2	47.7	0.5	4.3	7.7	155	3.0	39	0.9	13.6	2.3
3	27.2	0.7	4.5	4.2	286	1.1	24	0.7	27.7	4.7
4	50.7	0.7	3.1	11.4	105	1.7	14	0.8	14.6	1.3
5	28.4	0.4	5.1	3.9	308	2.1	54	0.7	28.2	5.5
6	37.2	0.6	6.5	4.0	304	2.7	70	0.9	22.4	6.4
7	37.0	0.5	5.4	4.8	250	2.5	52	NA	20.6	5.8
8	39.9	0.5	7.2	3.9	311	2.3	60	NA	24.7	7.4
9	37.1	0.7	4.7	5.5	220	2.3	42	NA	17.6	2.6
10	42.9	0.5	6.9	4.3	280	2.5	58	NA	15.6	3.6
11	28.3	0.4	3.8	5.2	233	2.6	51	0.9	25.3	4.1
12	41.0	0.5	5.3	5.4	224	2.7	51	0.9	18.4	3.7
13	24.7	0.3	3.7	4.6	260	1.7	37	0.8	31.5	4.0
Mean	36.5	0.5	5.1	5.3	249	2.3	47.0	0.8	21.9	4.4
SD	8.0	0.1	1.3	2.1	62	0.5	15.5	0.1	5.7	1.8
Group II (CrCl ≥10 mL/min)										
ID	Vd (L)	Vd/Kg (L/Kg)	t _{1/2} (h)	Cl (L/h)	AUC ₂₄ (mg h/L)	CL _{EC} (L/h)	CL _{EC} (%)	Sc	C _{max} (mg/L)	C _{min} (mg/L)
14	32.3	0.5	3.4	6.6	182	1.8	27	0.7	20.1	1.7
15	25.6	0.3	1.3	13.3	90	1.6	12	0.7	21.8	0.4
16	37.1	0.5	1.4	18.8	64	1.0	5	1.0	15.7	0.0
17	44.2	0.6	3.1	10.0	120	1.1	10	1.0	15.8	1.5
18	50.7	0.6	2.8	12.8	94	2.5	20	0.8	11.7	1.1
19	44.2	0.5	2.3	13.5	89	2.6	23	1.0	14.8	0.9
20	35.3	0.5	1.8	13.7	87	2.3	17	NA	18.1	0.0
21	44.6	0.7	2.6	12.0	100	2.3	19	NA	15.8	3.6
Mean	39.3	0.5	2.3	12.6	103	1.9	16.6	0.9	16.7	1.2
SD	8.1	0.1	0.8	3.5	35	0.6	7.2	0.2	3.2	1.2
p value	NS	NS	<0.001	<0.001	<0.001	NS	<0.001	NS	0.015	<0.001

AUC₂₄: area under the plasma concentration-time curve in a period of 24 h; C_{max}: Maximum plasma linezolid concentration; C_{min}: minimum plasma linezolid concentration; Cl: plasma clearance; CL_{EC}: extracorporeal clearance; NA: not available; NS: non-significant; Sc: sieving coefficient; SD: standard deviation; t_{1/2}: half-life; Vd: Volume of distribution.

Table 3 presents the PTA values for AUC₂₄/MIC>80 and %T_{>MIC}>85% in the simulated population for all dose levels studied. In patients with severe renal dysfunction (group I), the standard dose provided a PTA>80% for microorganisms with MIC ≤2mg/L, and based on (%T_{>MIC}, 600 mg/8h and 900 mg/12 h covered also the MIC of 4mg/L. In patients with residual renal function (group II), for the MIC of 1mg/L we found that both 600 mg/8h and 900 mg/8h yielded PTAs>80%. Additionally, 900 mg/8h provided a PTA>85% for an MIC of 2mg/L based on AUC₂₄/MIC.

Table 3. Probability of target attainment (PTA) for linezolid in simulated patients receiving the standard (600 mg/12h) and a higher (600 mg/8h) dose. Numbers in parenthesis indicate the 2.5th and 97.5th percentiles. Group I: CrCl <10 mL/min, group II: CrCl ≥10 mL/min.

Group I	AUC ₂₄ /MIC>80		%T _{>MIC} >85%		
	600 mg /12h	600 mg /8h 900 mg /12h	600 mg /12h	600 mg /8h	900 mg /12h
MIC (mg/L)					
0.25	100	100	100	100	100
0.50	100	100	99 (98-100)	100	99 (99-100)
1	100 (99-100)	100	96 (95-97)	100 (99-100)	98 (97-99)
2	86(84-89)	98 (98-99)	88 (86-90)	99 (98-99)	94 (92-95)
4	24 (21-27)	64 (61-67)	64 (61-67)	92 (90-94)	80 (78-83)
8	0	0	25 (23-28)	65 (62-68)	48 (45-52)

Group II	AUC ₂₄ /MIC>80			T _{>MIC} >85%			
	600 mg /12h	600 mg /8h 900 mg /12h	900 mg /8h	600 mg /12h	600 mg /8h	900 mg /12h	900 mg /8h
MIC (mg/L)							
0.25	100	100	100	81 (79-83)	99 (98-99)	88 (86-90)	99 (99-100)
0.50	100	100	100	62 (59-65)	95 (94-96)	74 (72-77)	98 (97-99)
1	78 (76-81)	99 (98-99)	100	34 (31-37)	84 (81-86)	51 (48-54)	92 (90-93)
2	4 (3-5)	39 (36-42)	89 (87-90)	9 (8-12)	53 (51-57)	22 (20-25)	74 (70-77)
4	0	0	9 (7-11)	0	14 (12-17)	4 (3-5)	36 (33-39)
8	0	0	0	0	0	0	5 (4-6)

Table 4 shows the distribution of the MICs for *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci (CoNS) and the CFR for linezolid against these microorganisms. In group I, by applying both PK/PD indices, the standard dose provided CFR values higher than 80% for *E. faecium*, *E. faecalis* and *S. aureus*. With the higher doses (600 mg/8h and 900/12 h), the CFR increased, being >80 % for all the microorganisms. In group II, the standard dose provided CFR values around 20% for *Enterococcus* and <10% for all species of *Staphylococcus*. The increase of the dose (900 mg/12h), the decrease of the dosing interval (600 mg/8h), or both (900 mg/8h) provided higher values, being always >60% with 900mg q8h.

Table 4. Distribution of MIC of *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci (CoNS) in the University Hospital Araba from January 2013 to December 2015 and cumulative fraction of response (CFR) of linezolid for these microorganisms. Numbers in parenthesis indicate the 2.5th and 97.5th percentiles.

CFR (%)	% of strains				Group I CrCl <10 mL/min				
					AUC ₂₄ /MIC>80			%T _{MIC} >85%	
	MIC (mg/L)				600 mg q12h	600 mg q8h 900 mg q12h	600 mg q12h	600 mg q8h	900 mg q12h
1	2	4	8						
<i>E. faecium</i>	22	78			89 (88-91)	99 (98-99)	92 (90-93)	99 (99-100)	96 (95-97)
<i>E. faecalis</i>	26	72	2		88 (86-90)	97 (96-99)	89 (87-91)	98 (97-99)	94 (93-96)
<i>S. epidermidis</i>		82	3	15	72 (69-75)	84 (82-85)	78 (75-80)	93 (92-95)	87 (85-89)
CoNS		88	3	9	77 (75-80)	89 (87-91)	81 (79-84)	95 (94-97)	89 (88-91)
<i>S. aureus</i>		92	8		81 (79-84)	96 (95-97)	86 (84-88)	98 (97-99)	93 (91-94)

CFR (%)	% of strains				Group II CrCl ≥10 mL/min						
					AUC ₂₄ /MIC>80			%T _{MIC} >85%			
	MIC (mg/L)				600 mg q12h	600 mg q8h 900 mg q12h	600 mg q12h	600 mg q8h	900 mg q12h	900 mg q8h	
1	2	4	8								
<i>E. faecium</i>	22	78			20 (18-23)	52 (49-55)	91 (89-93)	21 (18-23)	67 (64-70)	36 (33-39)	82 (80-84)
<i>E. faecalis</i>	26	72	2		23 (20-26)	54 (51-57)	90 (88-92)	16 (13-18)	60 (57-63)	29 (27-32)	77 (74-80)
<i>S. epidermidis</i>		82	3	15	3 (2-4)	32 (29-35)	73 (70-76)	8 (6-9)	44 (41-47)	19 (16-21)	62 (59-65)
CoNS		88	3	9	3 (2-5)	34 (32-38)	78 (76-81)	8 (7-10)	48 (45-51)	20 (18-23)	66 (63-69)
<i>S. aureus</i>		92	8		4 (3-5)	36 (33-39)	82 (80-85)	9 (7-10)	50 (47-54)	21 (18-24)	71 (68-73)

Table 5 shows the probability that the trough level of linezolid reaches a value >10mg/L. In patients with residual renal function, the risk is insignificant, and in anuric patients, the risk increases as the dose increases or the dosing interval decreases.

Table 5. Probability to reach C_{min}> 10 mg/L. Numbers in parenthesis indicate the 2.5th and 97.5th percentiles.

	600 mg /12h	600 mg /8h	900 mg /12h
Group I: CrCl <10 mL/min	10 (8-12)	40 (37-43)	25 (23-28)
Group II: CrCl ≥10 mL/min	0	0	0

4. DISCUSSION

There is controversy over whether standard dosing with linezolid provides adequate plasma concentrations in critically ill patients. Notably few studies have reported linezolid blood levels in specific subgroups of ICU patients, such as those receiving CRRT^{24,25}. In this study, we have investigated the pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on CRRT and have shown the impact of residual renal function on the probability of treatment success.

Most anuric patients (group I) received CVVHDF as CRRT, and the mean value of Cl (5.3 L/h) was similar to that reported previously in patients receiving this mode of therapy using the same kind of membrane as in our patients^{15,26,27}. Regarding group II patients, linezolid Cl (12.6 L/h) was comparable to that observed in other studies including critically ill patients with preserved renal function not receiving CRRT²⁸⁻³⁰. Concerning Vd, this was similar in both groups and comparable to that reported previously for critically ill patients^{15,25}.

Pathophysiological changes in critically ill patients, such as renal dysfunction, may have profound effects on the PK profile of drugs. Although only 35% of linezolid is excreted in urine³¹, in our study, renal function had a relevant influence on total clearance. The fraction of linezolid eliminated by the extracorporeal circuit (Sc) was around 80%, similar to the unbound protein fraction³², and independent of renal function. This value is similar to that reported previously^{25,33}. No differences were found in Sc or CIEC between the two groups. In contrast, we detected a significant difference in the contribution of CIEC to the total Cl and this was dependent on whether the patient had residual renal function or not (16.6% vs 47.0%). Previous studies with piperacillin/tazobactam^{34,35} and meropenem¹⁴⁹ have also shown that the contribution of CIEC to the total Cl increases with declining of the renal function. In our study, patients with residual renal function had a Cl two-fold higher than that in anuric patients (12.6 vs 5.3 L/h). Unfortunately, we did not measure linezolid levels in urine to investigate whether other enhanced elimination pathway such as hepatic clearance could also contribute to this difference in the clearance.

Increased elimination of linezolid led to a faster drop in plasma concentrations, and these findings are expected to be relevant for efficacy. Although the serum albumin was significantly different in the two groups of patients, the difference was not relevant (2.1 vs 2.6 g/ dL). Linezolid is not extensively bound to serum proteins (<20%), and the albumin levels did not led to a change in Vd between both groups of patients.

The summary of product characteristics recommends a flat dosing regimen of 600mg twice daily for all adult patients, including those with renal or hepatic dysfunction. However, the high pharmacokinetic variability found for linezolid between the two groups, and even among patients in the same group, raises doubts about whether the levels of drug exposure generally attained put patients at risk of either therapeutic failure due to underexposure or concentration-dependent adverse events. Therefore, we evaluated the appropriateness of the standard dosing regimen (600 mg/12h) and higher dose levels, 900 mg/12h, 600 mg/8h, and 900 mg/8h.

Based on both the AUC_{24}/MIC and the $(\%T_{>MIC})$ targets, linezolid, at the standard dose, may be adequate when the infection is due to microorganisms with MIC 2 or 0.5mg/L for anuric patients and for patients with residual renal function, respectively. Since linezolid has a long duration of antimicrobial activity, in anuric patients it is more likely to achieve the target based on $(\%T_{>MIC})$ that based on AUC_{24}/MIC (this is the case for MIC of 4mg/L); on the contrary, in patients with residual renal function, the PTA was higher when applying AUC_{24}/MIC . Taking into account these results and also the risk to achieve concentrations related to toxicity, for anuric patients it is preferable to increase the dose and keep the dose interval (900mg q12h) to cover the MIC of 4mg/L. However, if the patient has renal residual function, it is acceptable to increase the dose and decrease the dosing interval (900mg q8h) to cover higher MIC values than that covered by the standard dose.

Diseño Experimental

CLSI³⁶ and EUCAST³⁷ clinical breakpoints for linezolid are 4mg/L for Staphylococcus, and 2mg/L for Streptococcus, and 2mg/L (CLSI) and 4mg/L (EUCAST) for Enterococcus. As mentioned above, for an MIC of 2mg/L, the standard dose seems to be adequate if the patient shows severe renal dysfunction (PTA based on AUC_{24}/MIC : 86%, and based on $(\%T_{>MIC})$: 88%), but it is insufficient (PTA based on AUC_{24}/MIC : 4%, and based on $(\%T_{>MIC})$: 9%) if the patient has residual renal function. For these patients, 900mg q8h resulted to be adequate for the MIC of 2mg/L (PTA based on AUC_{24}/MIC : 89%). For the MIC of 4mg/L, neither the standard dose nor the highest dose (900mg q8h) showed to be sufficient to treat the patients with residual renal function. In the case of patients of group I, although 600 mg/8h provided PTA levels in terms of $(\%T_{>MIC})$ 90%, the risk of toxicity should be considered (probability that C_{min} reaches 10mg/L is 40%). These results are in line with the EUCAST³⁷ PK/PD (non-species related) breakpoint of linezolid, which is 2mg/L. According to Mouton³⁸, the use of pharmacokinetic parameters from different populations in Monte Carlo simulations for established dosing regimens results in different breakpoints. When discrepancies in breakpoints are observed, the PK/PD breakpoints are generally lower than those defined by the CLSI or EUCAST^{17,38} as seen in the present study. According to our results, the probability of treatment success is lower in critically ill patients with residual renal function. In fact, these patients behave like patients with preserved renal function. Normally, exposure to antimicrobials that are excreted in urine is lower in patients with normal renal function than in patients with renal failure³⁹, and therefore the probability of reaching the pharmacodynamic target significantly decreases. This means that critically ill patients with residual renal function receiving CRRT are at more risk of underdosing. In a previous study in critically ill patients with septic shock and CRRT, residual diuresis was also shown to significantly influence meropenem CL⁴⁰. The authors of that work suggested that residual diuresis may be an easy and inexpensive tool to help with titration of the meropenem dose and infusion time in this challenging population.

Linezolid was administered as an empirical treatment, and microbiological analysis found no microorganisms susceptible to linezolid in most of the samples obtained, and therefore direct pharmacodynamic

correlation was not possible. Therefore, we used the aforementioned hospital database to calculate the CFR values. If the standard dose of linezolid is administered to anuric patients, moderate to high probabilities of treatment success are achieved for *E. faecium*, *E. faecalis*, and *S. aureus*. For *S. epidermidis* and CoNS, the probability of treatment success is lower although close to 80%. Nevertheless, as indicated in Table 4, at the current dose, this antimicrobial agent is not a good option if the patient has residual renal function and receives CRRT, and hence, other options to optimize therapy should be considered. Increasing the dose and decreasing the dosing interval (900mg q8h) notably increases the CFR values. Taking into account that linezolid is a time-dependent antibiotic, and although this strategy has not been evaluated in the present study, continuous infusion may be a useful strategy to optimize therapy, as it has been previously proposed⁴¹.

Finally, C_{min} values 10mg/L have shown to be associated with drug-related toxicity⁴². None of our patients had linezolid concentrations above 10mg/L and no adverse effects related to linezolid concentrations, such as platelet reduction, were detected. For linezolid, the AUC₂₄ and C_{min} correlate with efficacy and toxicity. The good linear relationship between these parameters in our study (r^2 0.89), as described elsewhere²⁴, confirms the utility of C_{min} for monitoring linezolid in clinical practice. The results we have obtained are conditioned by the selected CrCL cut-off (10mL/min), and a different cut-off value could give different results. We selected this value because in a previous study, we demonstrated that when the glomerular filtration rate is 10 ml/min, the probability that the patient recovers the renal function that would allow interrupting the CRRT is very low (sensitivity of 98% and negative predictive value of 94%)⁴³. In any case, dosing linezolid taking into account the ClCr and monitoring serum levels become very important in critically patients undergoing CRRT to ensure proper concentrations, as suggested by several authors^{16,44}.

In conclusion, this study confirms the greater contribution of ClEC to total Cl of linezolid in anuric (CrCl <10mL/min) critically ill patients receiving CRRT in comparison to patients with residual renal function (CrCl 10mL/min). The standard dose (600 mg/12h) provides a moderately high probability of treatment success in patients with severe renal dysfunction when the infection

is due to microorganisms with MIC 2mg/L. Although higher dose levels (600 mg/8h or 900 mg/12h) improve the probability of reaching the pharmacodynamic target, it may compromise the safety of the patients. In contrast, in the presence of residual renal function, the standard dose may be insufficient. For this population of patients, 900mg q8h provides a much higher probability of treatment success without compromising the safety. Continuous infusion should be investigated to decrease the risk of under exposure to linezolid in this ICU subpopulation.

5. REFERENCES

1. Barrasa H, Soraluca A, Isla A, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: Influence of residual renal function on PK/PD target attainment. *Journal of critical care* 2019;50:69-76.
2. Cunha BA. Antimicrobial therapy of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Med Clin North Am* 2006;90:1165-82.
3. Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2260-6.
4. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 2001;61:525-51.
5. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55.
6. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-9.

7. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced drug delivery reviews* 2014;77:3-11.
8. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007;33:1563-70.
9. Maynar J, Honore PM, Sanchez-Izquierdo JA, et al. Handling continuous renal replacement therapy-related adverse effects in intensive care unit patients: the dialytrauma concept. *Blood Purif* 2012;34:177-85.
10. US Food and Drug Administration Guidance for industry: bioanalytical method validation. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research 2001; (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>).
11. European Medicines Agency Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009; (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf).
12. Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, et al. Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 1995;21:612-20.
13. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infectious disease clinics of North America* 2003;17:479-501.
14. Rayner C, Alison K, Meagher A, Mary C, Birmingham M, et al. me Clinical Pharmacodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1411-23.
15. Roger C, Muller L, Wallis SC, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:464-70.

16. Taubert M, Zander J, Frechen S, et al. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2304-10.
17. Asin E, Isla A, Canut A, Rodriguez-Gascon A, et al. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. *Int J Antimicro Ag* 2012;40:313-22.
18. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:601-7.
19. WHONET 5.6. Available from <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware> (Accesed 20 Jul 2016).
20. Colin P, Eleveld DJ, Jonckheere S, et al. What about confidence intervals? A word of caution when interpreting PTA simulations. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2502-8.
21. Asuphon O, Montakantikul P, Houngsaitong J, t al. Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Infect Dis* 2016;50:23-9.
22. Drusano GL, Preston SL, Hardalo C, et al. Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:13-22.
23. Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of antiinfectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:982-92; quiz 93-5.
24. Zoller M, Hornuss C, Neugebauer C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2014;18:R148.

25. Villa G, Cassetta MI, Tofani L, et al. Linezolid extracorporeal removal during haemodialysis with high cut-off membrane in critically ill patients. *Int J Antimicrob Ag* 2015;46:465-8.
27. Carcelero E, Soy D, Guerrero L, et al. Linezolid pharmacokinetics in patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1430-5.
28. Minichmayr IK, Schaeftlein A, Kuti JL, et al. 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* 2016.
29. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:379-82.
30. Viaggi B, Paolo AD, Danesi R, et al. Linezolid in the central nervous system: comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics. *Scand J Infect Dis* 2011;43:721-7.
31. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1129-40.
32. Topper C, Steinbach CL, Dorn C, et al. Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients-Possible Role of Drug-Drug Interactions. *Ther Drug Monit* 2016;38:573-8.
33. Pea F, Viale P, Lugano M, et al. Linezolid disposition after standard dosages in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: a report of 2 cases. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1097-102.
34. Arzuaga A, Maynar J, Rodríguez-Gascon A, et al. Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration. *J Clin Pharmacol* 2005;45:168-76.

35. Isla A, Rodríguez-Gascon A, Troconiz IF, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:173-80.
36. CLSI. Performance for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2016.
37. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zones diameters V
Version 81, valid from 2018-05-15 <http://euca.storg>.
38. Mouton JW, Brown FD, Apfalter P et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect* 2012;E37-E45.
39. Isla A, Canut A, Arribas J, et al. Meropenem dosing requirements against Enterobacteriaceae in critically ill patients: influence of renal function, geographical area and presence of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:511-9.
40. Ulldemolins M, Soy D, Llauro-Serra M, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5520-8.
41. 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;41:103-10.
42. 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 Ag* 2013;41:586-9.
43. González L, Barrasa H, Usón E. Utilidad de la determinación del GFR para el destete de los tratamientos de depuración extracorpórea de la sangre. *Med Intensiva* 2018;42:1-253.

44. Wu X, Tang Y, Zhang X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in plasma/cerebrospinal fluid in patients with cerebral hemorrhage after lateral ventricular drainage by Monte Carlo simulation. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1679-84.

PUBLICACION

Helena Barrasa, Amaia Soraluze, Arantxazu Isla, Alejandro Martín Javier Maynar, Andrés Canut, José Ángel Sánchez-Izquierdo, Alicia Rodríguez-Gascón.

Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: Influence of residual renal function on PK/PD target attainment.

Journal of Critical Care 2019;50:69-76. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.016.

2. INFLUENCE OF THE RENAL FUNCTION, AND SPECIFICALLY THE PRESENCE OF AUGMENTED RENAL CLEARANCE, ON THE PHARMACOKINETICS OF LINEZOLID.

1. INTRODUCTION

Critically ill patients often undergo pathophysiological changes that may alter the pharmacokinetics of drugs. Some of the most commonly observed alterations are: increased volume of distribution (Vd), altered protein binding, and changes in drug clearance due to hepatic dysfunction, impaired renal function or augmented renal clearance (ARC)¹. The latter refers to enhanced elimination of solutes as compared with an expected baseline. It is defined as creatinine clearance (CrCl) \geq 130 mL/min and it is found in 20–65% of critically ill patients^{2,3}.

Linezolid is the first commercialized oxazolidinone and has activity against a wide variety of gram-positive microorganisms, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*^{4,5}. The authorized dose of linezolid is 600 mg/12h, regardless of the patient's hepatic or renal function. Data on the pharmacokinetic profile of linezolid show the presence of great variability among critically ill patients⁶⁻¹¹ and, therefore, the standard dose may not be the most suitable in all cases. Although renal clearance only accounts for the 30-35% of the total clearance of linezolid, previous studies in patients undergoing renal replacement therapies suggest that renal function may be a relevant factor in the pharmacokinetics of linezolid and, thus, in the probability of attaining the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) target¹². In addition, several studies have shown a relation between ARC and subtherapeutic levels of antibiotics which are renally cleared, such as beta-lactams¹³⁻¹⁵, though it is less clear whether this phenomenon is associated with poorer clinical outcomes¹⁶.

As linezolid is an antibiotic with time-dependent activity, the time that plasma concentrations are above the minimum inhibitory concentration (%T_{>MIC}) and area under the plasma concentration-time curve over 24 hours/MIC (AUC₂₄/MIC) are the PK/PD parameters that best predict clinical efficacy^{9,17}. Treatment success rates may be higher at %T_{>MIC} exceeding 85% and AUC₂₄/MIC values higher than 80. Previous studies suggest that the administration of linezolid by continuous infusion may be useful for increasing the probability of achieving the PK/PD target for %T_{>MIC}^{9,18}.

For the aforementioned reasons, the aims of this work were to assess the influence of renal function, specifically the presence of ARC, on the pharmacokinetics of linezolid after the administration of the standard dose (600 mg/12h) to critically ill patients and to determine whether the PK/PD target linked to efficacy is attained.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. STUDY DESIGN

A prospective open-label study was conducted in patients admitted to intensive care units of two Spanish university hospitals: University Hospital Araba (Vitoria-Gasteiz) and Doce de Octubre Hospital (Madrid). The protocol was approved by the Basque Clinical Research Ethics Committee (LINE_IC_2015) and the Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (EudraCT No.: 2015-002987-17). All patients or their legal representatives were informed about this study and informed written consent was obtained.

2.2. PATIENTS, LINEZOLID ADMINISTRATION AND SAMPLE COLLECTION

Critically ill septic adult patients were candidates for the study if they had an infection probably caused by a multi-resistant Gram-positive microorganism and were therefore treated with linezolid. The exclusion criteria were: age < 18 years, pregnancy, hypersensitivity to linezolid or any of the excipients, and being on any medicinal product which inhibits monoamine oxidase A or B. Demographic, clinical, and biochemical data on patients at the time of inclusion in the study were obtained for all patients.

The standard dose of 600 mg was administered every 12 hours by intravenous infusion over 30 minutes to 17 patients. Eight blood samples were collected under steady-state conditions over one dosing interval. Patients were grouped by renal function: group I included patients with renal dysfunction, defined as CrCl < 60 mL/min; group II patients with CrCl \geq 60 and < 130 mL/min; and group III patients with ARC (i.e., CrCl \geq 130 mL).

Plasma samples were centrifuged to obtain plasma, which was stored at -80°C until analysis. CrCL was measured using urine collected over 10 hours the night before each day of the study.

2.3. LINEZOLID QUANTIFICATION

The plasma concentration-time data were fitted to a one-compartment open model and individual pharmacokinetic parameters were calculated using Phoenix WinNonlin (version 6.4, Pharsight Corporation).

2.4. PHARMACOKINETIC ANALYSIS

The plasma concentration-time data were fitted to a one-compartment open model and a one-compartment open model was fitted to the plasma concentration-time curves and individual pharmacokinetic parameters were calculated using Phoenix WinNonlin (version 6.4, Pharsight Corporation).

2.5. PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC ANALYSIS (PK/PD)

The probability of target attainment (PTA), understood as the probability of achieving a specific PK/PD index related to the efficacy of an antibiotic treatment at a certain pathogen susceptibility (MIC)²¹, was calculated using Monte Carlo simulations implemented in Oracle® Crystal Ball, Fusion Edition (V 11.1.1.1.00, Oracle USA Inc., Redwood City, CA). As discussed in the introduction, linezolid is an antimicrobial agent with time-dependent and long duration activity, and $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ and $\%T_{>\text{MIC}}$ were used as PK/PD indices^{22,23}. $\text{AUC}_{24}/\text{MIC} > 80$ ²⁴ and $\%T_{>\text{MIC}} > 85\%$ ²⁵ were selected as targets to calculate the probability of treatment success or PTA.

Considering the PK parameters (mean values and variability) estimated after the first part, 10,000 subject simulations were performed to determine the probability of attaining the PK/PD target in each group of patients over a range of doubling MICs between 0.25 and 8 mg/L and for two dosage regimens: 600 mg/12h and 600 mg/8h administered as a short infusion. Moreover, the PTA was also estimated for the same daily doses (1200 and 1800 mg, respectively) administered as a continuous infusion (infusion rates of 50 mg/h or 75 mg/h). A log-normal distribution of the pharmacokinetic parameters was selected.

The dosing regimens were considered optimal if the PTA was $\geq 90\%$ whereas PTA values between 80% and 90% were considered to indicate moderate probabilities of success²⁶⁻²⁸. To evaluate the success of the different dosage regimens, we studied the PK/PD targets for an MIC of 2 mg/L as this is the EUCAST PK/PD (non-species related) breakpoint for linezolid and the MIC₉₀ of most *Staphylococcus* species in Europe²⁹.

2.6. STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed with IBM® SPSS® Statistics for Windows, Version 22 (IBM). The normality of the data distribution was assessed with the Shapiro Wilk test and the homogeneity of variance with the Levene test, while t, Mann-Whitney U, analysis of variance or Kruskal-Wallis tests were used to compare the physiological and pharmacokinetic parameters of linezolid between patients in different groups, as appropriate. The correlation between estimated AUC₂₄ and observed C_{min} and between linezolid clearance and CrCL were calculated. Statistical significance was assessed at $p < 0.05$.

3. RESULTS

We included 17 critical patients with different levels of renal function: 7 in group I (CrCl < 60 mL/min), 6 in group II (CrCl ≥ 60 and < 130 mL/min), and 4 in group III (CrCl ≥ 130 mL/min). The source of infection was respiratory in six cases, neurological in six, abdominal in three, and soft tissues in one, with “other sources” being cited in one other case. Differences between groups were only significant for serum creatinine and CrCL. No adverse effects attributable to linezolid treatment were reported. Table 1 summarises demographic, anthropometric and illness severity data for all patients.

Table 1: Characteristics of patients in Group I (CrCl <60 mL/min), Group II (CrCl 60-1290 mL/min) and in Group III (CrCl≥130 mL/min).

Group I (CrCl<60 mL/min)																
ID	Infection	Gender	AP II	Age (y)	Weight (kg)	BMI Kg/m ²	Cr (mg/dL)	CrCl (mL/min)	Glucose (mg/dL)	Hb (g/dL)	Alb (g/dL)	TP (g/dL)	BR (mg/dL)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	PR %
1	Intra-abdominal	Man	30	77	85	27.8	0.9	43	117	7.0	2.8	5.1	0.4	16	6	95
2	Respiratory	Man	12	76	65	23.4	1.5	44	150	9.2	2.1	4.9	0.2	16	21	83
3	Respiratory	Woman	13	70	78	25.4	0.7	53	170	13.2	3.0	7.4	1.3	31	18	83
4	Others	Man	12	74	72	25.6	1.4	11	144	12.2	2.1	4.8	0.7	34	36	103
5	Intra-abdominal	Man	16	85	75	23.1	1.0	39	165	9.7	1.9	4.6	0.3	34	49	87
6	CNS	Woman	13	79	80	26.6	1.0	51	144	8.6	3.2	6.6	0.9	19	17	106
7	Respiratory	Man	36	77	65	23.9	2.1	28	187	7.7	3.8	6.2	1.0	18	24	113
Mean			18.9	76.9	74.3	25.1	1.2	38.4	153.9	9.7	2.7	5.8	0.7	24.0	24.4	95.7
SD			9.9	4.6	7.5	1.7	0.5	14.6	22.5	2.3	0.7	1.1	0.4	8.5	14.1	12.0
Group II (CrCl 60-129 mL/min)																
ID	Infection	Gender	AP II	Age (y)	Weight (kg)	BMI Kg/m ²	Cr (mg/dL)	CrCl (mL/min)	Glucose (mg/dL)	Hb (g/dL)	Alb (g/dL)	TP (g/dL)	BR (mg/dL)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	PR %
8	Respiratory	Man	24	63	70	24.8	1.0	72.6	100	9.9	2.6	6.5	1.3	230	165	68
9	CNS	Woman	11	37	60	23.4	0.7	86.0	73	12.7	2.9	6.9	0.2	38	6	105
10	Respiratory	Man	18	83	80	24.7	1.1	71.6	161	9.8	2.8	6.1	0.4	54	53	81
11	CNS	Woman	26	22	60	22.0	0.5	60.2	126	9.4	2.9	6.5	0.4	18	15	105
12	Intra-abdominal	Woman	21	47	60	20.8	0.8	101.0	156	12.6	2.5	4.2	1.0	330	340	76
13	CNS	Man	12	81	85	26.8	0.8	99.2	147	12.5	2.8	6.9	0.9	35	25	87
Mean			18.7	55.5	69.2	23.8	0.8	81.8	127.2	11.2	2.8	6.2	0.7	117.5	100.7	87.0
SD			6.2	24.5	11.1	2.2	0.2	16.4	34.8	1.6	0.2	1.0	0.4	130.3	130.9	15.3
Group III (CrCl≥130 mL/min)																
ID	Infection	Gender	AP II	Age (y)	Weight (kg)	BMI Kg/m ²	Cr (mg/dL)	CrCl (mL/min)	Glucose (mg/dL)	Hb (g/dL)	Alb (g/dL)	TP (g/dL)	BR (mg/dL)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	PR %
14	CNS	Man	NA	54	65	23.9	0.6	131.0	75	11.8	2.9	5.3	0.6	23	59	NA
15	CNS	Man	16	43	70	24.2	0.7	179.5	113	15.5	4.0	6.8	1.0	16	15	110
16	Soft tissue	Man	14	49	95	29.3	0.8	167.0	106	8.1	2.5	5.5	0.8	102	112	70
17	Respiratory	Man	15	65	90	26.3	0.4	135.4	162	13.0	2.5	4.8	0.6	48	52	99
Mean			15.0	52.8	80.0	25.9	0.6	153.2	114.0	12.1	3.0	5.6	0.8	47.3	59.5	93.0
SD			1.0	9.3	14.7	2.5	0.2	23.7	36.0	3.1	0.7	0.9	0.2	39.0	40.0	20.7
P			NS	NS	NS	NS	0.031*	0.001**	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Alb: albumin; AP II: Apache II; BMI: body mass index; BR: bilirubin; CNS: Central Nervous System; Cr: creatinine; CrCl: creatinine clearance; NA: not available; NS: non-significant; TP: Total proteins; PR: prothrombin ratio, SD: standard deviation. * Differences between Groups I and III. **Differences among the three groups.

Overall, 136 plasma samples were analysed. Figure 1 displays the plasma concentrations of linezolid over time in all the patients.

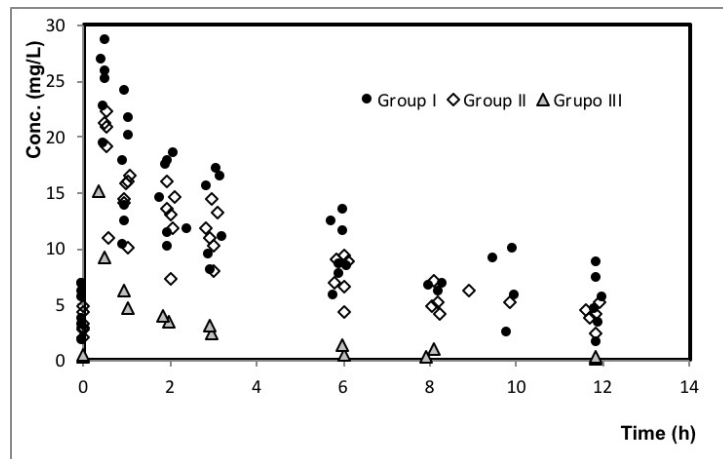


Figure 1: Linezolid plasma concentration vs time in patients grouped by renal function. Filled circles: group I (CrCl < 60 mL/min), open diamonds: group II (CrCl ≥ 60 and < 130 mL/min), grey triangles: group III (CrCl ≥ 130 mL/min).

In groups I, II and III, respectively, linezolid concentration ranged from 19.3 to 28.5 mg/L, from 10.9 to 22.4 mg/L and from 9.2 to 15.2 mg/L at the end of the

infusion and from 1.5 to 6.7 mg/L, from 2.2 to 4.9 mg/L and from 0.1 to 0.4 mg/L at the end of the dosing interval (12 hours after infusion). Overall, plasma levels of linezolid were markedly lower in the samples from group III than those from the other two groups, while differences between groups I and II were less marked. Table 2 lists the pharmacokinetic parameters of linezolid in all patients. Significant differences were detected between group III and the other two groups in elimination half-life ($t_{1/2}$), Cl, AUC_{24} , and minimum concentration (C_{min}). In groups I and II, $t_{1/2}$ was significantly higher than in group III (4.9 vs 1.1 h) and Cl was nearly 5-fold lower; consequently, AUC_{24} , C_{max} and C_{min} were significantly higher ($p < 0.006$). Between groups I and II, statistically differences were only observed for C_{max} , with higher values in group I (24.6 vs 18.5 mg/L).

Table 2: Pharmacokinetic parameters of linezolid in patients stratified by level of renal function based on creatinine clearance rate.

Group I (CrCl<60 mL/min)							
ID	Vd (L)	Vd/kg (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (L/h)	AUC_{24} (mg h/L)	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)
1	35.8	0.4	6.3	3.96	303.4	25.1	6.2
2	54.7	0.8	6.2	6.11	196.2	19.3	4.5
3	28.8	0.4	3.8	5.32	225.5	26.8	3.6
4	28.8	0.4	2.1	9.64	124.5	22.7	1.5
5	27.6	0.4	4.8	4.01	299.4	28.5	5.6
6	33.6	0.4	4.0	5.86	204.7	25.9	3.2
7	37.8	0.6	7.2	3.64	329.0	24.1	6.7
Mean	35.3	0.5	4.9	5.5	240.4	24.6	4.5
SD	9.4	0.2	1.8	2.1	73.2	8.7	1.8
Group II (CrCl 60-129 mL/min)							
ID	Vd (L)	Vd/kg (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (L/h)	AUC_{24} (mg h/L)	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)
8	75.8	1.1	6.0	8.71	137.8	10.9	2.8
9	38.3	0.6	4.1	6.48	185.1	16.1	2.5
10	39.3	0.5	5.6	4.87	246.5	22.4	4.9
11	37.1	0.6	4.6	5.65	212.4	21.3	2.2
12	38.6	0.6	4.0	6.72	178.6	19.2	3.3
13	36.8	0.4	4.9	5.21	230.0	20.9	3.9
Mean	44.3	0.6	4.9	6.3	198.4	18.5	3.3
SD	15.5	0.2	0.8	1.4	39.4	4.3	1.0
Group III (CrCl≥130 mL/min)							
ID	Vd (L)	Vd/kg (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (L/h)	AUC_{24} (mg h/L)	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)
14	61.2	0.9	1.1	38.8	31.0	9.2	0.1
15	33.4	0.5	0.7	32.3	37.2	15.2	0.4
16	54.8	0.6	1.1	33.8	35.5	10.1	0.4
17	44.5	0.5	1.5	20.5	58.7	12.9	0.2
Mean	48.5	0.6	1.1	31.3	40.6	11.9	0.3
SD	12.2	0.2	0.3	7.8	12.3	2.7	0.1
p	NS	NS	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.006**	<0.001*

AUC_{24} : area under the plasma concentration-time curve in a period of 24 h; C_{max} : Maximum plasma linezolid concentration; C_{min} : minimum plasma linezolid concentration; Cl: plasma clearance; NA: not available; NS: non-significant; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: half-life; Vd: Volume of distribution. * Differences between Groups I and II vs Group III. **Differences among three groups.

A good correlation was observed between AUC_{24} and C_{min} (Pearson’s coefficient of 0.94) (figure 2). A trough concentration ≥ 2 mg/L showed a sensitivity of 91%,

a specificity of 83% and an area under the ROC curve of 0.96 (95% CI 0.86-1.0) for identifying patients in whom the target $AUC_{24}/MIC > 80$ could be achieved for an $MIC \leq 2$ mg/L.

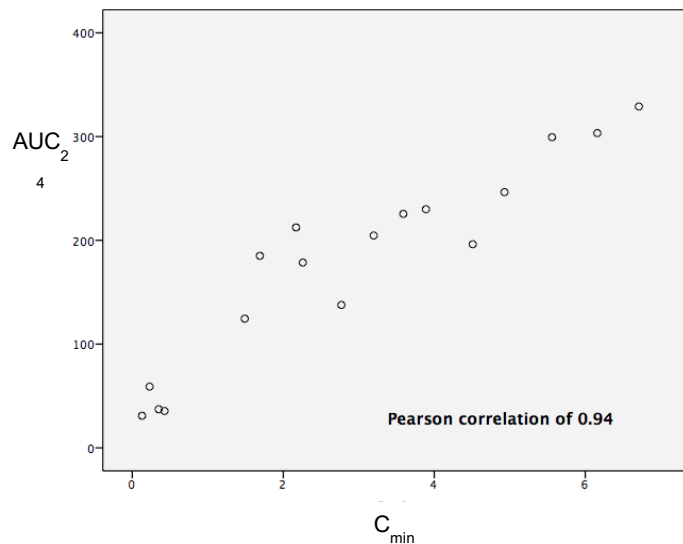


Figure 2: Correlation between AUC_{24} and C_{min} .

For an MIC of 2 mg/L, $AUC_{24}/MIC > 80$ and $\%T_{>MIC} > 85\%$ were achieved in 86% and 86% of patients in group I and in 83% and 100% of patients in group II, respectively. No group III patients attained the values related to efficacy for either of the two PK/PD targets.

Regarding PK/PD analysis by Monte Carlo simulation, Figure 3 presents the PTA for the targets of $AUC_{24}/MIC > 80$ and $\%T_{>MIC} > 85\%$ in the simulated populations, estimated for the lower dose of 1200 mg/day (600 mg/12h or 50 mg/h) and for the higher dose of 1800 mg/day (600 mg/8h or 75 mg/h), administered as an intermittent infusion of 30 minutes or as a continuous infusion, respectively.

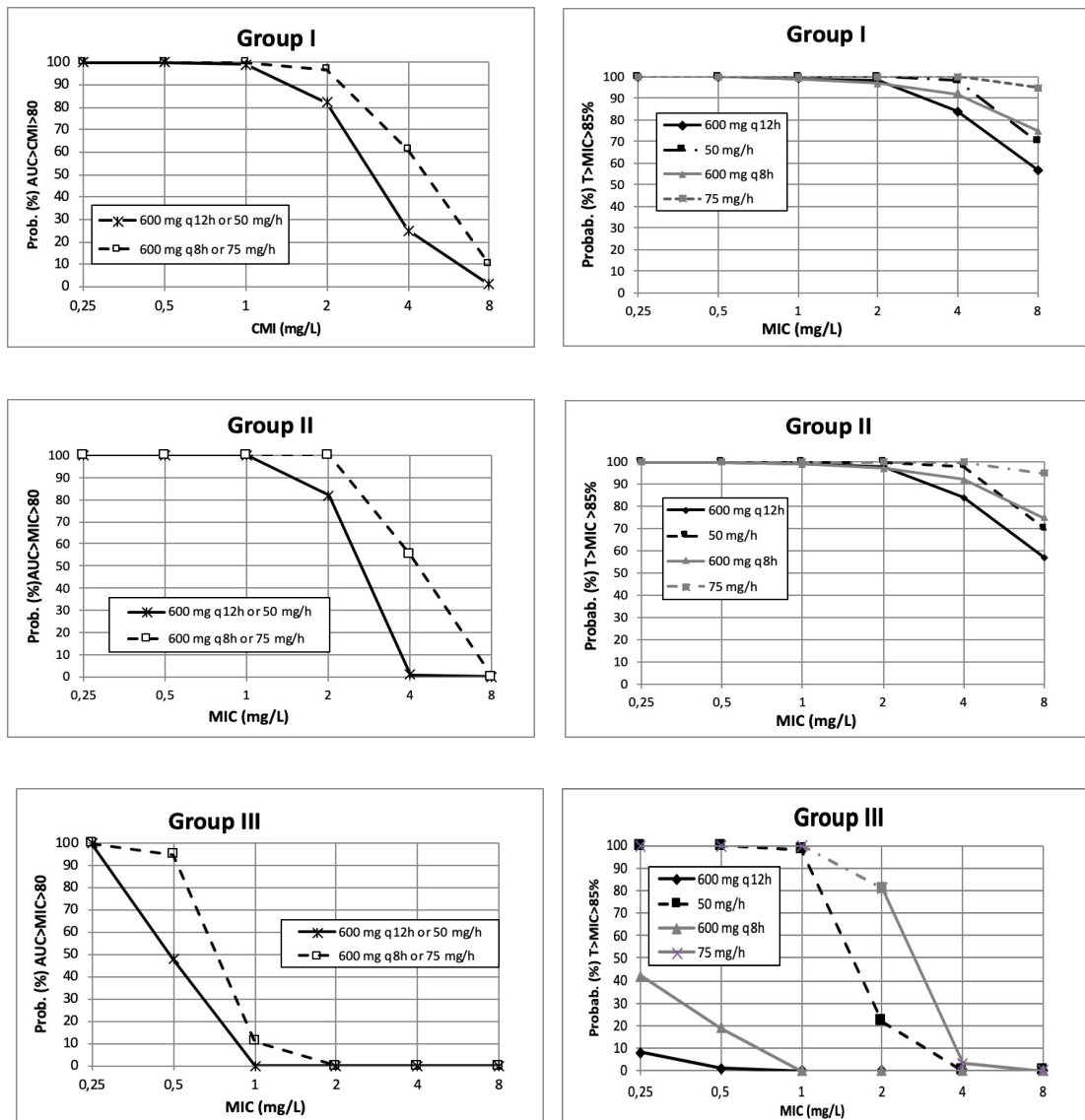


Figure 3. Estimated probability of target attainment (PTA) values with the four dose regimens in each group of patients.

In patients without ARC (groups I and II), the standard dose would provide a PTA > 80% (based on AUC_{24}/MIC) for microorganisms with an MIC ≤ 2 mg/L. On the other hand, in patients with ARC, this dose would only be expected to ensure that patients achieved the target $AUC_{24}/MIC > 80$ for microorganisms with an MIC of 0.25 mg/L or lower. In these patients, 600 mg/8h would improve the PTA up to cover the MIC of 0.5 mg/L.

Regarding $\%T_{>MIC}$, in groups I and II, $PTA > 80\%$ would be achieved for MICs ≤ 2 mg/L, if linezolid were administered as an intermittent infusion, and for an MIC of 4 mg/L, if it were administered as a continuous infusion. In group III, none of doses of linezolid evaluated would achieve the PK/PD target if administered intermittently, while continuous infusion of 50 mg/h would ensure a PTA of close to 100% for MICs ≤ 1 mg/L. The PTA would reach 81% for an MIC of 2 mg/L with a continuous infusion of 75 mg/h.

4. DISCUSSION

In this study, we have assessed the influence of renal function, and specifically the presence of ARC, on the pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. Our results show that linezolid clearance rate is significantly higher if the patient has ARC. To the best of our knowledge, this is the first study describing the pharmacokinetics of linezolid in this subpopulation, namely, critically ill patients with ARC.

Traditionally, renal function in critically ill patients has been assessed to identify renal dysfunction, and dose adjustment is generally accepted in such a context. Nevertheless, ARC is a less well-studied phenomenon that could lead to faster elimination of drugs, resulting in subtherapeutic concentrations and poorer clinical outcomes when standard dosage guidelines are followed². This may be particularly important for antibacterial agents that are eliminated by the kidney and whose activity is time-dependent, such as beta-lactams^{15,30,31}. Patients with ARC could be at risk of suboptimal antimicrobial exposure when conventional dosage regimens are used. In relation to this, we have observed that the presence of ARC was associated with a notably higher linezolid Cl (nearly 5-fold higher). We have only found one case in the literature that has reported a Cl value for linezolid in a woman with ARC³², and the C_{min} was similar to the mean C_{min} in our study (0.3 mg/L), although linezolid Cl was markedly lower (11.2 vs 31.3 L/h). Concerning the V_d , no differences were detected as a function of whether patients had ARC.

Regarding the assessment of PK/PD targets as surrogate markers of response, in the absence of ARC, the standard dose provides a moderately high probability of success in treating infections due to microorganisms with MICs ≤ 2 mg/L.

Moreover, the administration of the drug as a continuous infusion makes it possible to increase the probability of reaching the PK/PD target $\%T_{>MIC}$ to cover an MIC of up to 4 mg/L. On the other hand, due to the higher Cl of linezolid, if the patient has ARC, the probability of attaining the PK/PD decreases notably, demonstrating the high risk of under-dosing. In spite of that, an interesting finding is that the use of continuous infusion, preferably of 75 mg/h, substantially increases the probability of attaining the PK/PD target for $\%T_{>MIC}$.

In summary, this study confirms the great variability in the pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. It shows that the presence of ARC greatly influences linezolid Cl and this requires modifications to the dosing regimen.

5. REFERENCES

1. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced drug delivery reviews* 2014;77:3-11.
2. Bilbao-Meseguer I, Rodriguez-Gascon A, Barrasa H, et al. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2018.
3. Udy A, Baptista JP, Lim NL, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Critical care med* 2014;42:520-7.
4. Cunha BA. Antimicrobial therapy of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Med Clin North Am* 2006;90:1165-82.
5. Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2260-6.

6. Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:548-53.
7. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Critical care med* 2005;33:1529-33.
8. Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, et al. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2455-63.
9. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicro Ag* 2008;31:122-9.
10. Viaggi B, Paolo AD, Danesi R, et al. Linezolid in the central nervous system: comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics. *Scand J Infect Dis* 2011;43:721-7.
11. Minichmayr IK, Schaeftlein A, Kuti JL, et al. 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* 2016.
12. Barrasa H, Soraluca A, Isla A, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: Influence of residual renal function on PK/PD target attainment. *Journal of critical care* 2019;50:69-76.
13. Minkute R, Briedis V, Steponaviciute R, et al. Augmented renal clearance, an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:462-7.

14. Udy A, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012;142:30-9.
15. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care* 2013;17:R84.
16. Claus B, Hoste E, Colpaert K, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *Journal of critical care* 2013;28:695-700.
17. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4605-10.
18. 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;41:103-10.
19. US Food and Drug Administration Guidance for industry: bioanalytical method validation. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research 2001;(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>).
20. European Medicines Agency Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009;(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf).

21. Mouton JW, Dudley M, Cars O et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother*, 2005. 55(5): p. 601-7.
22. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479-501.
23. Rayner C, Alison K, Meagher A, Mary C, Birmingham M, et al. me Clinical Pharmacodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1411-23.
24. Roger C, Muller L, Wallis SC, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:464-70.
25. Taubert M, Zander J, Frechen S, et al. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2304-10.
26. Asuphon O, Montakantikul P, Houngsaitong J, t al. Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Infect Dis* 2016;50:23-9.
27. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, et al. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 2004;189:1590-7.
28. Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of anti-infectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:982-92; quiz 93-5.

29. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zones diameters V Version 81, valid from 2018-05-15 <http://eucast.org>.
30. Udy A, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:1-16.
31. Udy A, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012;142:30-9.
32. Cojutti PG, Barbarino C, De Monte A, et al. Higher than standard meropenem and linezolid dosages needed for appropriate treatment of an intracerebral hemorrhage patient with augmented renal clearance. *European J Clin Pharmacol* 2018;74:1091-2.

PUBLICACION

Helena Barrasa, Amaia Soraluze, Elena Usón García, Javier Sainz Cabrejasa, Alejandro Martín, José Ángel Sánchez-Izquierdo, Javier Maynar, Alicia Rodríguez-Gascón, Arantxazu Isla.

Impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of linezolid: advantages of continuous infusion from a PK/PD perspective.

Clin Microbiol Infect. Manuscript in preparation.

3. TACKLING THE CHALLENGE OF AUGMENTED RENAL CLEARANCE: IS CONTINUOUS INFUSION THE SOLUTION FOR LINEZOLID?

1. INTRODUCTION

Antimicrobial treatment in critically ill patients remains challenging. Clinicians who have a thorough understanding of appropriate antibiotic use and dosing regimens are essential in the battle to preserve the usefulness of antibiotics and prevent further antibiotic resistance¹. During critical illness, physiological changes and therapeutic interventions can alter drug pharmacokinetics, making the standard dosage guidelines unsuitable. One of the most relevant alterations in these patients is renal clearance, being generally due to renal failure. Actually, renal function in critically ill patients is routinely assessed with the objective of detecting renal impairment and adjusting drug doses. However, augmented renal clearance (ARC) has also been identified in intensive care unit (ICU) patients. The phenomenon of ARC is not negligible in the intensive care setting, being present in 20–65% of patients²⁻⁴. As a result, renal drug clearance can be increased in these patients compared with non-critically ill patients, and it can lead to accelerated drug elimination and suboptimal drug levels. This may be particularly important for antibacterial agents that are eliminated by the kidney and whose activity is time-dependent⁵.

Although the ARC itself may not be a factor of poor prognosis in the critical patient, its influence on drug pharmacokinetics is clear. An increase in antimicrobial clearance can have negative consequences but could be overcome with alternative dosing strategies that optimize drug exposure, such as higher daily doses, continuous/extended infusions or loading doses⁶.

In the case of linezolid, adequate concentrations have been shown to strongly correlate with treatment efficacy in seriously ill patients⁷, and prolonged or continuous infusion of time-dependent antibiotics, including linezolid, have been proposed as an optimal choice⁸. It has been shown that continuous infusion in critically ill, septic patients, provides higher and more stable plasma concentrations of free linezolid, which are more than 85% of time above minimal inhibitory concentration in much higher percentage of cases⁹.

In a previous study, de Pascale et al¹⁰ compared linezolid concentrations in plasma and epithelial lining fluid following administration in obese critically ill patients with ventilator-associated pneumonia by 60-minute intermittent (600

mg every 12 hours) and continuous infusion (600 mg intravenous loading dose infused over 60 minutes, followed by 1,200 mg continuous infusion over 24 hours). Continuous infusion resulted in a significantly longer median time of linezolid plasma concentration persisted above MIC ranging from 1–4 mg/L and a higher epithelial lining fluid/plasma penetration ratio (98.8% vs 87.1%; $P < 0.001$) compared with intermittent infusion. In other study, continuous infusions provided the highest target attainment rates, but were linked to some potential drawbacks, such as concentrations that are potentially toxic or constantly inside the mutant selection window .

Taking into account that the success of antimicrobial treatment in ICU depends on early initiation, correct drug selection and the use of a suitable dosage regimen to attain the PK/PD target, the main objective of this work was to assess the influence of renal function, specifically ARC, on the pharmacokinetics of linezolid after the administration of the standard dose (600 mg q12h) to critically ill patients, and determine whether the PK/PD target linked to efficacy is attained. Additionally, we explored whether the administration of linezolid as a continuous infusion might offer advantages from a PK/PD perspective

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. STUDY DESIGN

A prospective open-label study was conducted in patients admitted to intensive care units of two Spanish university hospitals: University Hospital Araba (Vitoria-Gasteiz) and Doce de Octubre Hospital (Madrid). The protocol was approved by the Basque Clinical Research Ethics Committee (LINE_IC_2015) and the Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices (EudraCT No.: 2015-002987-17). All patients or their legal representatives were informed about this study and informed written consent was obtained.

2.2. PATIENTS, LINEZOLID ADMINISTRATION AND SAMPLE COLLECTION

Critically ill septic adult patients were candidates for the study if they had an infection probably caused by a multi-resistant Gram-positive microorganism and were therefore treated with linezolid. The exclusion criteria were: age < 18 years, pregnancy, hypersensitivity to linezolid or any of the excipients, and being on any medicinal product which inhibits monoamine oxidase A or B. Demographic, clinical, and biochemical data on patients at the time of inclusion in the study were obtained for all patients.

Linezolid was administered as a continuous infusion (infusion rate 50 mg/h) to 26 patients with CrCl \geq 40 mL/min. One blood sample per patient per day was obtained for 1 to 4 consecutive days. Patients were classified in I (no ARC) if they were not found to have ARC on any days of study and group II (ARC) if ARC was detected on at least one day.

Plasma samples were centrifuged to obtain plasma, which was stored at -80°C until analysis. CrCL was measured using urine collected over 10 hours the night before each day of the study.

2.3. LINEZOLID QUANTIFICATION

Linezolid plasma concentrations were quantified using a high performance liquid chromatography (HPLC) assay with ultraviolet detection (at a wavelength of 254 nm), previously validated following the FDA¹¹ and EMA¹² guidelines. Linezolid drug substance for standards and quality control was kindly provided by Pfizer.

2.4. PHARMACOKINETIC ANALYSIS

The total clearance (Cl) was calculated for each day as follows: $Cl = K_0 / C_{ss}$, where K_0 is the infusion rate constant and C_{ss} the concentration at steady state measured each day. In addition, the area under the plasma concentration-time curve at steady state over 24 hours (AUC_{24}) was calculated for each day, using the following equation: $AUC = D / Cl$, where D is the daily dose (1200 mg).

2.5. PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC ANALYSIS (PK/PD)

To evaluate the success of the different dosage regimens, we studied the PK/PD targets for an MIC of 2 mg/L as this is the EUCAST PK/PD (non-species related) breakpoint for linezolid and the MIC90 of most *Staphylococcus* species in Europe.

2.6. STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed with IBM® SPSS® Statistics for Windows, Version 22 (IBM). The normality of the data distribution was assessed with the Shapiro Wilk test and the homogeneity of variance with the Levene test, while t, Mann-Whitney U, analysis of variance or Kruskal-Wallis tests were used to compare the physiological and pharmacokinetic parameters of linezolid between patients in different groups, as appropriate. The correlation between estimated AUC₂₄ and observed C_{min} and between linezolid clearance and CrCL were calculated. Statistical significance was assessed at $p < 0.05$.

3. RESULTS

We included 26 critical patients with CrCl ≥ 40 ml/min. Linezolid was administered as a continuous infusion at 50 mg/h. Patients were classified into group I (no ARC) if they were not found to have ARC on any days of study and group II (ARC) if ARC was detected on at least one day of study. Table 3 summarises the demographic and clinical data for these patients.

Table 3: Characteristics of patients stratified by whether they had augmented renal clearance (ARC).

Group I (No ARC)															
ID	Infection	Gender	AP II	Age (y)	Weight (Kg)	BMI (Kg/m ²)	Glucose (mg/dL)	CrCL* (ml/min)	Hb (g/dL)	Alb (g/dL)	TP (g/dL)	BR (mg/dL)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	PR %
1	CNS	Woman	23	84	70	25.7	217	65-85	11.5	3.0	5.4	0.6	18	20	83
2	CNS	Man	11	72	80	29.4	115	77-128	10.1	3.0	5.4	0.8	16	18	69
3	Intra-abdominal	Woman	19	42	51	NA	165	73-115	8.5	2.2	4.9	3.8	41	27	68
4	CNS	Man	9	65	70	25.7	94	69-70	10.9	2.7	NA	0.2	59	57	97
5	CNS	Man	18	46	90	27.8	173	85-129	11.4	3.1	NA	0.3	87	76	69
6	CNS	Man	12	51	85	27.8	144	106-126	9.7	3.5	7.4	0.6	27	40	80
7	Respiratory	Woman	9	58	70	27.3	176	41-66	8.7	3.1	5.6	0.5	49	24	72
8	Respiratory	Woman	10	76	75	27.5	159	74-83	9.4	3.9	6.6	0.4	33	35	101
9	CNS	Woman	16	59	63	28.0	69	88-122	10.7	2.7	5.1	0.4	22	32	78
10	Respiratory	Man	16	22	NA	NA	125	76-123	10.9	3.1	5.6	0.3	43	37	99
11	Respiratory	Man	23	71	72	27.8	112	84-87	11.4	2.2	5.2	1.1	41	25	74
12	CNS	Man	14	76	70	24.2	184	63-77	10.6	2.5	4.9	0.2	19	12	98
13	Respiratory	Man	18	68	70	22.9	122	66-127	7.9	2.7	6.1	1.1	36	49	81
			15.2	60.8	72.2	26.7	142.7		10.1	2.9	5.7	0.8	37.8	34.8	82.2
			4.9	17.0	10.0	1.9	41.1		1.2	0.5	0.8	1.0	19.7	17.6	12.4
Group II (ARC)															
ID	Infection	Gender	AP II	Age (y)	Weight (Kg)	BMI (Kg/m ²)	Glucose (mg/dL)	CrCL (ml/min)	Hb (g/dL)	Alb (g/dL)	TP (g/dL)	BR (mg/dL)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	PR %
14	Respiratory	Man	17	48	95	30.0	139	115-153	10.6	3.1	6.3	2.1	74	220	75
15	CNS	Woman	6	68	80	29.4	133	45-155	8.4	2.6	5.5	0.5	16	21	79
16	CNS	Man	25	71	75	27.5	157	86-146	11.7	3.6	6.7	1.1	24	34	128
17	Others	Woman	21	27	70	24.2	117	118-138	8.2	2.5	5.3	0.8	41	42	92
18	Respiratory	Man	16	24	115	35.5	114	160-240	11	2.7	5.4	0.5	70	61	86
19	Respiratory	Man	9	40	65	21.2	113	125-180	13.7	2.8	6.4	0.3	38	39	112
20	Respiratory	Man	35	78	75	24.5	111	125-160	11.6	3.0	5.6	0.3	60	89	82
21	Respiratory	Man	10	47	70	24.2	116	94-170	11.6	3.5	6.3	1.3	161	40	83
22	CNS	Man	12	62	82	31.2	169	130-245	14.9	3.5	7.5	0.5	28	15	69
23	Respiratory	Man	14	45	81	28.7	152	185-220	8.1	3.0	5.6	0.4	31	35	84
24	Respiratory	Man	8	48	101	30.5	120	278-345	8	2.5	4.7	0.2	76	77	84
25	Respiratory	Woman	6	34	122	46.5	78	230-331	10.7	3.9	6.5	0.3	84	63	90
26	Others	Man	20	50	89	28.4	113	220-339	8.8	2.5	6.9	0.5	25	23	67
			15.3	49.4	86.2	29.4	125.5		10.6	3.0	6.1	0.7	56.0	58.4	87.0
			8.4	16.6	17.6	6.4	24.0		2.2	0.5	0.8	0.5	39.0	53.3	16.7
			NS	NS	0.023	NS	NS		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Alb: albumin; AP II: Apache II score; BMI: body mass index; BR: bilirubin; CNS: central nervous system; Cr: creatinine; CrCL: creatinine clearance; Hb: hemoglobin; NA: not available; NS: non-significant; TP: total proteins; PR: prothrombin ratio, SD: standard deviation. * Minimum and maximum CrCL during study.

Overall, 94 plasma samples were analysed. Linezolid C_{ss} ranged from 1.3 to 15.5 mg/L in group I and from 1.0 to 7.4 in group II. No adverse effects attributable to linezolid were observed. Figure 4 shows the linezolid concentration levels over time in all the patients included in the second part.

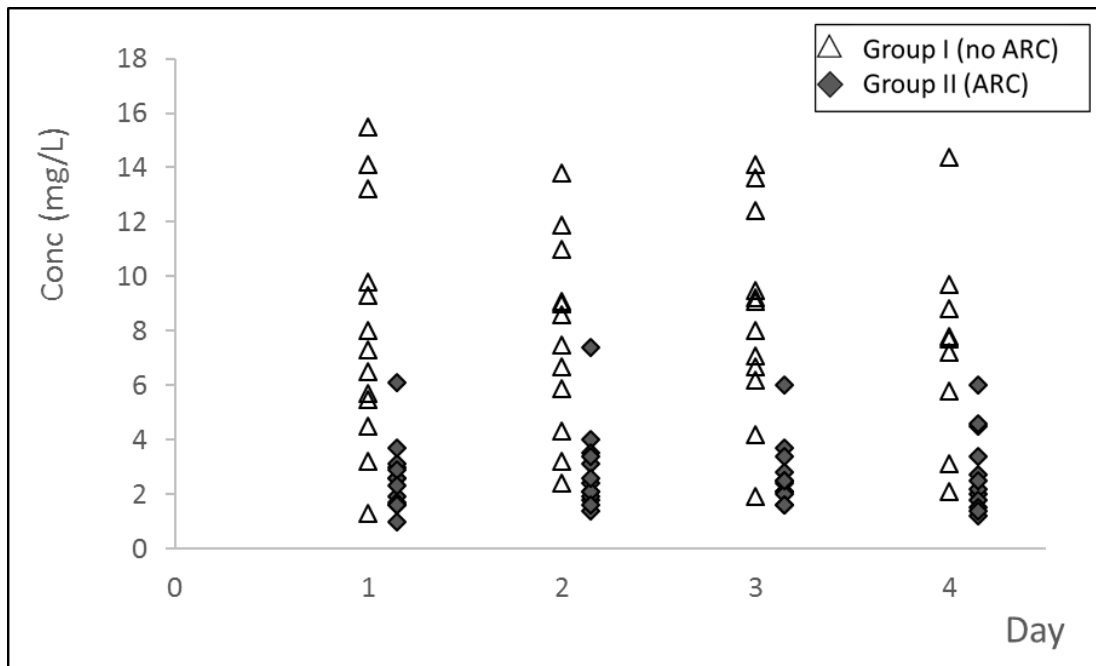


Figure 4: Linezolid plasma concentration *vs* time in patients stratified by whether they had augmented renal clearance (ARC). Open diamonds: group I (no ARC), grey triangles: group II (ARC).

The mean CrCl and linezolid Cl were 2- to 3-fold higher in group II than group I throughout the study, this leading to significantly lower values of C_{ss} and AUC_{24} for all patients in groups II than I.

Table 4 lists creatinine clearance and pharmacokinetic parameters over the four days of the study and Table 5 the statistics for CrCl, C_{ss} , Cl and AUC_{24} considering all the samples quantified over the four days.

Table 4: Pharmacokinetic parameters of linezolid stratified by whether they had augmented renal clearance (ARC).

ID	Group I (No ARC)											
	Day 1			Day 2			Day 3			Day 4		
	CrCL	C _{ss}	CL	CrCL	C _{ss}	CL	CrCL	C _{ss}	CL	CrCL	C _{ss}	CL
1	85	9.3	5.4	72	8.6	5.8	65	9.1	5.5	65	9.1	5.5
2	77	5.5	9.0	128	3.2	15.8	105	4.2	12.1	105	4.2	12.1
3	73	15.5	3.2	78	13.8	3.6	91	12.4	4.0	91	12.4	4.0
4	70	3.2	15.7	69	4.3	11.7	69	8	6.2	69	8	6.2
5	123	4.5	11.2	129	6.7	7.5	85	6.7	7.5	85	6.7	7.5
6	106	1.3	37.3	126	2.4	21.3	111	1.9	26.4	111	1.9	26.4
7	53	13.2	3.8	66	11.9	4.2	41	14.1	3.5	41	14.1	3.5
8	83	6.5	7.7	74	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	97	14.1	3.5	88	9.0	5.6	112	9.5	5.3	112	9.5	5.3
10	123	5.7	8.8	115	5.9	8.4	76	6.2	8.1	76	6.2	8.1
11	84	9.8	5.1	87	7.5	6.7	NA	7.1	7.1	NA	7.1	7.1
12	70	8.0	6.2	77	11	4.5	60	13.6	3.7	60	13.6	3.7
13	127	7.3	6.8	86	9.1	5.5	78	9.2	5.4	78	9.2	5.4
Mean	90.1	8.0	9.5	91.9	7.8	8.4	81.2	8.5	7.9	203.8	7.4	9.2
SD	23.4	4.3	9.0	23.8	3.5	5.3	22.4	3.7	6.3	88.1	3.6	6.7
ID	Group II (ARC)											
	Day 1			Day 2			Day 3			Day 4		
	CrCL	C _{ss}	CL	CrCL	C _{ss}	CL	CrCL	C _{ss}	CL	CrCL	C _{ss}	CL
14	153	1.9	26.2	115	1.8	27.3	127	2.1	24.1	141	2.0	25.3
15	45	2.6	18.9	84	3.1	16.4	155	2.8	17.7	107	4.5	11.2
16	92	3.0	16.5	146	4.0	12.7	86	6.0	8.4	87	6.0	8.4
17	120	3.1	15.9	138	3.5	14.2	118	2.4	21.3	128	2.2	22.9
18	182	1.6	31.2	208	2.1	23.8	240	2.5	19.9	160	2.7	18.8
19	125	3.7	13.5	130	1.9	25.7	153	2.1	24.3	180	2.5	19.9
20	147	2.6	19.6	153	2.4	20.6	125	3.7	13.5	160	4.6	10.8
21	170	6.1	8.2	94	7.4	6.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
22	170	1.7	29.2	230	2.1	23.5	130	2.0	25.6	245	1.8	27.2
23	185	2.9	17.4	210	2.6	19.6	220	2.5	20	NA	1.2	42.7
24	340	1.6	32.1	280	1.4	36.7	33	34.5	1.6	278	1.5	32.7
25	234	1.0	48.4	264	1.6	30.7	331	1.6	30.9	230	1.4	36.5
26	220	2.3	22.0	238	3.4	14.7	339	3.4	14.8	277	3.4	14.9
Mean	167.9	2.6	23.0	176.2	2.9	21.0	197.4	2.7	20.9	181.2	2.8	22.6
SD	72.4	1.3	10.4	65.4	1.6	8.1	95.0	1.2	6.7	66.9	1.5	10.8

AUC₂₄: area under the plasma concentration-time curve in a period of 24 h; CL: linezolid clearance; CrCL: creatinine clearance; C_{ss}: Steady state concentration; 1-4: day of study; NA: not available; SD: standard deviation.

Table 5. Mean, SD and median of CrCL, and C_{ss}, Cl and AUC₂₄ of linezolid in patients stratified by whether they had augmented renal clearance (ARC).

Group I (No ARC)					
N		CrCL (mL/min)	C_{ss} (mg/L)	CL (L/h)	AUC₂₄ (mg h/L)
49	Mean	87	8.2	8.5	196
	SD	23	3.7	6.7	89
	Median	84	8.0	6.2	193
Group II (ARC)					
N		CrCL (mL/min)	C_{ss} (mg/L)	CL (L/h)	AUC₂₄ (mg h/L)
50	Mean	211	2.8	21.9	66
	SD	65	1.4	9.0	33
	Median	208	2.5	20.3	59
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

In 82% of samples, the linezolid concentration was ≥ 2 mg/L (94% in group I and 70% in group II), while AUC₂₄/MIC was > 80 for an MIC of 2 mg/L in only 34% of cases (67% in group I and 2% in group II). Spearman's correlation between CrCl and linezolid Cl was 0.77 ($p < 0.001$). In group II, this dose only allowed the PK/PD target AUC₂₄/MIC > 80 to be achieved for an MIC of 2 mg/L in one patient on one day.

4. DISCUSSION

In the previous study, we showed that there is risk of underdosing when the standard dose of linezolid (600 mg every 12 h administered by 30-min. infusion) is administered to patients with high creatinine clearance, and that new dosing regimens should be explored. For this reason, we sought to confirm whether continuous infusion really improves the PK/PD behaviour of linezolid in patients with ARC. Since the AUC₂₄/MIC is determined by the total dose administered, regardless of the form of administration (intermittent or continuous infusion), the study focused on the %T_{>MIC}.

Overall, most patients included in the study (82%) had C_{ss} ≥ 2 mg/L, although the percentage was higher in patients without ARC (94 vs 70%). A continuous infusion of 50 mg/h of linezolid ensured a C_{ss} ≥ 2 mg/L when linezolid Cl was

>25 L/h. Considering that linezolid has linear pharmacokinetics, if the infusion rate were 75 mg/h instead 50 mg/h, a $C_{ss} \geq 2$ mg/L could be achieved for Cl values up to 37.5 L/h, which represents 99% of the CL values measured in our patients.

Although only 35% of linezolid is excreted in urine¹³, renal function had a relevant influence on total linezolid clearance, and we believe that in some cases it should influence the choice of dosage regimen, as has been suggested in previous studies¹⁴. This fact highlights the enormous challenge we face when dosing patients with ARC. In fact, this study found that if a patient had ARC on any of the days of the study, linezolid Cl was high even on a day other than that on which the CrCL was lower than 130 mL/min. A limitation of this study is the absence of urine linezolid concentration data that could have provided additional information about drug renal elimination.

For estimating CrCl, we have measured creatinine in urine collected over a period of 10 hours. Based on the current evidence, measuring urinary CrCl should be considered the method of choice for identifying critically ill patients with ARC, as using equations based on plasma creatinine could lead to an underestimation of CrCl and, therefore, of the phenomenon of ARC^{15,16}.

The great variability that exists in linezolid pharmacokinetics, previously described by other authors^{17,18} and confirmed in our study, could warrant the use of therapeutic drug monitoring, as has been suggested¹⁹. The good correlation between AUC_{24} and C_{min} (Pearson's correlation of 0.94) could make assessment of C_{min} a good monitoring tool, in centres where it is available, with a target between 2 and 7 mg/L²⁰ (using intermittent infusion). Moreover, C_{ss} monitoring also seems to be a useful tool when continuous infusion is used.

In summary, this study suggests that continuous infusion is a useful strategy to optimize one of the PK/PD targets related to efficacy, namely, $\%T_{>MIC} > 85\%$, and it becomes one of the few options for patients with ARC. To ensure attainment of this target, in these patients, we should consider using higher doses (75 mg/h), at least during the first few days of treatment. Therapeutic drug monitoring based on C_{min} (in intermittent infusion) or C_{ss} (in continuous

infusion) could be a useful strategy to optimize therapy, although currently measurement of this parameter is available in relatively few hospitals.

5. REFERENCES

1. Zhu LL, Zhou Q. Optimal infusion rate in antimicrobial therapy explosion of evidence in the last five years. *Infection and drug resistance* 2018;11:1105-17.
2. Ruiz S, Minville V, Asehnoune K, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. *Ann Intensive Care* 2015;5:49.
3. Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, et al. Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Ann Pharmacother* 2012;46:952-9.
4. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Critical care med* 2014;42:520-7.
5. Bilbao-Meseguer I, Rodriguez-Gascon A, Barrasa H, et al. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1107-21.
6. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:272-82.

7. Taubert M, Zander J, Frechen S, et al. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2304-10.
8. Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *E Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:595-600.
9. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, et al. Linezolid pharmacokinetic/ pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicro Ag* 2008;31:122-9.
10. 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;41:103-10.
11. US Food and Drug Administration Guidance for industry: bioanalytical method validation. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research 2001;(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>).
12. European Medicines Agency Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009;(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf).

13. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1129-40.
14. Barrasa H, Soraluze A, Isla A, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: Influence of residual renal function on PK/PD target attainment. *Journal of critical care* 2019;50:69-76.
15. Steinke T, Moritz S, Beck S, et al. Estimation of creatinine clearance using plasma creatinine or cystatin C: a secondary analysis of two pharmacokinetic studies in surgical ICU patients. *BMC anesthesiology* 2015;15:62.
16. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 2011;15:R139.
17. Zoller M, Hornuss C, Neugebauer C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2014;18:R148.
18. Dong H, Wang X, Dong Y, et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill intensive care unit patients. *Int J Antimicro Ag* 2011;38:296-300.
19. R Richards GA, Brink AJ. Therapeutic drug monitoring: linezolid too? *Crit Care* 2014;18:525.
20. Pea F, Viale P, Cojutti P, et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2034-42.

PUBLICATION

Helena Barrasa, Amaia Soraluze, Elena Usón García, Javier Sainz Cabrejasa, Alejandro Martín, José Ángel Sánchez-Izquierdo, Javier Maynar, Alicia Rodríguez-Gascón, Arantxazu Isla.

Impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of linezolid: advantages of continuous infusion from a PK/PD perspective.

Clin Microbiol Infect. Manuscript in preparation.

IV) DISCUSIÓN

A pesar de los avances en los últimos años en la atención del paciente crítico, la sepsis grave y el shock séptico siguen siendo una importante causa de morbi-mortalidad en las unidades de cuidados intensivos¹⁻³. La piedra angular del tratamiento de la infección es el inicio precoz de un tratamiento antibiótico adecuado y el control del foco infeccioso⁴. Sin embargo, la idoneidad de la antibioterapia no radica exclusivamente en la elección del antimicrobiano más adecuado, sino que debemos seleccionar el régimen de dosificación óptimo, que será aquel que logre maximizar la erradicación bacteriana, con la mínima toxicidad, y con el mínimo impacto en la generación de resistencias⁵⁻⁷. Para ello es necesario conocer, por un lado, los índices farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) que mejor se correlacionan con la eficacia para cada tratamiento antimicrobiano y, por otro, cómo las alteraciones fisiopatológicas que se pueden producir en los pacientes críticos (sobrehidratación, hipoproteinemia, aumento o disminución del aclaramiento renal, necesidad de terapias de sustitución renal etc.) pueden alterar sus propiedades farmacocinéticas.

Linezolid es un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas que se introdujo como una alternativa a la vancomicina para el tratamiento de microorganismos Gram-positivos, especialmente especies resistentes como *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (SARM)⁸⁻¹⁰, cuyo uso se ha ido ampliando a lo largo de los años por su buen perfil de seguridad, la elevada difusión a tejidos (pulmonar, SNC) y la simplicidad de la posología, al no ser necesarios ajustes en situación de insuficiencia renal o hepática, entre otros motivos¹¹. Sin embargo, estudios post comercialización han revelado que la farmacocinética de linezolid presenta una gran variabilidad interindividual y, lo que es más relevante, que en pacientes críticos, especialmente los sépticos, su aclaramiento puede ser superior a lo descrito en individuos sanos, con el consiguiente riesgo para los pacientes de que se alcancen niveles sub terapéuticos¹²⁻¹⁴.

Por otro lado, en pacientes sometidos a técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR), no parece existir aún consenso respecto a si la dosificación actual es adecuada o no, sugiriendo la utilidad de la monitorización de niveles¹⁵⁻¹⁷.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el objetivo principal de esta tesis ha sido caracterizar la farmacocinética de linezolid en diferentes grupos de pacientes críticos, y evaluar si el régimen de dosificación es adecuado o no de acuerdo a criterios PK/PD.

En una primera parte del estudio se pretendía evaluar la farmacocinética de linezolid en pacientes sometidos a TCRR, y si la función renal residual del paciente podía tener influencia en la probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico. Se incluyeron 21 pacientes críticos sépticos, procedentes de 3 hospitales españoles, con sospecha de infección por un microorganismo Gram-positivo multirresistente, que precisaron TCRR por diferentes grados de disfunción renal. Los pacientes se clasificaron en dos grupos en función del grado de disfunción renal estimado por el aclaramiento de creatinina (CLCr) residual medido en orina de 10 horas:

- grupo I, pacientes con fracaso renal oligoanúrico (CLCr < 10 mL/min), N: 13
- grupo II: pacientes que presentaban CLCr residual de 10-30 mL/min. N:8

Se recogieron datos demográficos y clínicos de los pacientes, y se evaluó la farmacocinética de linezolid tras la administración de la dosis estándar de 600 mg/12 h administrada en infusión de 30 minutos. En la figura 1 se recogen las concentraciones en sangre de linezolid en los dos grupos de pacientes:

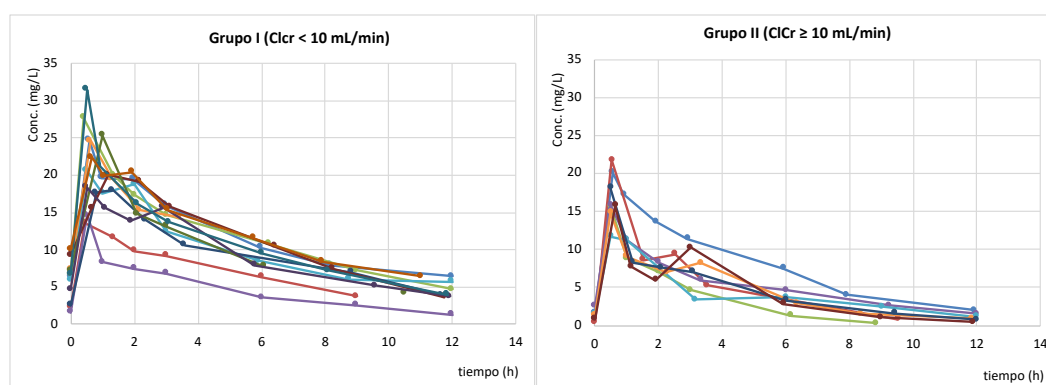


Figura 1. Niveles plasmáticos de linezolid en los dos grupos de pacientes críticos, clasificados según la función renal.

En la tabla 1 se recogen los principales parámetros farmacocinéticos de linezolid en ambos grupos:

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de linezolid en los dos grupos de pacientes.

	Vd L	Vd (L/Kg)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	AUC ₂₄ (mg h/L)	CL _{EC} (L/h)	CL _{EC} %	Sc	C _{max} (mg/L)	C _{min} (mg/L)
Grupo I	36,5 ± 8	0,5 ± 0,1	5,1 ± 1,3	5,3 ± 2,1	248 ± 62	2,3 ± 0,5	47,0 ± 15,5	0,8 ± 0,1	21,9 ± 5,7	4,4 ± 1,8
Grupo II	39,3 ± 8,1	0,5 ± 0,1	2,3 ± 0,8	12,6 ± 3,5	103 ± 35	1,9 ± 0,6	16,1 ± 6,9	0,9 ± 0,2	16,7 ± 3,2	1,2 ± 12
p	NS	NS	<0,001	<0,001	<0,001	NS	NS	NS	<0,001	NS

AUC₂₄: área bajo la curva concentración plasmática tiempo en un periodo de 24 h, CL: aclaramiento plasmático, CL_{EC}: aclaramiento extracorpóreo, C_{max}: concentración plasmática máxima, C_{min}: concentración plasmática mínima, Sc: “sieving coefficient” o fracción de eliminación extracorpórea, t_{1/2}: semivida de eliminación, Vd: volumen de distribución.

Como se puede observar, los pacientes del grupo I presentaron un aclaramiento (CL) de linezolid significativamente menor (5,3 vs 12,6 L/h) que los pacientes del grupo II. Aunque el aclaramiento extracorpóreo (CL_{EC}) fue similar, la contribución de éste al CL total fue significativamente mayor en el grupo I que en el grupo II (47% vs 17%). Estos resultados también confirman la elevada variabilidad farmacocinética de linezolid en pacientes críticos, que ya había sido descrita por otros autores¹²⁻¹⁴.

El análisis PK/PD reveló que, para una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 2 mg/L (punto de corte PK/PD de linezolid no relacionado con la especie, y CMI₉₀ para la mayoría de las especies de Staphylococci en Europa establecidos por EUCAST, el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”), la dosis estándar parece ser adecuada si el paciente sufre insuficiencia renal grave, pero es insuficiente si el paciente presenta función renal residual.

Mediante simulación de Montecarlo, evaluamos si otros regímenes de dosificación podrían proporcionar valores de los índices de eficacia más favorables, y por tanto predecir mayores probabilidades de éxito. En concreto se evaluaron las dosificaciones siguientes: 900 mg/12 h, 600 mg/8 h, y 900 mg/8 h. La dosificación de 900 mg/8 h proporcionó probabilidades de éxito elevadas (para una CMI de 2 mg/L) si el paciente es anúrico; sin embargo, se

compromete la toxicidad (la probabilidad de alcanzar una $C_{\min} > 10$ mg/L es del 40%). Si el paciente presenta función renal residual, aunque la dosis más alta (900 mg/8 h) proporciona probabilidades de éxito más elevadas, son inferiores al 80%. Estos resultados están en línea con el punto de corte PK/PD de EUCAST.

En conclusión, este primer estudio confirmó la mayor contribución del CL_{EC} al CL total de linezolid en los pacientes anúricos que reciben TCRR y el mayor riesgo de infradosificación si el paciente presenta función renal conservada.

A pesar de que las alteraciones de la función renal en los pacientes críticos generalmente se deben a fallo renal, entre un 20 y un 65% de los pacientes presentan aclaramiento renal aumentado (ARC, que se define por valores de $CLCr \geq 130$ mL/min/1.73 m²). En casos de ARC, la eliminación renal de los fármacos está incrementada, con el consiguiente riesgo de que las concentraciones en sangre caigan por debajo de los niveles terapéuticos. Sin embargo, el impacto sobre la resolución clínica y sobre el perfil farmacocinético de los antibióticos en estos pacientes no se ha estudiado lo suficientemente¹⁸. Aunque el aclaramiento renal de linezolid es del 30-35%, no se ha estudiado hasta el momento si la presencia de ARC puede tener alguna influencia sobre su perfil farmacocinético y sobre la probabilidad de alcanzar concentraciones terapéuticas. Por ello, llevamos a cabo un segundo estudio para evaluar la farmacocinética de linezolid en pacientes críticos con diferentes grados de funcionalidad renal, incluyendo pacientes con ARC.

Los pacientes se clasificaron en tres grupos:

- Grupo I: $CLCr < 60$ mL/min, n: 7.
- Grupo II: $CLCr > 60$ y < 130 mL/min, n: 6.
- Grupo III: $CLCr \geq 130$ mL/min, n: 4.

Todos los pacientes recibieron la dosis estándar de linezolid (600 mg/12 h en infusión de 30 min). A partir de la cuantificación del antibiótico en sangre, se estimaron los parámetros farmacocinéticos. En la figura 2 se recogen las concentraciones plasmáticas de linezolid en los tres grupos de pacientes.

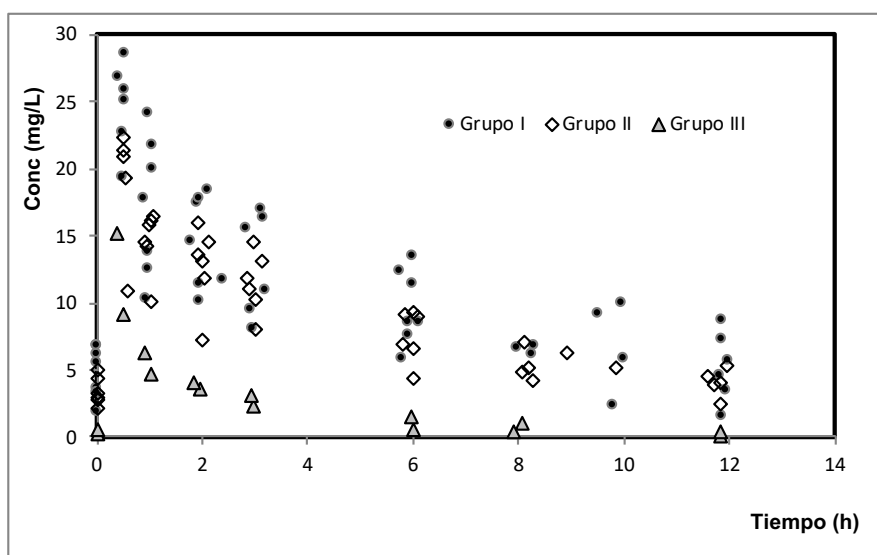


Figura 2. Niveles plasmáticos de linezolid en los tres grupos de pacientes.

En la tabla 2 se muestran los principales parámetros farmacocinéticos de linezolid en los tres grupos

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de linezolid en los tres grupos de pacientes.

	Vd L	Vd (L/Kg)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	AUC ₂₄ (mg h/L)	C _{max} (mg/L)	C _{min} (mg/L)
Grupo I	35,3 ± 9,4	0,5 ± 0,2	4,9 ± 1,8	5,5 ± 2,1	240 ± 73	24,6 ± 8,7	4,5 ± 1,8
Grupo II	44,3 ± 15,5	0,6 ± 0,2	4,9 ± 0,8	6,3 ± 1,4	198 ± 39	18,5 ± 4,3	3,3 ± 1,0
Grupo III	48,5 ± 12,2	0,6 ± 0,2	1,1 ± 0,3	31,3 ± 7,8	41 ± 12	11,9 ± 2,7	0,3 ± 0,1
p	NS	NS	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,006**	<0,001*

AUC₂₄: área bajo la curva concentración plasmática tiempo en un periodo de 24 h, CL: aclaramiento plasmático, C_{max}: concentración plasmática máxima, C_{min}: concentración plasmática mínima, t_{1/2}: semivida de eliminación, Vd: volumen de distribución.*Diferencias entre los grupos I y II: ** Diferencias entre los 3 grupos.

En la figura 3 se comparan los valores de concentraciones máxima (C_{max}) y mínima (C_{min}) de los tres grupos (valores promedio y rango).

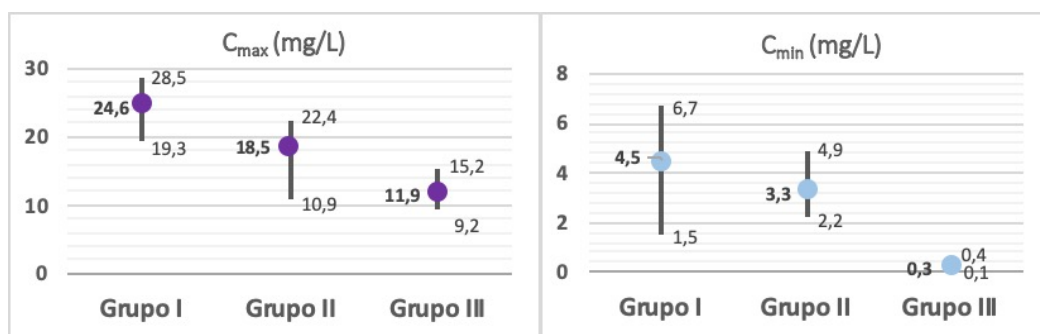


Figura 3. Comparación de las concentraciones máxima (C_{max}) y mínima (C_{min}) de los tres grupos. Puntos: valor medio, barras: rango.

Las concentraciones plasmáticas de linezolid fueron significativamente más bajas en los pacientes del grupo III que en los pacientes de los grupos I y II, siendo las diferencias entre estos dos grupos menos marcadas. En cualquier caso, se confirmó la gran variabilidad interindividual, al igual que ocurría en el estudio anterior.

Los resultados obtenidos también mostraron que la presencia de ARC en los pacientes se relacionaba con un aumento del CL de casi 5 veces con respecto a los pacientes sin ARC. Este estudio muestra, por primera vez, el efecto del ARC sobre la farmacocinética de linezolid, que resulta de gran utilidad para evaluar si este antibiótico puede resultar eficaz o no en pacientes con hiperfiltración glomerular, o si se necesitan otras alternativas terapéuticas.

El análisis PK/PD mostró que, en ausencia de ARC, la dosis estándar proporciona una probabilidad de éxito moderada para valores de CMI de 2 mg/L. Además, con la simulación de Montecarlo se demuestra que la administración en forma de perfusión continua permitiría cubrir hasta CMIs de 4 mg/L. Sin embargo, si el paciente presenta ARC, con la dosis estándar, hay un riesgo elevado de infradosificación. Para estos pacientes, una dosis mayor de linezolid y administrada en forma de perfusión continua (75 mg/h) podría ser una mejor opción que la dosis estándar administrada en perfusión intermitente.

Para confirmar si la administración de linezolid en perfusión continua es capaz de proporcionar mejores índices de eficacia, realizamos un tercer estudio en el que incluimos pacientes con y sin ARC:

- Grupo I (sin ARC): CLCr < 129 ml/min, n: 13.
- Grupo II (con ARC): CLCr ≥ 130 ml/min, n: 13

Todos los pacientes recibieron linezolid en perfusión continua de 50 mg/h y se recogieron muestras de sangre cada 24 h durante 4 días, en las que se cuantificó el antibiótico. Además, se midió de forma simultánea el CLCr a partir de la medida de creatinina en orina recogida durante 10 h.

En la figura 4 se recogen las concentraciones plasmáticas medias en todos los pacientes y en la tabla 3 los parámetros farmacocinéticos obtenidos.

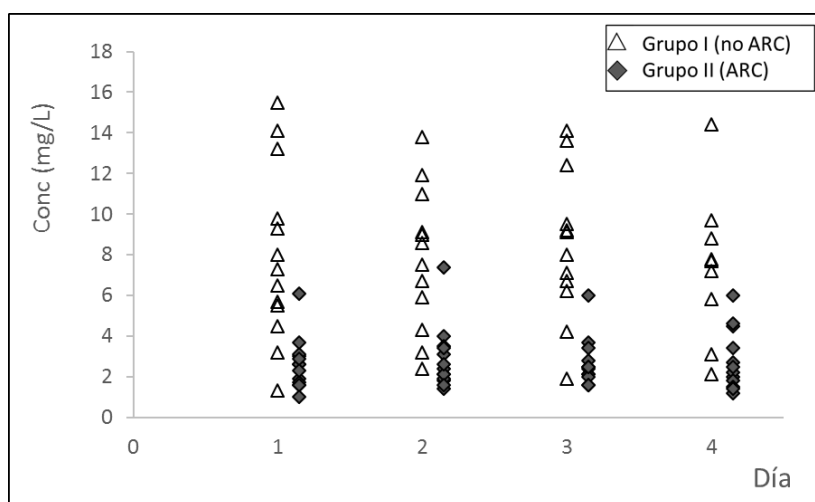


Figura 4: Concentraciones plasmáticas de linezolid medidas en todos los pacientes.

Tabla 3. Valores medios y desviación estándar de CLCr, C_{ss} y AUC₂₄ en los dos grupos de pacientes.

	CLCr (ml/min)	C _{ss} (mg/L)	CL (L/h)	AUC ₂₄ (mg h/L)
Grupo I (no ARC)	87 ± 23	8,2 ± 3,7	8,5 ± 6,7	196 ± 89
Grupo II (ARC)	211 ± 65	2,8 ± 1,4	21,9 ± 9,0	66 ± 33
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

CrCL: aclaramiento de creatinina, C_{ss}: concentración plasmática en el estado estacionario, CL: aclaramiento plasmático, AUC₂₄: área bajo la curva concentración plasmática tiempo en un periodo de 24 h.

En conjunto, la mayoría de los pacientes (82%) presentó niveles ≥ 2 mg/L, aunque el porcentaje de pacientes fue mayor en el grupo sin ARC (94 vs 70%). Cuando el CL de linezolid es > 25 L/h, linezolid en infusión continua de 50 mg/h asegura una $C_{ss} \geq 2$ mg/L; sin embargo, si la dosis hubiera sido de 75 mg/h, este valor de C_{ss} se podría alcanzar con valores de CL de linezolid de hasta 37.5 L/h (que representa el 99% de los valores de aclaramiento medidos en los pacientes incluidos en el estudio). Estos resultados ponen de manifiesto que la administración linezolid en perfusión continua, especialmente la dosis de 75 mg/h, puede ser una alternativa adecuada para tratar de forma empírica a pacientes con altos valores de CLCr.

Es importante comentar que la contribución del CL renal al CL total de linezolid es de tan solo un 30-35%²⁶, y por ello, es de esperar que la función renal del paciente no permita predecir las concentraciones plasmáticas tras la administración de una determinada dosis del antibiótico. Sin embargo, en nuestro estudio se ha observado una buena correlación entre el CL y el CLCr (Pearson, 0.77, $p < 0.001$), tal y como se recoge en la figura 5.

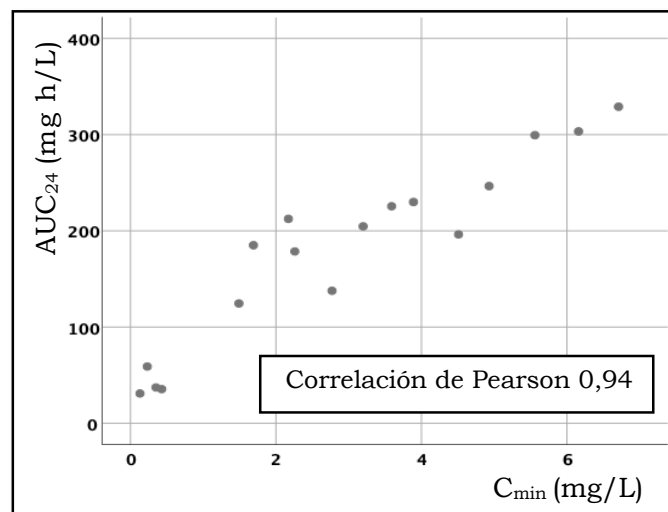


Figura 5. Correlación entre el AUC_{24} y la C_{min} .

Tal y como se ha observado en nuestro estudio, en el caso de pacientes con fracaso renal tratados con TCRR (especialmente si presentan función renal conservada), y en pacientes con ARC, la contribución del CL renal al

aclareamiento total de linezolid es más relevante de lo esperado, ya que implica un riesgo de infradosificación con la dosis recogida en ficha técnica. En este escenario, hay que incidir en la importancia de la correcta y frecuente estimación de la función renal basada en la medida de la creatinina en orina y en sangre (y no solo en la creatinina sérica) para poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de infradosificación (pacientes con TRR que presentan función renal residual significativa y pacientes con ARC), tal y como se recomienda¹⁹.

La monitorización de niveles de linezolid para optimizar el tratamiento con este antibiótico ha sido recomendada por numerosos autores. En nuestro estudio, hemos obtenido una alta correlación entre el AUC_{24} y la C_{\min} (coeficiente de correlación de Pearson 0.94), que justificaría la utilización de C_{\min} para la monitorización. En este sentido, se recomienda que los niveles estén entre 2 y 7 mg/L. En el caso de que linezolid se administre en forma de perfusión continua, se podría monitorizar la concentración en el estado estacionario C_{ss} .

REFERENCIAS

1. Wroblewska MM, Rudnicka J, Marchel H, et al. Multidrug-resistant bacteria isolated from patients hospitalised in Intensive Care Units. *Int J Antimicro Ag* 2006;27:285-9.
2. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, et al. Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:466-72.
3. Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Intensive care unit acquired infection and organ failure. *Intensive Care Med* 2008;34:856-64.
4. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:227-31.

5. Park DR. Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:932-52; discussion 52-5.
6. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004;38:284-8.
7. Yu VL, Singh N. Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:735-8.
8. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 2001;61:525-51.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55.
10. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-68.
11. MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 2:ii17-25.
12. Michael Zoller BM, Hornuss C, Neugebauer C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2014;18:R148.
13. Laura Morata, Cuesta M, Rojas JF, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1913-7.

14. Minichmayr IK, Schaeftlein A, Kuti JL, et al. 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* 2016.
15. Ober MC, Lichtenstern C, et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *European J Clin Pharmacol* 2010;66:291-8.
16. 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. *Critical care med* 2004;32:2437-42.
17. Roger C, Muller L, Wallis SC, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:464-70.
18. Bilbao-Meseguer I, Rodriguez-Gascon A, Barrasa H, et al. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2018.
19. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR). *Crit Care* 2019;23:104.

V) CONCLUSIONES

Conclusiones

1. Se ha confirmado la alta variabilidad interindividual en la farmacocinética de linezolid en pacientes críticos.
2. En pacientes con fracaso renal tratados con TCRR, la presencia de función renal residual, definida como un $CLCr >10$ mL/min, condiciona un aclaramiento total de linezolid significativamente más alto que en pacientes anúricos.
3. En pacientes anúricos, la dosis recomendada en la ficha técnica (600 mg cada 12 horas en perfusión de 30 minutos) proporciona una probabilidad moderadamente alta de éxito si la infección es debida a microorganismos con $CMI \leq 2$ mg/L. Aunque dosis mayores (600 mg cada 8 h o 900 mg cada 12 h) incrementan la probabilidad de alcanza el objetivo farmacodinámico, pueden comprometer la seguridad de los pacientes.
4. En pacientes con función renal residual, la dosis estándar puede ser insuficiente. Una dosis de 900 mg cada 8 horas incrementa notablemente la probabilidad de éxito sin comprometer la seguridad.
5. En pacientes críticos que no requieren TCRR, aunque existe una buena correlación entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de linezolid, la función renal no resulta útil para ajustar la dosis.
6. En estos pacientes, la presencia de ARC implica un aumento significativo en el aclaramiento de linezolid, lo que da lugar a un alto riesgo de infradosificación.
7. La perfusión continua de linezolid a una dosis de 50 mg/h ha resultado una estrategia útil para incrementar el tiempo durante el cual las concentraciones están por encima de la CMI, especialmente en pacientes con ARC.
8. Si el paciente presenta ARC, se debería considerar administrar linezolid en perfusión continua a una dosis de 75 mg/h para asegurar alcanzar el objetivo farmacodinámico, al menos durante los primeros días de tratamiento.

Conclusiones

9. La monitorización diaria del aclaramiento de creatinina basado en la medida de creatinina en orina para detectar la presencia de ARC permitiría ajustar la posología y evitar el riesgo de infradosificación.
10. La monitorización de niveles en sangre podría ser una estrategia útil para optimizar la dosificación de linezolid, especialmente en pacientes con riesgo de infradosificación y/o toxicidad.

VI) BIBLIOGRAFÍA

Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, et al. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Ag* 2008;31:122-9.

Altred E, Sánchez-Izquierdo JA, Sánchez M. El síndrome compartimental y el síndrome de aplastamiento. In: Abizanda Campos R, ed. *Medicina Crítica Práctica Miscelánea de situaciones de emergencia*. Edika Med ed1999:65-77.

Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, et al. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3484-9.

Antonelli M, Fumagalli R, Cruz DN, et al. PMX endotoxin removal in the clinical practice: results from the EUPHAS trial. *Contrib Nephrol* 2010;167:83-90.

Arzuaga A, Maynar J, Rodríguez-Gascon A, et al. Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration. *J Clin Pharmacol* 2005;45:168-76.

Asin E, Isla A, Canut A, Rodríguez-Gascon A, et al. Comparison of antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria. *Int J Antimicrob Ag* 2012;40:313-22.

Asin E, Rodríguez-Gascon A, Isla A, et al. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2015;21:319-29.

Asuphon O, Montakantikul P, Houngsaitong J, et al. Optimizing intravenous fosfomicin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Infect Dis* 2016;50:23-9.

Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, et al. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicro Ag* 2012;39.

Baptista JP, Udy AA, Sousa E, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 2011;15:R139.

Barrasa H, Soraluca A, Isla A, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on continuous renal replacement therapy: Influence of residual renal function on PK/PD target attainment. *Journal of critical care* 2019;50:69-76.

Barton IK, Streather CP, Hilton PJ, et al. Successful treatment of severe lactic acidosis by haemofiltration using a bicarbonate-based replacement fluid. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:368-70.

Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:379-82.

Bellomo R, Kearly Y, Parkin G, et al. Treatment of life-threatening lithium toxicity with continuous arterio-venous hemodiafiltration. *Critical care med* 1991;19:836-7.

Bilbao-Meseguer I, Rodriguez-Gascon A, Barrasa H, et al. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2018.

Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003;36:159-68.

Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient--concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced drug delivery reviews* 2014;77:3-11.

Boselli E, Breilh D, Rimmele T, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Critical care med* 2005;33:1529-33.

Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin* 2006;22:255-71, vi.

Boyd CR, Tolson MA, Copes WS. Evaluating trauma care: the TRISS method. Trauma Score and the Injury Severity Score. *The Journal of trauma* 1987;27:370-8.

Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of antiinfectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:982-92; quiz 93-5.

Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al. Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Critical care med* 1996;24:192-8.

Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, et al. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2455-63.

CLSI. Performance for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2016.

Canut A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en Microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. Guías SEIMC 2013.

Carcelero E, Soy D, Guerrero L, et al. Linezolid pharmacokinetics in patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1430-5.

Carlier M, Carrette S, Roberts JA, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care* 2013;17:R84.

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 Antimicro Ag* 2013;41:586-9.

Claus B, Hoste E, Colpaert K, et al. Augmented renal clearance is a common finding with worse clinical outcome in critically ill patients receiving antimicrobial therapy. *Journal of critical care* 2013;28:695-700.

Cojutti PG, Barbarino C, De Monte A, et al. Higher than standard meropenem and linezolid dosages needed for appropriate treatment of an intracerebral hemorrhage patient with augmented renal clearance. *European J Clin Pharmacol* 2018;74:1091-2.

Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:978-86.

Colin P, Eleveld DJ, Jonckheere S, et al. What about confidence intervals? A word of caution when interpreting PTA simulations. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2502-8.

Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:479-501.

Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10; quiz 1-2.

Cunha BA. Antimicrobial therapy of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Med Clin North Am* 2006;90:1165-82.

Cunha BA. Vancomycin revisited: a reappraisal of clinical use. *Crit Care Clin* 2008;24:393-420, x-xi.

Czock D, Markert C, Hartman B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:475-87.

Daga D, Herrera M, Soler A. Fundamentos y variantes de las técnicas continuas de reemplazo renal. Fallo renal agudo y técnicas de depuración extracorpórea. *EDIKA MED* ed2001:77-86.

Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Intensive care unit acquired infection and organ failure. *Intensive Care Med* 2008;34:856-64.

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;41:103-10.

De Waele JJ, Dumoulin A, Janssen A, et al. Epidemiology of augmented renal clearance in mixed ICU patients. *Minerva Anesthesiol* 2015;81:1079-85.

Domoto DT, Brown WW, Bruggensmith P. Removal of toxic levels of N-acetylprocainamide with continuous arteriovenous hemofiltration or continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Ann Intern Med* 1987;106:550-2.

Donald C, Vinh ER. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* 2009;59:559-7

Dong H, Wang X, Dong Y, et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill intensive care unit patients. *Int J Antimicro Ag* 2011;38:296-300.

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;22:35-40.

Dresser LD, Rybak MJ. The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. *Pharmacotherapy* 1998;18:456-62.

Drusano GL, Preston SL, Fowler C, et al. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 2004;189:1590-7.

Drusano GL, Preston SL, Hardalo C, et al. Use of preclinical data for selection of a phase II/III dose for evernimicin and identification of a preclinical MIC breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:13-22.

Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*.2004;2:289-300.

Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *The J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 4:iv7-iv15.

European Medicines Agency Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009;(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf).

Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:272-82.

Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Does haemodialysis significantly affect serum linezolid concentrations in critically ill patients with renal failure? A pilot investigation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1402-6.

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. *Critical care med* 2004;32:2437-42.

Fonseca F, Urturi JA, Maynar J. Monitorización de equipos de TCRR. Fallo renal agudo y técnicas de depuración extracorpórea. *EDIKA MED* ed2001:103-7.

Forrest A, Nix DE, Ballow CH, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073-81.

French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 2:ii45-53.

Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. *Am J Surg* 1996;172:20s-5s.

Fuster-Lluch O, Geronimo-Pardo M, Peyro-Garcia R, et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2008;36.

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;51:229-36.

Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, et al. Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:466-72.

Gáinza FJ. Guías SEN Actuación en el Fracaso Renal Agudo. *Nefrología* 2007;27:1-274.

Geronemus R, Schneider N. Continuous arteriovenous hemodialysis: a new modality for treatment of acute renal failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1984;30:610-3.

Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2723-6.

Golper TA, Marx MA. Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney international Supplement* 1998;66:S165-8.

Golper TA, Wedel SK, Kaplan AA, et al. Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration: theory and clinical observations. *Int J Artif Organs* 1985;8:307-12.

González L, Barrasa H, Usón E. Utilidad de la determinación del GFR para el destete de los tratamientos de depuración extracorpórea de la sangre. *Med Intensiva* 2018;42:1-253.

Grootaert V, Willems L, Debaveye Y, et al. Augmented renal clearance in the critically ill: how to assess kidney function. *Ann Pharmacother* 2012;46:952-9.

Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Agencia Europea del Medicamento (EMA) 2010;CPMP/EWP/558/95.

Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie

et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR). *Crit Care* 2019;23:104.

Guirao X, Arias J, Badia JM, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. *Rev Esp Quimioter* 2009;22:151-72.

Herrera ME, Seller G, Maynar J, et al. Epidemiology of acute kidney failure in Spanish ICU. Multicenter prospective study FRAMI. *Med Intensiva* 2006;30:260-7.

Hladik M, Tymonova J, Zaoral T, et al. Treatment by continuous renal replacement therapy in patients with burn injuries. *Acta Chir Plast* 2001;43:21-5.

Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, et al. Augmented renal clearance, low beta-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicro Ag* 2015;45:385-92.

Isla A, Canut A, Arribas J, et al. Meropenem dosing requirements against Enterobacteriaceae in critically ill patients: influence of renal function, geographical area and presence of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:511-9.

Isla A, Rodriguez-Gascon A, Troconiz IF, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:173-80.

Jacqueline C, Batard E, Perez L, et al. In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3706-11.

Kaplan A. Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) in the Intensive Care Unit. *Journal of Intensive Care Med* 1998;13:85-105.

Kirschbaum B, Galishoff M, Reines HD. Lactic acidosis treated with continuous hemodiafiltration and regional citrate anticoagulation. *Critical care med* 1992;20:349-53.

Kohn OF, Kaplan AA. High bicarbonate solutions in the treatment of lactic acidosis with continuous renal replacement therapy (CVVH and CVVHD). *J Am Soc Nephrol* 1995;6:95.

Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 2003;63:2157-68.

Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30:388-94.

Kraft M, Pasko D, DePestel D, et al. Linezolid Clearance During Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Case Report. *Pharmacotherapy* 2003;23:1071-5.

Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 1977;55:1121-2.

Kroh UF. Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. *New Horiz* 1995;3:748-59.

Kronfol NO, Lau AH, Barakat MM. Aminoglycoside binding to polyacrylonitrile hemofilter membranes during continuous hemofiltration. *ASAIO Trans* 1987;33:300-3.

Kulkarni K, Del Priore LV. Linezolid induced toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1664-5.

Liano F, Junco E, Pascual J, et al. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney international Supplement* 1998;66:S16-24.

Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55.

Loirat P, Rohan J, Baillet A, et al. Increased glomerular filtration rate in patients with major burns and its effect on the pharmacokinetics of tobramycin. *N Engl J Med* 1978;299:915-9.

Lund JE, Brown PK. Hypersegmented megakaryocytes and megakaryocytes with multiple separate nuclei in dogs treated with PNU-100592, an oxazolidinone antibiotic. *Toxicol Pathol* 1997;25:339-43.

MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004;38:284-8.

MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 2:ii17-25.

Matsubara S, Okabe K, Ouchi K, et al. Continuous removal of middle molecules by hemofiltration in patients with acute liver failure. *Critical care med* 1990;18:1331-8.

Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicro Ag* 2010;36:179-81.

Maure B, Martinez-Vazquez C, Argibay A, et al. Linezolid in postneurosurgical infections. *Infection* 2008;36:82-3.

Mauro LS, Peloquin CA, Schmude K, et al. Clearance of linezolid via continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* 2006;47:e83-6.

May CC, Arora S, Parli SE, et al. Augmented Renal Clearance in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2015;23:374-9.

Maynar J, Honore PM, Sanchez-Izquierdo JA, et al. Handling continuous renal replacement therapy-related adverse effects in intensive care unit patients: the dialytrauma concept. *Blood Purif* 2012;34:177-85.

Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA. Dosificación de fármacos durante los tratamientos de depuración extracorpórea de la sangre. *NefroPlus* 2010;3:20-6.

McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicro Ag* 2008;31:345-51.

Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:548-53.

Meyer B, Kornek GV, Nikfardjam M, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2005.

Meyer MM. Renal replacement therapies. *Crit Care Clin* 2000;16:29-58, v.

Minichmayr IK, Schaefflein A, Kuti JL, et al. 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 2016.

Minkute R, Briedis V, Steponaviciute R, et al. Augmented renal clearance, an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin. J Clin Pharm Ther 2013;38:462-7.

Morata L, Cuesta M, Rojas JF, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:1913-7.

Mouton JW, Brown DF, P. Apfalter P, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. Clin Microbiol Infect 2012:E37-E45.

Mouton JW, Dudley M, Cars O et al. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. J Antimicrob Chemother, 2005. 55(5): p. 601-7.

Mpe MT, Klug EQ, Silwa KS, et al. Heart Failure Society of South Africa (HeFSSA) perspective on the European Society of Cardiology (ESC) 2012 chronic heart failure guideline. S Afr Med J 2013;103:660-7.

Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. Ann Pharmacother 2007;41:296-308.

Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, van der Spoel JI, et al. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: a prospective cohort analysis. Intensive Care Med 1999;25:814-21.

Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:864-70.

Park DR. Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005;50:932-52; discussion 52-5.

Pea F, Furlanut M, Cojutti P, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4605-10.

Pea F, Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:833-68.

Pea F, Scudeller L, Lugano M, et al. Hyperlactacidemia potentially due to linezolid overexposure in a liver transplant recipient. *Clin Infect Dis* 2006;42:434-5.

Pea F, Viale P, Cojutti P, et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2034-42.

Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1009-34.

Pea F, Viale P, Lugano M, et al. Linezolid disposition after standard dosages in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: a report of 2 cases. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1097-102.

Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006;42:1764-71.

Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 2001;61:525-51.

Petrosillo N, Drapeau CM, Agrafiotis M, et al. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:509-24.

Rayner C, Alison K, Meagher A, Mary C, Birmingham M, et al. me Clinical Pharmacodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1411-23.

Richards GA, Brink AJ. Therapeutic drug monitoring: linezolid too? *Crit Care* 2014;18:525.

Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:227-31.

Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, et al. Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Critical care med* 2008;36:2433-40.

Roger C, Muller L, Wallis SC, et al. Population pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients on renal replacement therapy: comparison of equal doses in continuous venovenous haemofiltration and continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:464-70.

Ronco C, Bellomo R. Continuous High Flux Dialysis: An Efficient Renal Replacement. In: Vincent J-L, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*: Springer Berlin Heidelberg; 1996:690-6.

Ronco C, Bellomo R. Continuous renal replacement therapies: the need for a standard nomenclature. *Contrib Nephrol* 1995;116:28-33.

Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12.

Ruiz S, Minville V, Asehnoune K, et al. Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. *Ann Intensive Care* 2015;5:49.

Sanchez-Izquierdo JA, Alted E, Lozano MJ, et al. Influence of continuous hemofiltration on the hemodynamics of trauma patients. *Surgery* 1997;122:902-8.

Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *E Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:595-600.

Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Ag* 2008;32:294-301.

Scaglione F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) considerations in the management of Gram-positive bacteraemia. *Int J Antimicrob Ag* 2010;36 Suppl 2:S33-9.

Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, et al. Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 1995;21:612-20.

Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:645-51.

Schou H, Knudsen F. Continuous arteriovenous hemofiltration--a new treatment in hypercalcemic crisis. *Blood Purif* 1988;6:227-9.

Shigemoto T, Rinka H, Matsuo Y, et al. Blood purification for crush syndrome. *Ren Fail* 1997;19:711-9.

Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for Staphylococcus aureus bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *The J Antimicrob Chemother* 2005;56:923-9.

Silvester W. Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney international Supplement* 1998;66:S138-41.

Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1129-40.

Steinke T, Moritz S, Beck S, et al. Estimation of creatinine clearance using plasma creatinine or cystatin C: a secondary analysis of two pharmacokinetic studies in surgical ICU patients. *BMC anesthesiology* 2015;15:62.

Sunder-Plassmann G, Hörl WH. A critical appraisal for definition of hyperfiltration. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;43:396.

Swoboda S, Ober MC, Lichtenstern C, et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *European J Clin Pharmacol* 2010;66:291-8.

Taubert M, Zander J, Frechen S, et al. Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2304-10.

Teschan K, Scribner, Maher, J. DISCUSSION. *ASAIO Trans* 1965;11:29.

Tetta C, Cavailon JM, Schulze M, et al. Removal of cytokines and activated complement components in an experimental model of continuous plasma filtration coupled with sorbent adsorption. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1458-64.

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zones diameters V

Topper C, Steinbach CL, Dorn C, et al. Variable Linezolid Exposure in Intensive Care Unit Patients-Possible Role of Drug-Drug Interactions. *Ther Drug Monit* 2016;38:573-8.

Tremblay R, Ethier J, Querin S, et al. Veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with acute renal failure. *Burns* 2000;26:638-43.

US Food and Drug Administration Guidance for industry: bioanalytical method validation. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research 2001;(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070107.pdf>).

Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007;33:1563-70.

Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:538-43.

Udy A, Baptista JP, Lim NL, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*. *Critical care med* 2014;42:520-7.

Udy A, Boots R, Senthuran S, et al. Augmented creatinine clearance in traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2010;111.

Udy A, Morton FJ, Nguyen-Pham S, et al. A comparison of CKD-EPI estimated glomerular filtration rate and measured creatinine clearance in recently admitted critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *BMC Nephrol* 2013;14:250.

Udy AA, Putt MT, Shanmugathasan S, et al. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit: an illustrative case series. *Int J Antimicro Ag* 2010;35.

Udy A, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:1-16.

Udy A, Roberts JA, Shorr AF, et al. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Crit Care* 2013;17:R35.

Udy A, Stuart J, Lassig-Smith M et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care* 2014.

Udy A, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012;142:30-9.

Ulldemolins M, Soy D, Llauro-Serra M, et al. Meropenem population pharmacokinetics in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy: influence of residual diuresis on dose requirements. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5520-8.

Van Bommel EF, Ponsen HH. Intermittent versus continuous treatment for acute renal failure: where do we stand? *Am J Kidney Dis* 1997;30:S72-9.

Viaggi B, Paolo AD, Danesi R, et al. Linezolid in the central nervous system: comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics. *Scand J Infect Dis* 2011;43:721-7.

Viale P, Pagani L, Cristini F, et al. Linezolid for the treatment of central nervous system infections in neurosurgical patients. *Scand J Infect Dis* 2002;34:456-9.

Villa G, Cassetta MI, Tofani L, et al. Linezolid extracorporeal removal during haemodialysis with high cut-off membrane in critically ill patients. *Int J Antimicro Ag* 2015;46:465-8.

Villa G, Di Maggio P, De Gaudio AR, et al. Effects of continuous renal replacement therapy on linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamics: a systematic review. *Crit Care* 2016;20:374.

Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2260-6.

Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis* 2002;34:1651-2.

Wroblewska MM, Rudnicka J, Marchel H, et al. Multidrug-resistant bacteria isolated from patients hospitalised in Intensive Care Units. *Int J Antimicro Ag* 2006;27:285-9.

Wu X, Tang Y, Zhang X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in plasma/cerebrospinal fluid in patients with cerebral hemorrhage after lateral ventricular drainage by Monte Carlo simulation. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1679-84.

Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-9.

Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.

Bibliografia

Yu VL, Singh N. Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:735-8.

Zhu LL, Zhou Q. Optimal infusion rate in antimicrobial therapy explosion of evidence in the last five years. *Infection and drug resistance* 2018;11:1105-17.

Zoller M, Hornuss C, Neugebauer C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2014;18:R148.

