

UNIVERSIDAD DE LEÓN

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS



***INFLUENCIA DE LAS TÉCNICAS CONTINUAS
DE
SUSTITUCIÓN RENAL EN LA
FARMACOCINÉTICA Y
DOSIFICACIÓN DE LINEZOLID EN
PACIENTES CRÍTICOS.***

María Isabel González Pérez

León, 2009

UNIVERSIDAD DE LEÓN

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS



***INFLUENCIA DE LAS TÉCNICAS CONTINUAS DE
SUSTITUCIÓN RENAL EN LA FARMACOCINÉTICA Y
DOSIFICACIÓN DE LINEZOLID EN PACIENTES CRÍTICOS.***

*Memoria que presenta la licenciada María Isabel González Pérez
para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de León.*

León, 2009

Agradecimientos:

En primer lugar deseo manifestar mi reconocimiento al Doctor D. Javier Maynar Moliner que fue la persona que me ayudó en la selección del tema de este estudio de investigación.

Mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. D. Julio G. Prieto Fernández por su constante ayuda y paciencia, sin cuya docencia habría sido imposible la realización de este trabajo; así como al Dr. D. Demetrio Carriedo Ule por sus consejos.

Quiero también expresar mi agradecimiento a los pacientes y sus familiares que se prestaron sin reservas para formar parte del grupo de estudio.

Agradezco al laboratorio Pfizer su colaboración en este trabajo.

Y, finalmente deseo expresar mi reconocimiento a todas las personas que de una manera u otra han participado en el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

UNIVERSIDAD DE LEÓN.

**INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS
(Art. 11.3 del R.D. 56/2005)**

El Dr. D. Julio G. Prieto Fernández y el Dr. D. Demetrio Carriedo Ule como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Influencia de las técnicas continuas de sustitución renal en la farmacocinética y dosificación de linezolid en pacientes críticos” realizada por Dña. María Isabel González Pérez en el Departamento de Fisiología, informan favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo en León, a _____ de _____ de 2009.

Fdo. Dr. D. Julio G. Prieto Fernández

Fdo. Dr. D. Demetrio Carriedo Ule

UNIVERSIDAD DE LEÓN.

ADMISIÓN A TRÁMITE DEL DEPARTAMENTO.

**(Art. 11.3 del R.D. 56/2005 y norma 7ª de las
complementarias de la ULE)**

El Departamento de Ciencias Biomédicas en su reunión celebrada el día _____ de _____ de 2009 ha acordado dar su conformidad a la admisión a trámite de lectura de la Tesis Doctoral titulada “Influencia de las técnicas continuas de sustitución renal en la farmacocinética y dosificación de linezolid en pacientes críticos“, dirigida por el Dr. D. Julio G. Prieto Fernández y el Dr. D. Demetrio Carriedo Ule y presentada por Dña. María Isabel González Pérez ante este Departamento.

Lo que firmo en León a _____ de _____ de 2009.

El Secretario

VªB

El Director del Departamento

Fdo.: _____

Fdo.: _____

*“Si buscas resultados distintos,
no hagas siempre lo mismo”.*

Albert Einstein.

LISTA DE ABREVIATURAS:

- **AA:** aminoácidos.
- **aPTT:** tiempo de tromboplastina parcial activado.
- **APACHE:** acute physiologic and chronic health evaluation.
- **AUC:** area under curve (área bajo la curva).
- **BAC-1^a:** bacteriemia primaria.
- **BAC-CVC:** bacteriemia asociada a catéter venoso central.
- **C:** concentración inicial.
- **Ca:** concentración en sangre arterial.
- **CGP:** cocos grampositivos.
- **CL:** aclaramiento.
- **CLtot:** aclaramiento total
- **CLHVDF:** aclaramiento por hemodiafiltración venovenosa continua.
- **Cmax:** concentración máxima.
- **CMI:** concentración mínima inhibitoria.
- **Cmin:** concentración mínima.
- **Cpss:** concentración plasmática en equilibrio estable.
- **CVVH:** continuous veno-venous hemofiltration (hemofiltración veno-venosa continua).
- **CVVHD:** continuous veno-venous hemodiafiltration (hemofiltración veno-venosa continua).
- **Cuf:** concentración en ultrafiltrado.
- **D:** dosis.
- **Da:** dalton.
- **DI:** intervalo entre dosis.
- **Dsupl:** dosis suplementaria.

- **ENVIN: estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial.**
- **ES: estándar externo.**
- **FDA: Food and Drug Administration.**
- **FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.**
- **FRA: fracaso renal agudo.**
- **FrHF: fracción de droga eliminada por hemofiltración.**
- **Fu: fracción de droga no unida a proteínas.**
- **GCS: Glasgow Coma Scale (escala de coma Glasgow).**
- **H₂O: agua.**
- **HPLC: high performance liquid chromatography (cromatografía líquida de alta eficiencia).**
- **IS: estándar interno.**
- **ITU: infección del tracto urinario.**
- **iv. Intravenoso.**
- **Kel: constante de eliminación.**
- **mcg: microgramos.**
- **MIC: minimum inhibitor concentration (concentración inhibitoria mínima).**
- **mRNA: RNA mensajero.**
- **NAV: neumonía asociada a ventilación.**
- **O₂: oxígeno.**
- **PAN: poliacrilonitrilo.**
- **Peep: presión positiva de fin de espiración.**
- **QB: flujo de sangre**
- **QD: flujo de diálisis.**
- **QUFR: flujo de ultrafiltrado.**
- **Re: cantidad de droga eliminada por hemofiltro.**

- **SAMR: estafilococo aureus meticilín resistente.**
- **SAMS: estafilococo aureus meticilín sensible.**
- **Sc: sieving coefficient (coeficiente de cribado).**
- **SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.**
- **T: intervalo entre dosis.**
- **T_{1/2}: tiempo de vida media.**
- **TCRR: técnicas continuas de reemplazo renal.**
- **T_{max}: tiempo al que se alcanza la concentración máxima.**
- **T_{min}: tiempo al que se alcanza la concentración mínima.**
- **tRNA: RNA de transferencia.**
- **TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.**
- **UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.**
- **UFR: flujo de ultrafiltración.**
- **UV: ultravioleta.**
- **VD: volumen de distribución.**
- **V_{dss}: volumen de distribución en estado estable.**

INDICE:	Página
1.- Introducción.....	5
1.1.- Linezolid.....	8
1.2.- Técnicas continuas de sustitución renal.....	18
1.3.- Cambios farmacocinéticos en la enfermedad crítica.....	34
1.4.- Farmacocinética clínica durante las TCSR.....	40
1.5.- Infecciones por bacterias Gram positivas.....	45
2.- Objetivos.....	56
3.- Material y métodos.....	58
3.1.- Diseño del estudio.....	59
3.2.- Pacientes.....	59
Criterios de inclusión.....	59
Criterios de exclusión.....	59
3.3.- Administración de linezolid.....	60
3.4.- Procedimientos.....	60
Toma de muestras.....	60
3.5.- Tratamiento con técnicas continuas de sustitución renal.....	61
3.6.- Método de cuantificación de linezolid.....	62
3.7.- Análisis farmacocinético:.....	75
3.8.- Análisis estadístico.....	77
4.- Resultados.....	78
4.1.- Características demográficas de los pacientes.....	79
4.2.- Análisis compartimental.....	91
5.- Discusión.....	95
6.- Conclusiones.....	107
7.- Bibliografía.....	109
Anexo I.....	126
Anexo II.....	127
Anexo III.....	128
Anexo IV.....	129

INDICE DE TABLAS:

Tabla:	Pág.
1. Microorganismos susceptibles a linezolid.....	6
2. Actividad <i>in Vitro</i> de linezolid frente a distintos patógenos.....	10
3. Composición típica de los líquidos con bicarbonato de Hospal...	28
4. Microorganismos aislados en infecciones intra-UCI.....	53
5. Infecciones adquiridas intra-UCI.....	54
6. Microorganismos grampositivos aislados en las diferentes infecciones.....	55
7. Microorganismos grampositivos aislados en infecciones comunitarias y nosocomiales intra-UCI.....	56
8. Diluciones preparadas de linezolid en líquido de ultrafiltrado.....	65
9. Muestras de linezolid en suero salino.....	66
10. Concentración patrón de linezolid en plasma.....	67
11. Valores obtenidos para construir la recta patrón de linezolid en líquido de ultrafiltración.....	72
12. Valores obtenidos para construir la recta patrón de linezolid en plasma.....	74
13. Principales parámetros farmacocinéticos.....	76
14. Características de los pacientes y de la terapia de sustitución renal.....	80
15. Diagnóstico y pronóstico de los pacientes.....	81
16. Concentraciones plasmáticas individuales de linezolid.....	82
17. Concentraciones en ultrafiltrado individuales de linezolid.....	83
18. Concentraciones medias durante el período de administración en plasma y ultrafiltrado.....	84
19. Parámetros farmacocinéticos en plasma.....	85

Tabla:	Pág.
20. Valores medios para todos los pacientes en plasma.....	86
21. Valores medios para todos los pacientes en ultrafiltrado.....	86
22. Parámetros farmacocinéticos en ultrafiltrado.....	87
23. Resultados de %t>MIC y AUC/MIC.....	92
24. Valores de Cpss y Dsupl.....	93
25. Farmacocinética en voluntarios sanos.....	96
26. Farmacocinética de linezolid i.v. en pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis intermitente.....	97
27. Parámetros farmacocinéticos medios de linezolid en pacientes con fracaso renal y tratamiento con TCRR.....	98

INDICE DE FIGURAS:

Figura	Pág.
1. Estructura de linezolid.....	9
2. Mecanismos de acción y resistencias de linezolid.....	12
3. Ruta metabólica de linezolid en humanos.....	17
4. Estructura básica del filtro fabricado por Hospal.....	22
5. Máquina para TCRR usada por la UCI del Hospital de León.....	26
6. Catéter de doble luz utilizado en TCRR de Hospal.....	31
7. Sistema cromatográfico utilizado.....	68
8. Representación de un cromatograma.....	70
9. Regresión lineal. Recta patrón de linezolid en líquido de ultrafiltración.....	71
10.Regresión lineal. Recta patrón de linezolid en plasma.....	73
11.Esquema de modelo farmacocinético.....	77
12.Curvas concentración –tiempo para los valores medios en plasma.....	89
13.Curvas concentración-tiempo para los valores medios en ultrafiltrado.....	90
14.Regresión lineal. Correlación entre concentración de linezolid en plasma y ultrafiltrado.....	94

1. INTRODUCCIÓN.

El linezolid es la primera y por ahora única molécula de la nueva clase de antibióticos, las oxazolidinonas, que ha proporcionado cobertura frente a patógenos gram positivos, incluidas bacterias multirresistentes. Esto es de gran utilidad debido al aumento importante que se ha producido en las últimas décadas de este tipo de bacterias.

Los organismos que son susceptibles al linezolid son los que se muestran en la tabla 1.

<p><i>Staphylococcus:</i></p> <p><i>S.aureus</i></p> <p><i>S.epidermidis</i></p> <p><i>S.haemolyticus</i></p> <p><i>Streptococcus:</i></p> <p><i>S.pneumoniae</i></p> <p><i>S.viridans</i></p> <p><i>S.pyogenes</i></p> <p><i>S. grupo B</i></p> <p><i>Otros S.β-haemolyticcus</i></p> <p><i>Enterococcus:</i></p> <p><i>E.faecalis</i></p> <p><i>E.faecium</i></p>

Tabla 1.- Microorganismos susceptibles a linezolid. Modificado de French 2001.

En los últimos estudios epidemiológicos relacionados con infecciones en pacientes hospitalizados se han constatado dos hechos: el incremento del porcentaje de infecciones por cocos gram positivos y el desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos empleados (Olaechea Astigarraga y cols., 2007).

Esto es más importante en los pacientes críticos, por lo que en estos casos la elección del tratamiento antibiótico y su ajuste a cada situación debe basarse en el conocimiento profundo de la sustancia administrada y en las peculiaridades farmacocinéticas que afectan a los pacientes críticos.

Las técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) son una modalidad de sustitución de la función renal mediante un circuito extracorpóreo. De uso frecuente para eliminar exceso de líquido, electrolitos y otros productos nitrogenados en pacientes críticos con fracaso renal.

El método supone la ultrafiltración de la sangre del paciente a través de un filtro que tiene alta permeabilidad al agua y solutos. La eliminación de fármacos por hemofiltración depende principalmente del ratio de ultrafiltración, de la unión de la droga a proteínas y del “coeficiente de cribado” de la membrana o “*sieving coefficient*”.

Debido a que los pacientes bajo hemofiltración continua tienen alterada la función renal, a menudo hay que reducir la dosis de fármacos para evitar reacciones adversas. Por otro lado, si la sustancia se elimina por hemofiltración de forma significativa se pueden necesitar dosis suplementarias para conseguir efecto terapéutico.

Por ello el conocimiento del impacto de las TCRR en la eliminación de la droga y el perfil farmacocinético de la droga es esencial para el adecuado manejo clínico.

En el caso del linezolid diversos autores han señalado que se depura por hemofiltración (Fiaccadori y cols., 2004, Pea y cols., 2004, Meyer y cols., 2005).

El número de pacientes analizados en los estudios es escaso y los flujos de ultrafiltrado son bajos en general, en torno a 25 ml/Kg/h. Por ello la información sobre el aclaramiento de linezolid durante la hemofiltración es limitada.

Teniendo en cuenta el perfil de este antibiótico (baja unión a proteínas, aclaramiento no renal alto) y considerando que la farmacocinética en el paciente crítico está alterada debido a los volúmenes de distribución diferentes, estado hemodinámico, disfunción multiorgánica e interacciones con otras drogas; para conseguir un tratamiento efectivo se necesita conocer el perfil farmacocinético del linezolid en pacientes críticos bajo TCRR.

1.1.- LINEZOLID:

LINEZOLID: ((S)-N-[[3-[3-fluoruro-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]-acetamida, PNU-100766) (Moellering R.C., 2003) es la primera molécula de una nueva clase de agentes antimicrobianos, las oxazolidinonas, que ha sido aprobado para uso clínico.

Las oxazolidinonas constituyen una clase de antimicrobianos con un mecanismo de acción distinto a los conocidos previamente, que se ha introducido para hacer frente al creciente problema de la aparición de bacterias grampositivas multirresistentes a los antimicrobianos de los que se dispone en la actualidad (fundamentalmente *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium*).

El desarrollo de las oxazolidinonas se inició en 1987 por parte de los laboratorios El du Pont al sintetizar dos moléculas bicíclicas, el DuP-721 y el DuP-105, que fueron abandonadas por problemas de toxicidad en la farmacocinética experimental. Posteriormente, a principios de la década de los 90, los laboratorios Pharmacia-Upjohn sintetizaron dos derivados exentos de toxicidad, con una estructura tricíclica, denominados eperezolid (PNU-1005929) y linezolid (PNU-100766), de los cuales este último ha sido recientemente comercializado. Estan en fase de desarrollo futuras oxazolidinonas (Diekema y Jones, 2001).

Linezolid posee una estructura tricíclica (Figura1) (García de Lomas y cols., 2002).

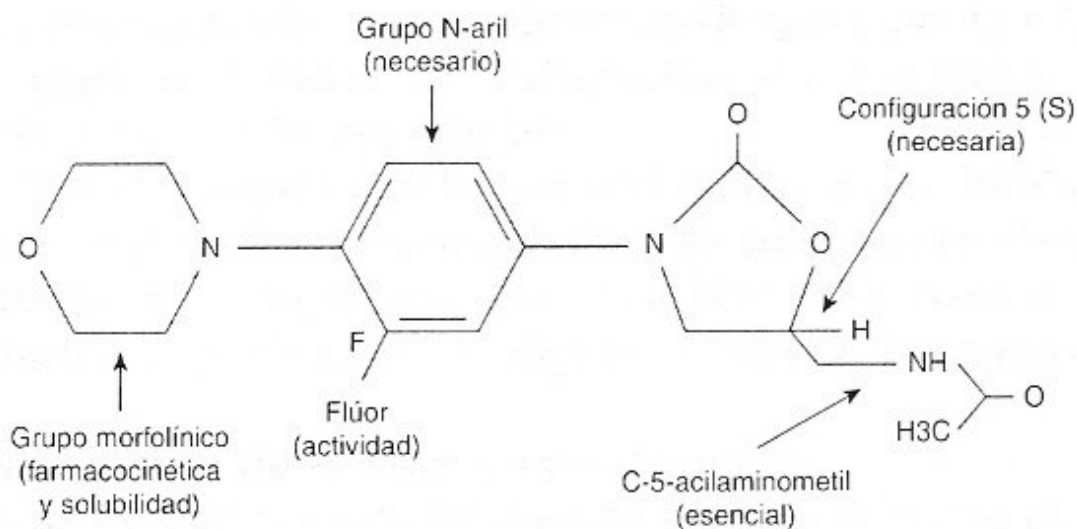


Figura 1. Estructura de linezolid.

En la tabla 2 se muestra la susceptibilidad de las bacterias más frecuentes en clínica al linezolid (Pigrau C, 2002).

Linezolid es activo frente a cepas de estafilococos coagulasa negativos, tanto sensibles como resistentes a la meticilina, la sensibilidad se mantiene en las cepas resistentes a teicoplanina. El punto de corte establecido por la US Food and Drug Administration (FDA) para estafilococos es de 4 mg/l o menos (Zyvox. Kalamazoo, MI: Pharmacia & Upjohn; 2000).

ESPECTRO DE ACTIVIDAD.

	CMI 90(mg/l)
<i>S. aureus</i>	
Sensibles a meticilina	1-4
Resistentes a meticilina	1-4
Estafilococo coagulasa negativa	
Sensibles a meticilina	1-4
Resistentes a meticilina	1-2
<i>S.pneumoniae</i>	
Sensibles a penicilina	1
Resistentes a penicilina	1
Estreptococos betahemolíticos	2
<i>Enterococcus spp</i>	
Sensibles a vancomicina	1-4
Resistentes a vancomicina	1-4
<i>Moraxella catharralis</i>	4-8
<i>Haemophilus influenzae</i>	4-16
<i>Legionella pneumophila</i>	4-16
<i>Eikenella corrodens</i>	16
Enterobacterias. <i>P.aeruginosa</i>	>32
<i>Bacteroides fragilis</i>	2-4
<i>Clostridium difficile</i>	2
<i>Clostridium perfringens</i>	2
<i>Fusobacterium spp.</i>	1-8
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1

CMI90 = mg/ l de linezolid con la cual se inhibe el 90% de las cepas

Tabla 2. Actividad *in vitro* de linezolid frente a distintos patógenos.

Todos los estreptococos estudiados, incluidos *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* son inhibidos por linezolid a concentraciones inferiores a 4mg/l. La MIC90 para neumococo es de 1 mg/l y es independiente del patrón de resistencia del neumococo a betalactámicos y/o macrólidos. (Gemmell C.G., 2001).

Linezolid es activo frente a enterococos, tanto *E. faecalis* como *E. faecium*, con independencia del patrón de resistencia a la ampicilina y a los glucopeptidos, con una MIC90 entre 2-4 mg/l (Cercenado y cols., 2001).

Aunque se han estudiado menos cepas, linezolid también es activo frente a otros grampositivos, tales como *Corynebacterium* spp, *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus* sp., *Erysipelothrix* y *Nocardia* spp.

Linezolid es poco activo frente a gramnegativos. Las enterobacterias y *Pseudomona aeruginosa* son resistentes y la actividad frente a *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp y *Neisseria* es moderada.

No se dispone de muchos estudios sobre su actividad frente a *Chlamydia* spp. y *Mycoplasma pneumoniae* (Diekema y Jones, 2001), la actividad frente a estos patógenos parece escasa, lo cual limita su uso en el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad.

Linezolid es activo frente a algunos anaerobios, como *Clostridium difficile*, *C. Perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *fusobacterium nucleatum* y *Prevotella* spp.(Perry y Jarvis, 2001).

Linezolid es activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium complex* y micobacterias de crecimiento rápido, lo cual posibilita su utilización en pacientes con infecciones multirresistentes (Wallace y cols., 2001).

MECANISMO DE ACCION Y RESISTENCIAS:

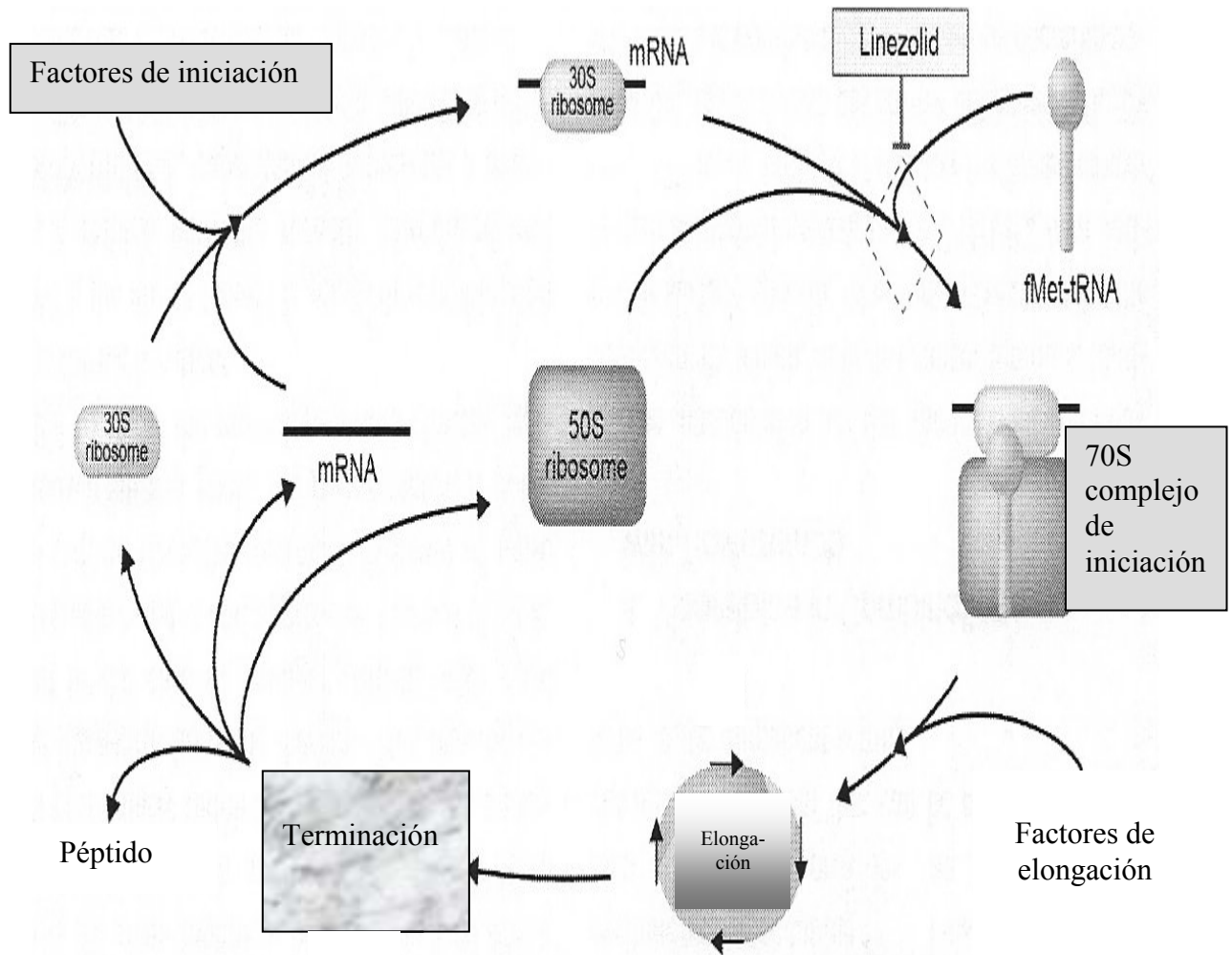


Figura 2. Mecanismos de acción y resistencias. Modificado de Zurenko y cols., 2001.

Oxazolidinonas inhiben la formación del complejo de iniciación. Hay dos vías que pueden ser usadas para iniciar la síntesis proteica bacterias. En la primera vía, la subunidad 30S interacciona con mRNA, en la segunda vía, la subunidad 50S interacciona primero con tRNA^{fMet}. Las dos vías resultan en la formación de un complejo de preiniciación comprendiendo el mRNA, la subunidad 30S y tRNA^{fMet}. *In vivo*, son

necesarios los factores de iniciación IF1, IF2 e IF3; ellos incrementan marcadamente la eficacia de la formación de cada una de estas vías y promueven la conversión del complejo de preiniciación al de postiniciación. Linezolid inhibe la formación del complejo de iniciación 30S y del 70S (Sawney y cols., 1998).

Es difícil inducir resistencia al linezolid *in vitro*. Es posible, sin embargo, producir mutantes de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis*. El punto específico mutante que causa resistencia en estas bacterias y otros organismos ha sido encontrado en localizaciones diferentes en el dominio V del RNA ribosomal 23S y de la subunidad 50S del ribosoma; estudios en cepas resistentes en clínica muestran mutaciones similares (Tsiodras y cols., 2001).

PERFIL FARMACOCINÉTICO EN VOLUNTARIOS SANOS:

La farmacocinética de linezolid ha sido ampliamente estudiada como parte del desarrollo clínico del agente. Existen menos datos de su farmacocinética en grupos de pacientes. Las formulaciones disponibles incluyen una forma intravenosa, comprimidos y suspensión oral.

- 1) **Absorción:** Linezolid es bien absorbido con una biodisponibilidad cercana al 100% en voluntarios sanos. Las concentraciones máximas (C_{max}) se alcanzan entre 1,5 a 2,2 horas y la C_{max} disminuye 15-20 % cuando se administra nutrición con alto contenido en grasas junto con linezolid, sin embargo el valor del área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$) es el mismo.
- 2) **Distribución:** El volumen de distribución en estado estable es de 30-50 L ó 0,5-0,6 L/Kg, lo que se aproxima al agua corporal total. La unión a proteínas es de 31% y no es concentración dependiente (Pawsey y cols., 1996).

- 3) **Metabolismo:** Linezolid tiene un metabolismo relativamente complejo que produce dos metabolitos mayores y numerosos menores. Los metabolitos han sido caracterizados, en voluntarios sanos usando HPLC y resonancia nuclear magnética espectroscópica (Slatter y cols 2001). Los 2 metabolitos primarios se producen por oxidación del anillo morfolínico, resultando el ácido aminoetoxiacético (PNU-142300) y el hidroxyetilglicina (PNU-142586). El PNU-142586, el metabolito humano predominante se forma por un proceso no enzimático y podría ocurrir en todo el organismo (Figura 2). La formación de PNU-142586 es el paso limitante en el aclaramiento de linezolid.
- 4) **Eliminación:** La orina es la principal vía de eliminación de linezolid. Los metabolitos formados también se excretan por la orina. En equilibrio estable, el 30% de la dosis aparece en orina como linezolid, un 40% como PNU-142586 y un 10% como PNU-142300. No se encuentra linezolid en heces, pero el 6% de la dosis se encuentra en heces como PNU-142586 y el 3% como PNU-142300. El aclaramiento no renal es aproximadamente el 65% del aclaramiento total y la vida media está en el rango de 3,5-6 h (Alasdair y MacGowan, 2003).
- 5) **Concentración en suero y perfil farmacocinético:** La administración intravenosa de 600 mg cada 12 horas durante 7,5 días indicó que los valores del área bajo la curva (AUC) fueron proporcionales a la dosis con una C_{min} de 3,8 mg/L (Stalker y cols., 1997). Se ha encontrado variabilidad considerable en las AUC en diferentes estudios, cuando se tienen en cuenta desviaciones standard. Cuando se desarrolló un modelo de población farmacocinético para linezolid basado en datos de Fase I, se incluyeron un total de 1937

6) Interacciones:

Sistema de la enzima Citocromo P450:

Linezolid no es inductor de la citocromo P450 en ratas y se demostró que no es metabolizado por el citocromo P450 de modo detectable. La administración concurrente de linezolid no altera sustancialmente las características farmacocinéticas de la warfarina y de la fenitoína, las cuales son sustrato del citocromo P450. Drogas como las mencionadas pueden coadministrarse con linezolid sin tener que modificar el régimen de dosis (Farmacia 2001).

Monoamino oxidasa:

Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino-oxidasa y, por tanto, tiene capacidad de interactuar con agentes adrenérgicos y serotoninérgicos. Los pacientes que reciben linezolid podrían experimentar un aumento reversible de la respuesta presora por acción indirecta de agentes simpaticomiméticos, vasopresores o dopaminérgicos.

En voluntarios sanos normotensivos, linezolid aumenta el incremento en la tensión arterial causado por los agentes simpaticomiméticos pseudoefedrina y fenilpropanolamina. Linezolid más dextrometorfano causa aparición de efectos no serotoninérgicos como confusión, delirio, temblor, agitación, insomnio, enrojecimiento e hiperpirexia (Hendershot, y col., 2001).

No se ha observado respuesta hipertensiva significativa en sujetos que recibieron linezolid y < 100 mg de tiramina vía oral; no obstante

dado el potencial de interacciones se recomienda administrar linezolid a pacientes que reciban inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agentes simpaticomiméticos, sustancias vasopresoras, dopaminérgicos, petidina, buspirona solo si es posible monitorizar la tensión arterial. Además los pacientes tratados con linezolid deben evitar comidas con alto contenido en tiramina como el queso curado, alcohol y productos con soja fermentada como el jugo de soja y levaduras (Antal y cols., 2001).

- 7) **Seguridad:** Dosis múltiples de linezolid han sido bien toleradas en voluntarios sanos a dosis por encima de 625 mg y administradas dos veces al día tanto oral como intravenoso. La mayoría de los efectos adversos encontrados en el estudio de Stalker y cols., (2003), fueron considerados moderados en intensidad y no requirieron intervención. Los efectos adversos más comúnmente publicados han estado relacionados con el tracto gastrointestinal (diarrea, flatulencia y pérdida de apetito) y con la piel (rash). La decoloración de la lengua fue lo más frecuente, ocurrió en 8 de 24 pacientes (todos tratados con linezolid) en el estudio via oral y en 10 de 18 (8 tratados con linezolid y 2 con placebo) en el estudio intravenoso (Stalker y cols., 2003). Con el incremento de uso de linezolid se ha publicado la aparición de anemia dosis dependiente y trombocitopenia. La anemia parece ser secundaria a supresión directa de la médula ósea inhibiendo la respiración mitocondrial, mecanismo similar al cloranfenicol. La trombocitopenia parece estar mediada por el sistema inmune, por el mecanismo quinina/quinidina; es progresiva y puede requerir la discontinuación de la droga (Bernstein y cols., 2003).

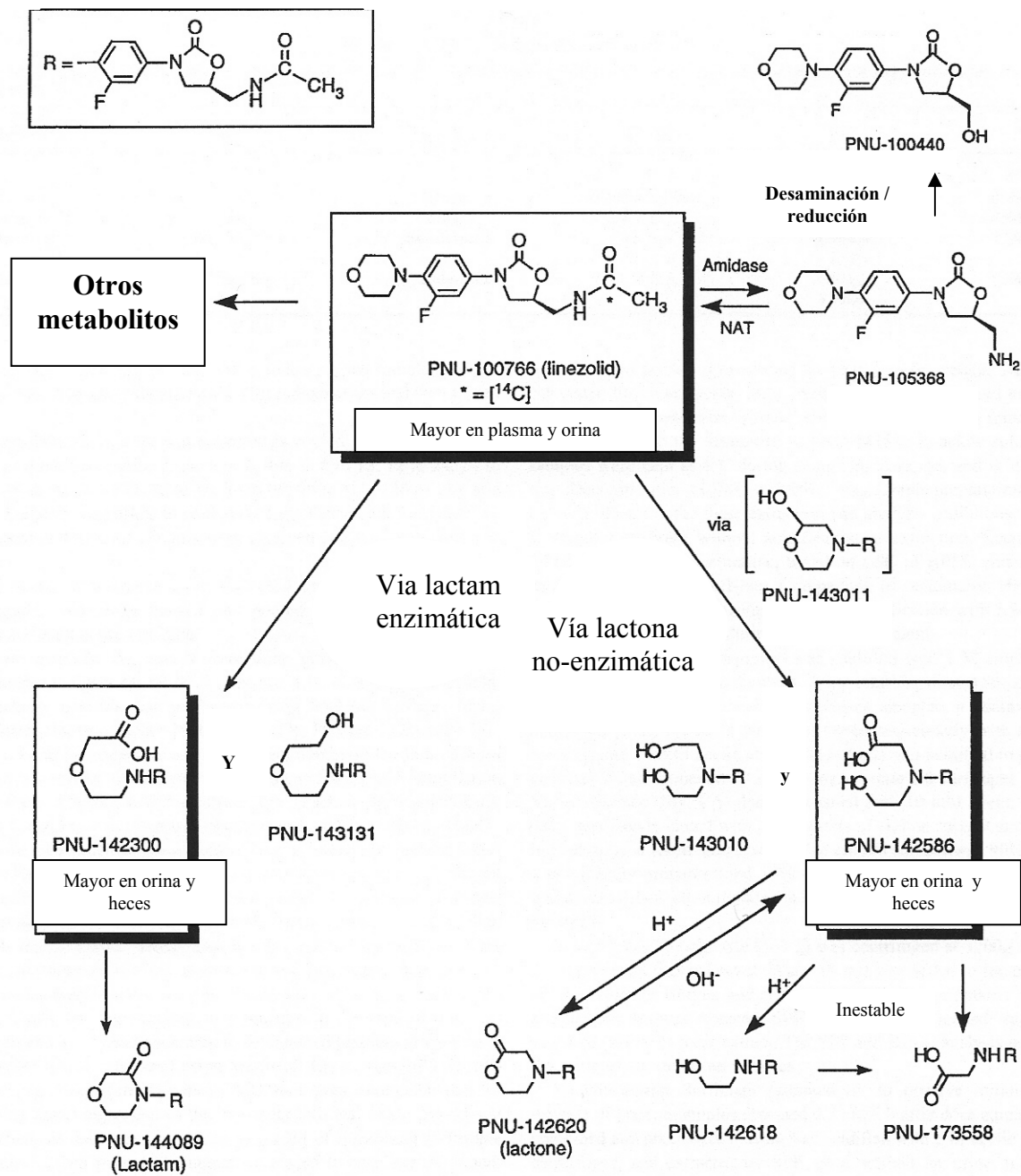


Figura 3. Ruta metabólica de linezolid en humanos. Modificado de Slatter y cols., 2001.

1.2.-TÉCNICAS CONTÍNUAS DE SUSTITUCIÓN RENAL:

TRATAMIENTO DEL FRACASO RENAL AGUDO CON TÉCNICAS CONTINUAS DE REEMPLAZO RENAL (TCRR).

A.-INTRODUCCIÓN: El fracaso renal agudo (FRA) se define como la pérdida brusca de la función renal, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se asocia a disfunción multiorgánica. La caída del filtrado glomerular resulta en pérdida de excreción de orina hasta alcanzar anuria, aumento de los niveles de urea y creatinina, acidosis metabólica, desbalance de electrolitos (hipercaliemia) y otras complicaciones urémicas. Consecuentemente, la purificación sanguínea extracorpórea temporal hasta la recuperación de la función renal se hace necesaria (Haller y Schelling, 2000).

Causas comunes de FRA en UCI son el shock severo, traumatismo, la pérdida de grandes cantidades de sangre y cirugía (sobre todo cirugía cardíaca y vascular). Además la inevitable y frecuente prescripción de sustancias nefrotóxicas como aminoglucósidos (Walker y cols., 1999; Hampel y cols., 2001) o medios de contraste (Kolonko y cols., 1998; Kunik y cols., 1998; Heyman y cols., 1999), puede inducir FRA, particularmente en casos donde el riñón está ya alterado.

El pronóstico para el FRA aislado es básicamente bueno: los pacientes que sobreviven recuperan la función renal generalmente, por lo que más tratamiento diálítico es innecesario (Liaño y Pascual, 1998). Al mismo tiempo el FRA en UCI forma parte de un síndrome de disfunción multiorgánica que, a menudo, es el resultado de una reacción inflamatoria sistémica a la sepsis. El síndrome subyacente es, *per se*, más amenazante para la vida que el FRA aislado; y esta asociación explica por que la mortalidad en estos pacientes no ha mejorado con el paso de los años, a

pesar de la mejoría de la tecnología y del inicio temprano de las técnicas de sustitución renal. La mortalidad está en torno al 50% (De Mendonça y cols., 2000; Kellum y cols., 2002).

La incidencia del FRA que necesita diálisis o hemofiltración en UCI es aproximadamente del 5%, pero puede ser más alta en ciertos subgrupos por ejemplo en traumatizados es de 31% (Vivino y cols., 1998) o 15% en pacientes que ha precisado cirugía cardíaca (Suen y cols., 1998).

B.- INDICACIONES DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL:

B.1.- Indicaciones renales: Las indicaciones clásicas de las técnicas de sustitución renal son la oliguria o anuria, hiperhidratación resistente a diuréticos, alteraciones electrolíticas severas (sobre todo hipercaliemia), acidosis metabólica y complicaciones urémicas como pericarditis. Hay cierto debate sobre los niveles a partir de los cuales se deben comenzar las técnicas de sustitución renal. Las recomendaciones antiguas especificaban que el umbral era 200 mg/dl de urea. Actualmente la tendencia es comenzar el tratamiento con niveles más bajos, muchos nefrólogos lo hacen con niveles de 100 mg/dl.

Gettings y cols., 1999 investigaron si el tratamiento precoz era beneficioso para pacientes traumáticos. El inicio temprano se definió como aquel que comenzaba con niveles de urea de 100 mg/dl. Independientemente de la intensidad del tratamiento, el inicio temprano supuso una mejoría en la supervivencia comparado con el inicio tardío (39% versus 20%). Los pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca también se beneficiaban de un inicio temprano en el FRA: la mortalidad de 40% observada cuando la terapia de reemplazo renal había empezado 2,4 días

tras la cirugía y con niveles de urea en torno a 155 mg/dl fue significativamente menor de la esperada (66%) (Bent y cols., 2001).

Esto supone que la terapia de sustitución renal debe comenzar actualmente mucho más temprano que hace años. Como no hay consenso en lo que respecta al límite absoluto, las indicaciones de la sustitución renal deben hacerse de forma individualizada.

Las técnicas de sustitución renal se inician antes si hay otros síntomas como hipertermia de difícil manejo o edema pulmonar. Pero tiende a retrasarse cuando hay riesgo de sangrado a pesar de los niveles de urea. De todas formas los niveles de urea mayores de 180 mg/dl no son tolerados por mucho tiempo.

B.2.-Indicaciones extrarrenales (shock séptico):

SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y la sepsis o el shock séptico están actualmente en discusión como indicaciones para las TCRR. A pesar de los muchos avances en medicina intensiva, el shock séptico acompañado de fallo multiorgánico todavía tiene una mortalidad por encima del 50%, por tanto se han probado numerosas terapias para intentar mejorar estos resultados.

La hipótesis principal para aplicar TCRR en sepsis es la capacidad de estas técnicas para eliminar toxinas, mediadores de la inflamación o factor depresión miocárdico, y la posibilidad de que ello mejore el pronóstico.

A pesar del hecho de que muchos estudios han demostrado una mejoría en la estabilidad hemodinámica, reducción en la dosis de catecolaminas (Hoffman y cols., 1996; Heering y cols., 1997) y una mejoría en el intercambio gaseoso pulmonar (Koperna y cols., 1998) tras el inicio de las TCRR en el shock séptico. Además los mediadores de la inflamación han sido detectados en el ultrafiltrado en pacientes con

septicemia (Bellomo y cols., 1993; Heering y cols., 1997) no se ha conseguido disminuir los niveles de citoquinas en plasma. Aparte de eliminar mediadores inflamatorios también se eliminan mediadores anti-inflamatorios, por tanto el efecto neto de las TCRR en el balance entre procesos pro y anti-inflamatorios permanece incierto.

La mejoría observada en la situación clínica de los pacientes puede ser resultado de la eliminación de mediadores, pero también de otros efectos no específicos como el control de la temperatura y manejo de líquidos.

El estado actual de los conocimientos no justifica el uso de TCRR para eliminar citoquinas en pacientes con septicemia sin FRA. Pero si la función renal se deteriora las TCRR deben iniciarse de forma temprana, a dosis adecuada y probablemente con cambio frecuente de filtros.

C.- PRINCIPIOS DE TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL:

El hemofiltro (Figura 4) es la pieza central de los procedimientos de reemplazo renal, las sustancias que han de ser eliminadas son transportadas fuera de la sangre. Los filtros actuales son exclusivamente fabricados con materiales sintéticos (ej. polisulfona, poliamida, poliacrilonitrilo). Estos tienen alta biocompatibilidad, la biocompatibilidad se define como la baja activación del sistema del complemento y de las enzimas proteolíticas. Los filtros modernos poseen grandes poros y son permeables a las sustancias de alto y bajo peso molecular. El *cut-off* indica el peso molecular de las sustancias que pueden atravesar el filtro y ahora está en torno a 20-40 kDa.

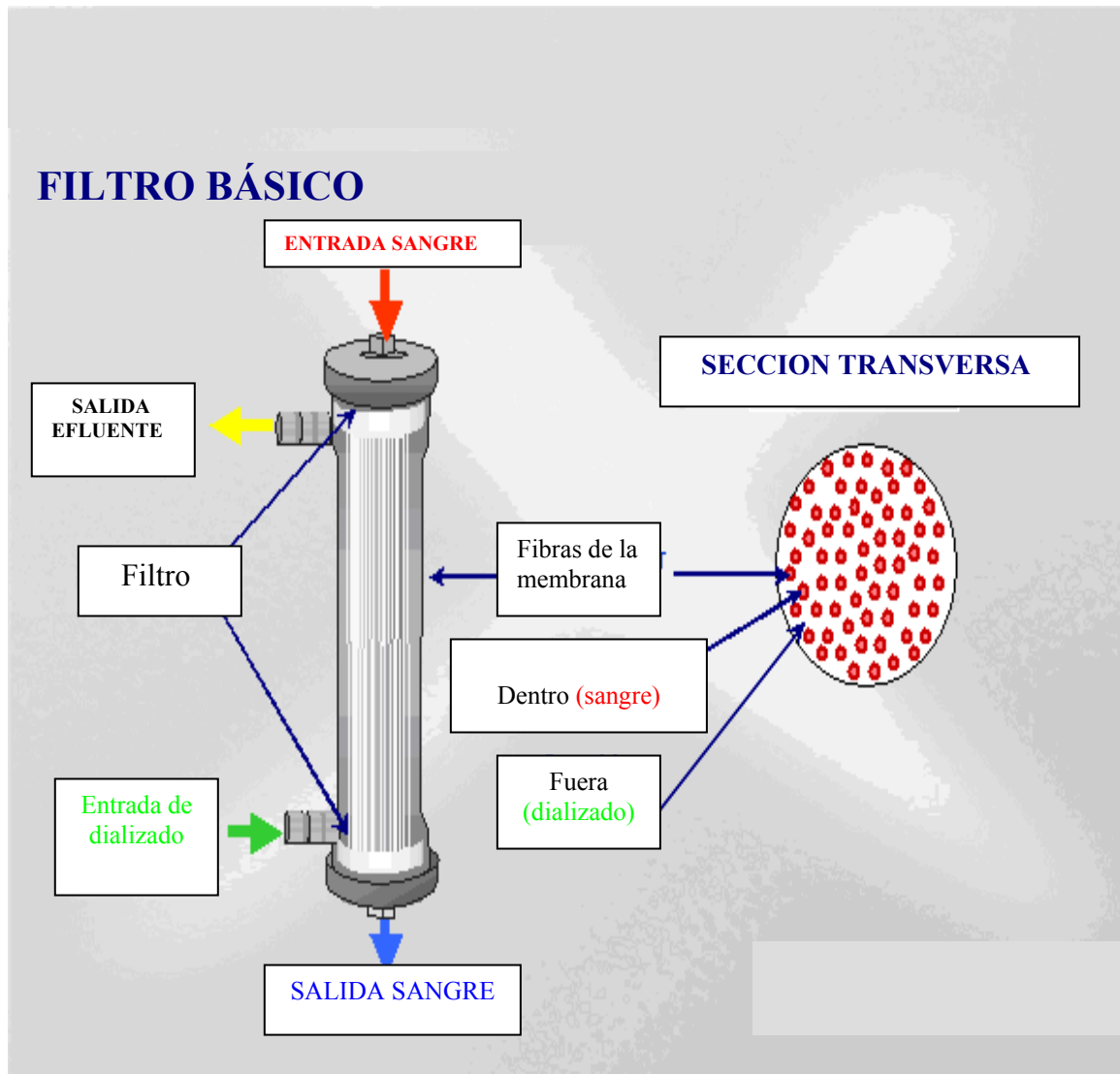


Figura 4. Estructura básica del filtro fabricado por Hospal.

La sangre que entra en el filtro es bombeada desde una vena central (técnica veno-venosa) a través de la luz de un catéter largo (Shaldon). El flujo suministrado a través de la técnica veno-venosa controlada por una bomba es constante e independiente de la presión arterial del paciente.

Esto es un prerrequisito importante para una purificación sanguínea continua y efectiva. En las máquinas disponibles, las bombas separadas

para sangre, ultrafiltrado, líquido de diálisis y de sustitución son automáticamente controladas. El uso fácil y seguro está garantizado por un balance de líquido automático.

En principio la eliminación de sustancias disueltas en la sangre ocurre de dos maneras: convección y difusión. La contribución de cada uno de estos sistemas difiere según el tratamiento prescrito: el mecanismo es únicamente convección en la hemofiltración, mientras que la difusión domina en la hemodiálisis.

C.1.-Purificación sanguínea convectiva: *hemofiltración*.

En la purificación sanguínea convectiva (hemofiltración), la cantidad de sangre prescrita en el tratamiento es forzada a pasar a través de la membrana del hemofiltro. Este proceso intenta imitar el principio de producción de orina por filtración glomerular en el riñón. Si la membrana es permeable a ellos, todos los constituyentes del plasma, incluyendo drogas, estarán presentes en el filtrado en la misma concentración que en el plasma no filtrado. Al contrario que en la difusión, la eliminación de sustancias pequeñas no es tan efectiva como la de las grandes.

Las sustancias con peso molecular por encima del “*cut-off*” de la membrana podrán ser eliminadas si no están unidas a proteínas.

La permeabilidad de la membrana para una sustancia en particular se describe por su “*sieving coefficient*” (coeficiente de cribado). El coeficiente de cribado se define como el ratio entre la concentración en el ultrafiltrado y en el plasma. Un coeficiente de 1 quiere decir que la sustancia puede pasar libremente a través del hemofiltro y, por tanto la concentración de esta sustancia en el ultrafiltrado es la misma que en el plasma.

La membrana es totalmente impermeable a los solutos cuando el “*sieving*” es de 0. El coeficiente de cribado no es una constante fija, va

diminuyendo con el tiempo de tratamiento, sobre todo para solutos grandes. Esto es debido a que la permeabilidad del filtro se reduce por la acumulación de proteínas y la obstrucción de los poros por restos celulares, coágulos y agregados de plaquetas.

Además del peso molecular de una sustancia hay otros factores que influyen en el paso de sustancias a través de la membrana, por ejemplo la carga, liposolubilidad y otras características fisicoquímicas.

El coeficiente de cribado es de uso común para drogas y está disponible en tablas de referencia.

C.2.- Purificación sanguínea por difusión (*hemodiálisis*): En la purificación sanguínea por difusión (hemodiálisis), el líquido de diálisis estéril es dirigido contracorriente hacia el flujo sanguíneo por fuera de los capilares del filtro. Las sustancias difunden desde la sangre hacia el líquido de diálisis de acuerdo con las diferencias de concentración entre la sangre y el compartimento de diálisis (Figura.4). Este gradiente de concentración es la base de la difusión. El proceso de transporte difusivo depende del tamaño molecular: el gradiente de concentración para solutos pequeños es alcanzado más rápido.

Esta dependencia del tamaño tiene poca importancia para sustancias de bajo peso molecular, por ejemplo la eliminación de urea es similar por hemofiltración y por hemodiálisis. El transporte difusivo es mucho más lento para sustancias de alto y medio peso molecular que la hemofiltración. Las sustancias de mayor peso molecular, como las citoquinas, no pueden ser depuradas por hemodiálisis (Himmelfarb y cols., 1998).

D.- PROCEDIMIENTOS CONTINUOS DE SUSTITUCIÓN RENAL (FIGURA 5):

D.1.- Hemofiltración veno-venosa continua (CVVH):

La sangre es bombeada a través de una membrana de alta permeabilidad y el ultrafiltrado del plasma con todos los solutos es eliminado. El principio de transporte es la convección. Debe ser administrado un cierto volumen de sustitución de acuerdo con el fluido eliminado; la composición de este líquido debe ser similar al plasma, excepto por la cantidad baja de potasio o su ausencia. En caso de mantenimiento de diuresis espontánea el volumen de sustitución debe ser igual a la cantidad de líquido ultrafiltrado.

El líquido de sustitución puede ser añadido al circuito extracorpóreo antes o después del filtro. Normalmente la hemofiltración es llevada a cabo con reposición postfiltro, este procedimiento es muy efectivo pero la hemoconcentración dentro del filtro es alta, un alto grado de hemoconcentración puede reducir tanto la permeabilidad y la vida del filtro. La efectividad de la CVVH en modo postdilución es, por tanto, altamente dependiente del flujo sanguíneo.

En el modo predilución, el líquido de sustitución es añadido a la sangre antes de que entre en el filtro, la concentración de sustancias que pueden ser eliminadas está limitada por esta dilución antes de que empiece el proceso de filtración. La eficacia de la CVVH en modo predilución es menor que la del modo postdilución. Por otra parte permite mayor duración del filtro debido a menor hemoconcentración.

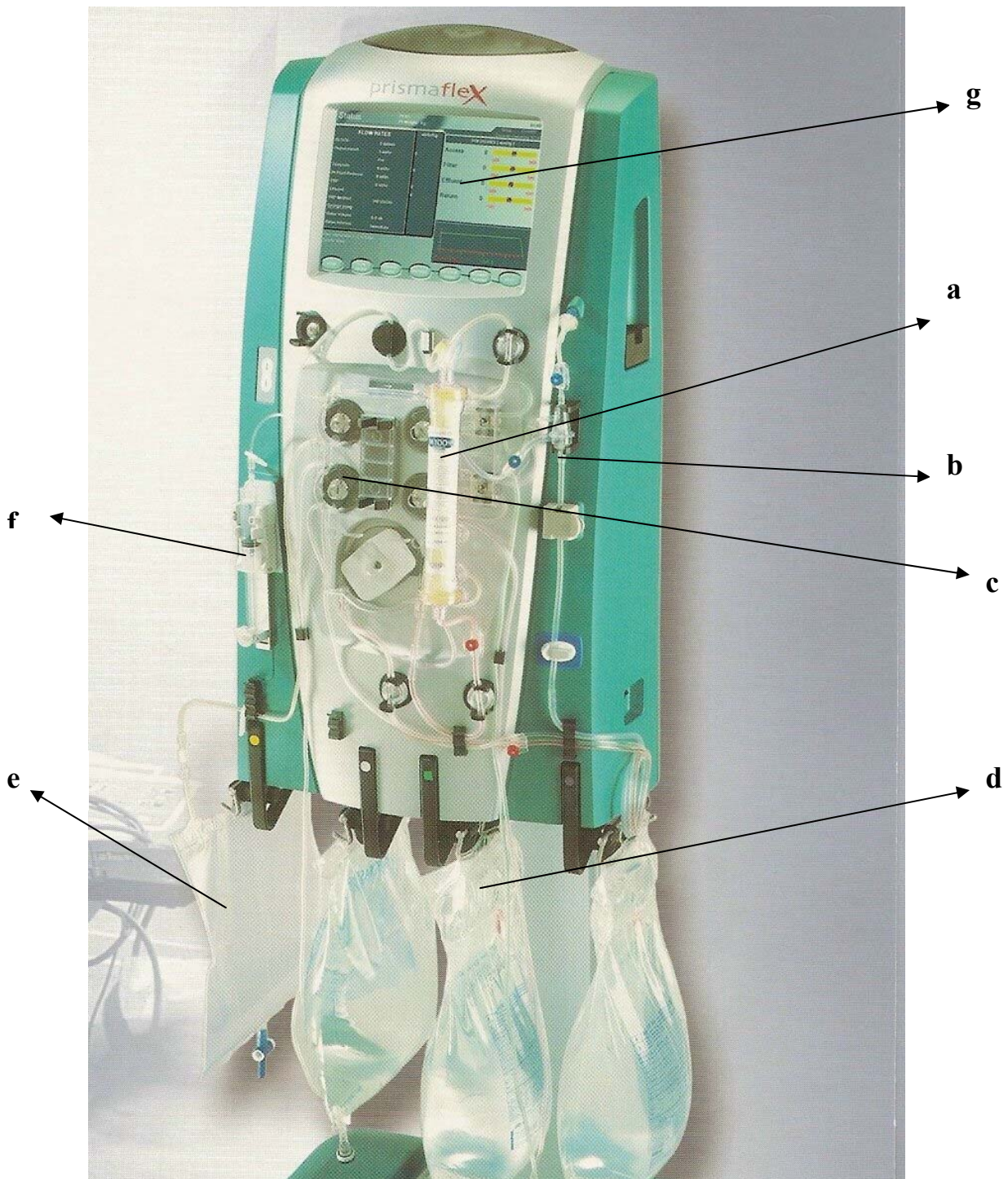


Figura 5. Máquina para TCRR usada en la UCI del Hospital de León

a: hemofiltro

b: trampa atrapa-burbujas

c: bombas

d: líquido de reposición y diálisis

e: bolsa de recogida de efluente

f: bomba de heparina

g: pantalla táctil

D.2.- Hemodiálisis veno-venosa continua (CVVHD):

Durante la diálisis la sangre es bombeada a través de una membrana semipermeable dentro del hemofiltro. El líquido de diálisis que está libre de los solutos que se desea eliminar de la sangre, por ejemplo urea y creatinina, fluye a contracorriente a lo largo del otro lado de la membrana. Aquí el mecanismo predominante de transporte es la difusión: de acuerdo con el gradiente de concentración, las toxinas urémicas del compartimento con alta concentración (la sangre) al que tiene baja concentración (el líquido de diálisis).

El balance negativo se consigue aplicando ultrafiltración, por ejemplo el líquido que se elimina lo hace por convección en el hemofiltro. Actualmente los filtros de alto flujo que son permeables a sustancias de alto peso molecular se están haciendo más populares para CVVHD. En la práctica se obtiene un cierto grado de filtración interna / retrofiltración durante la CVVHD debido a la alta permeabilidad de estos filtros y de los gradientes de presión dentro de él; por tanto, ocurre purificación sanguínea convectiva también en la diálisis y debido a esto las diferencias entre CVVH y CVVHD no son ahora tan grandes como lo eran con los filtros de baja permeabilidad.

D.3.- Hemodiafiltración veno-venosa continua (CVVHDF):

En este modo se combinan el transporte difusivo y el convectivo. El ultrafiltrado se extrae a través de un hemofiltro de alta permeabilidad mientras que el fluido de diálisis lo hace entre los capilares del filtro a contracorriente del flujo sanguíneo. La adición de un componente de diálisis facilita un incremento en el aclaramiento (Bellomo y Ronco, 1999).

E.-LÍQUIDOS PARA TCRR:

La composición de los fluidos usados en TCRR (Tabla 3) debe ser similar a la del plasma normal. Por supuesto, las sustancias que deben ser eliminadas como urea y creatinina no están incluidas. Existe la posibilidad de variar las concentraciones de electrolitos y la elección depende del cambio deseado en los niveles de electrolitos, sobre todo potasio.

La dosis de diálisis prescrita debe ser tenida en cuenta para elegir el fluido adecuado: no solo por la eliminación de productos nitrogenados conseguida por el “*turn-over*” alto, sino por que el recambio de potasio y la adición del tampón también están aumentados.

Sodio	140 mmol/L
Potasio	0 a 4 mmol/L
Calcio	1,5 mmol/L
Magnesio	0,5 mmol/L
Cloro	109 a 113 mmol/L
Bicarbonato	35 mmol/l
Lactato	0 mmo/L
Glucosa	5,6 mmol/L

Tabla 3. Composición típica de los líquidos con bicarbonato (Hospal).

La elección del tampón es importante en TCRR. Muchos pacientes con fracaso renal tienen requerimientos altos de álcalis debido a acidosis renal. Hasta hace poco tiempo todos los líquidos contenían lactato como tampón, éste se convierte 1:1 en bicarbonato principalmente en el hígado. El metabolismo del lactato está alterado en el paciente crítico y en la insuficiencia hepática, por tanto añadir grandes cantidades de lactato da

como resultado hiperlactacidemia. La acidosis persistente tiene efectos negativos en el pronóstico de los pacientes, por lo que lo más adecuado es añadir bicarbonato a los líquidos de sustitución (Heering y cols., 1999).

F.- INTENSIDAD DE TRATAMIENTO NECESARIO PARA EL FRA:

El tratamiento intensivo parece ser particularmente beneficioso en pacientes con sepsis. Un objetivo de recambio de 35 ml/kg/h es el objetivo y es equivalente a un volumen de 67 L/día en un paciente de 80 Kg. Considerando que esta terapia ha demostrado reducción en la mortalidad será un tratamiento indispensable en el futuro y es posible llevarlo a cabo con el equipamiento actual.

Una consideración importante es que la dosis de tratamiento debe ser prescrita para cada paciente de forma individual, teniendo en cuenta su peso corporal.

G.- ACCESO VASCULAR PARA TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN

RENAL:

G.1.- Zonas de punción:

Nuestra experiencia nos dice que durante un tratamiento largo hacen falta varios cambios de catéter. En principio la vena yugular interna derecha tiene la ventaja de ser fácil de canalizar, tiene un trayecto recto hacia la vena cava superior, lo que facilita el flujo de sangre (Figura 6). La punción de la vena subclavia es más complicado y debido a su curvatura natural tiene alta incidencia de oclusión, pero aquí hay menos riesgo de infección, especialmente en traqueotomizados. El acceso femoral también es posible, consiguiendo buenos flujos, aunque el riesgo de infección es más alto.

G.2.- Catéteres:

Están disponibles gran variedad de catéteres de doble luz de varias marcas, de formas, longitud, etc. Teniendo en consideración la intensidad del tratamiento prescrito los catéteres deben permitir flujos de sangre en torno a 200 ml/min. Para evitar el trauma sanguíneo estos flujos deben conseguirse con la mínima presión.

Aparte de las complicaciones debidas a la punción por si misma, deben evitarse las debidas al uso prolongado del catéter como son la trombosis y las oclusiones. Situaciones que pueden ser solventadas con anticoagulación.

Los catéteres de poliuretano son los más usados en la práctica clínica. El riesgo de trombosis es bajo y son relativamente flexibles a la temperatura del cuerpo, lo que reduce el daño en los vasos. Los de silicona son mejor tolerados por su alta flexibilidad, pero son muy caros y se necesitan en tratamientos largos.

Está demostrado que el impregnar los catéteres con antimicrobianos puede reducir significativamente el riesgo de infección (Veenstra y cols., 1998). Aunque son bastante más caros suponen ahorro debido a la menor incidencia de septicemia asociada.

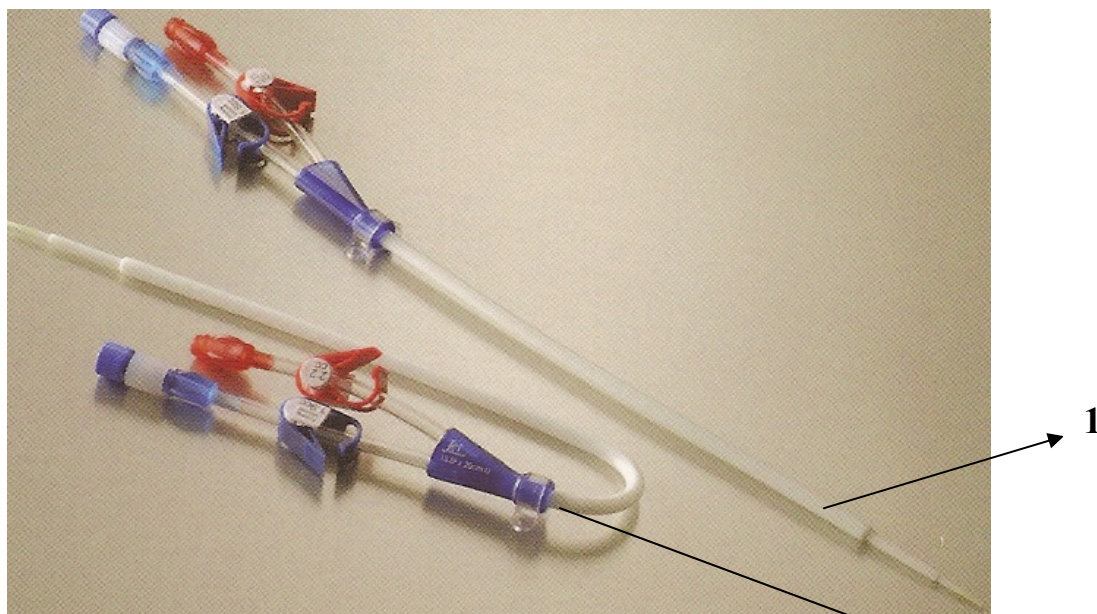


Figura 6. Catéteres de doble luz utilizados en TCRR (Hospital). 2

1: catéter para inserción en vena femoral

2: catéter par inserción en vena yugular

H.-ANTICOAGULACIÓN:

Las técnicas continuas de reemplazo renal necesitan, en general, el uso de anticoagulación para facilitar el uso prolongado del filtro. El objetivo es conseguir una anticoagulación efectiva en el circuito extracorpóreo con mínimo efecto en la circulación sistémica. La anticoagulación en las terapias continuas debe ser aplicada en un punto de circuito extracorpóreo.

Actualmente la heparina no fraccionada es la de elección, pero el incremento de la intolerancia a la heparina, particularmente trombocitopenia inducida por heparina ha llevado a la búsqueda de alternativas (citrato).

H.1.- Anticoagulación estándar con heparina no fraccionada:

Puede ser aplicada basándose en el peso corporal, ej. Un bolo de 50 UI/kg seguido de 5-20 UI/kg/h. El control de la anticoagulación se hace

mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), el objetivo es conseguir aPTT entre 40-80 segundos (Reeves y cols., 1999). Se debe tener en cuenta que para que la heparina pueda actuar se necesitan niveles adecuados de antitrombina III.

I.-NUTRICIÓN:

Los pacientes que precisan cuidados intensivos están en estado catabólico que es independiente de los cambios metabólicos causados por el FRA y debido a la severidad de la enfermedad. Consecuentemente la terapia nutricional debe estar orientada hacia la enfermedad específica y no hacia el FRA. Actualmente se cree que la nutrición de un paciente crítico con fracaso renal no debe diferir de la de otros pacientes que necesitan cuidados intensivos sin FRA (Drum LW, 2001). La nutrición enteral debe iniciarse tan pronto como sea posible.

Solo se elimina en TCRR pequeñas cantidades de lípidos, mientras que la glucosa y los aminoácidos (AA) son depurados en cantidades que dependen de su concentración en el plasma. Aproximadamente 40-80 g de glucosa y 6-8 g de AA se pierden diariamente con flujo de ultrafiltrado de 28-48 l/d (Drum y L.W., 1999). La pérdida de AA debe ser tenida en cuenta cuando se planea en inicio de nutrición artificial.

J.-DOSIS DE FÁRMACOS EN TCRR:

El aclaramiento corporal total de una droga es la suma de los aclaramientos regionales individuales. Las dosis de las drogas solo tienen que ser modificadas en FRA cuando el aclaramiento renal es una parte importante del aclaramiento total. La eliminación de una sustancia está determinada particularmente por su volumen de distribución (Vd) y su unión a proteínas plasmáticas, aparte del coeficiente de cribado y de índice de filtración. Las sustancias que tienen un Vd alto están presentes en el compartimento central (sangre) por un corto periodo de tiempo.

Por tanto solo pequeñas cantidades de ellas tienen acceso al circuito extracorpóreo y aunque se eliminara totalmente, no constituiría una eliminación significativa.

Las sustancias con unión alta a proteínas no son eliminadas de forma efectiva. En pacientes críticos la unión a proteínas de ciertas drogas puede estar alterada por el pH, los niveles de bilirrubina, otras sustancias y heparina.

El peso molecular tiene muy poco significado cuando se usan membranas de alto flujo con “*cut-offs*” por encima de 20000 Da, por que la mayoría de las sustancias tienen pesos moleculares por debajo de 1500 Da. La vancomicina con peso molecular de 1449 Da es la droga de mayor tamaño prescrita habitualmente.

Además de filtración/diálisis a través de la membrana, la adsorción puede ser significativa en algunos casos. En particular, la membrana de poliacrilonitrilo (PAN, AN69) cargada negativamente puede eliminar cantidades significativas de drogas de la sangre; estas sustancias no son detectadas en el ultrafiltrado.

1.3.- CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS EN LA ENFERMEDAD CRÍTICA:

Alteraciones fisiológicas son evidentes con frecuencia en pacientes críticos. Estas alteraciones pueden afectar significativamente a la farmacocinética de las drogas usadas en esta población de pacientes. Los cambios farmacocinéticos pueden ser el resultado de la disfunción de un órgano, sobre todo del hígado y los riñones, pero también puede ser consecuencia de la respuesta de fase aguda, interacciones con otras drogas y otras intervenciones terapéuticas. El uso adecuado de los medicamentos requiere un conocimiento adecuado de los potenciales efectos de la enfermedad crítica en la absorción, distribución, metabolismo y excreción.

ABSORCIÓN:

El grado de absorción de medicamentos por otra ruta que no sea la intravenosa es altamente dependiente de las propiedades de cada sustancia así como del medio y de la vía de administración. Tales propiedades como tamaño, solubilidad lipofilia, pKa y estabilidad son factores importantes que tienen influencia en la absorción de la droga. Las características del medio que pueden afectar a la absorción incluyen pH, flujo sanguíneo, área de superficie y motilidad gastrointestinal. Durante la enfermedad crítica, el delicado balance entre el medio en el seno del sitio de administración y las propiedades físicas de las drogas pueden ser significativamente diferentes que en condiciones normales, dando como resultado alteraciones en la absorción de drogas. Estas alteraciones se pueden combinar con cambios en la distribución, metabolismo y eliminación para producir concentraciones menores a las óptimas en el sitio de acción.

Por tanto la administración intravenosa es la vía preferida en pacientes críticos, porque se consigue 100% de biodisponibilidad debido a

la eliminación de la absorción a través de membranas y evitando el efecto de primer paso en el hígado (Boucher y cols., 2006).

Anomalías en la perfusión:

En estados de shock, el flujo de sangre es dirigido hacia los órganos vitales, como el cerebro, corazón y pulmones. Esta redistribución ocurre a expensas de otros órganos como son riñones, bazo y sistema gastrointestinal. Este *shunt* disminuye el oxígeno y los nutrientes en la periferia y reduce la absorción sistémica de drogas en el intestino, músculos y tejido subcutáneo. La disminución en la perfusión junto con los altos requerimientos metabólicos hace que el sistema gastrointestinal esté en grave riesgo de disfunción (Singh y cols., 1992; Johnston y cols., 1996).

Atrofia intestinal:

Los pacientes en UCI suelen tener periodos en los que no se les administra nutrición enteral debido al estado hemodinámico del paciente, posibles operaciones o bien por intolerancia. Se sabe que la ausencia de alimento en el intestino lleva a atrofia, un proceso que comienza con solo 3 días ausencia de dieta enteral (Ecknauer y cols., 1981; Hernández y cols., 1999) y que no se puede prevenir con nutrición parenteral. La disfunción celular tiene el potencial de reducir la absorción de fármacos.

Disfunción en la motilidad:

La disminución de la motilidad del estómago y del intestino se debe por una parte a la hipoperfusión y por otra al uso de narcóticos para control del dolor. Esta hipomotilidad también produce retraso en la absorción (Heyland y cols., 1996; MacLaren y cols., 2000).

Incompatibilidades físicas:

Las incompatibilidades físicas pueden ocurrir incluso cuando el tracto gastrointestinal funciona normalmente. Muchas drogas son ácidos débiles o bases, por tanto pueden existir en forma ionizada o no ionizada. La forma no ionizada es generalmente más lipofílica y es más fácil de absorber a través de la membrana celular. Por tanto la combinación del pK de la droga y del pH del medio puede afectar significativamente a la absorción alterando el estado de ionización (Tribl y cols., 2000 y 2003).

DISTRIBUCIÓN:

Usando el modelo farmacocinético más simple, modelo de un solo compartimento, la distribución de la droga puede ser representada por la ecuación $C=D/V_d$, donde C es la concentración inicial de la droga administrada como un bolo intravenoso, D es la dosis y V_d es el volumen de distribución. La distribución de una droga en los diferentes tejidos corporales depende de múltiples factores, como la circulación sanguínea, el grado de unión a proteínas, permeabilidad de los tejidos, solubilidad en lípidos, pH del medio y pK de la droga. Incorporar todas estas interacciones complejas requiere un modelo farmacocinética más complejo. En la enfermedad crítica ocurren cambios que alteran estos factores que afectan a la distribución. Para conseguir la concentración de sustancia deseada se deben tener en consideración estos cambios.

Cambios en el pH:

Son frecuentes los cambios que ocurren en el pH en pacientes críticos debido a numerosas situaciones, como insuficiencia respiratoria, *shock* y fracaso renal. El pH afecta al estado de ionización de muchas drogas y esto puede incrementar o disminuir la distribución (Boucher y cols., 2006).

Edema:

El edema en los tejidos ha sido considerado como una de las mayores causas de alteraciones en la distribución. Estas condiciones fisiológicas con aumento de la permeabilidad capilar y disminución de la presión oncótica que se ven con frecuencia en estados sépticos y son ejemplos de cómo puede ocurrir edema (Suzuki y cols., 1999). La necesidad de usar cristaloides y coloides para mantener el volumen intravascular contribuye a este edema (Balogh y cols., 2003). El resultado final es el paso de gran cantidad de líquido hacia el intersticio, denominado tercer espacio. Este tercer espacio se ve como edema, derrame pleural y ascitis; es un nuevo compartimento en el cual se pueden depositar drogas lipofílicas incrementando el volumen de distribución. Esto se ha visto con fármacos hidrofílicos que tienen volúmenes de distribución pequeños, como los aminoglucósidos (Etzel y cols., 1992). A pesar de que estos estudios no se han focalizado en el resultado clínico, las alteraciones en el volumen de distribución pueden ser clínicamente relevantes. Esto es verdad para drogas como los aminoglucósidos que presentan actividad concentración-dependiente (Zaske y cols., 1980).

Los cambios en el volumen de distribución no pueden ser explicados solamente por el edema (Dasta y Armstrong, 1988).

Unión a proteínas plasmáticas:

En pacientes críticos son esperables cambios en la distribución en drogas que se unen altamente a proteínas. Cuando la concentración de proteínas plasmáticas disminuye también lo hace la fracción unida a ellas y por tanto aumenta la fracción libre. Esta droga no unida a proteínas es libre para distribuirse por los tejidos incrementándose por tanto el volumen de distribución (Boucher y cols., 2006).

METABOLISMO:

El metabolismo hepático depende de tres procesos fisiológicos: flujo sanguíneo hepático, actividad enzimática y unión a proteínas. Las alteraciones en uno o más de estos procesos resulta en cambios en el metabolismo hepático (Boucher y cols., 2006).

Flujo sanguíneo hepático:

Sus alteraciones pueden afectar al metabolismo incrementando o disminuyendo el aporte de droga al hepatocito. La sepsis, que es frecuente en los pacientes críticos, puede causar cambios profundos en el metabolismo hepático. Durante el estado hiperdinámico de la sepsis el gasto cardíaco se incrementa y la redistribución del flujo sanguíneo lleva más sangre a los órganos vitales; ocurre lo opuesto en la sepsis tardía (disminuye el flujo sanguíneo hepático y por tanto el metabolismo). El shock hipovolémico, infarto de miocardio y fracaso renal agudo son otras formas de enfermedad crítica en las que suceden alteraciones en el metabolismo hepático (McKindley y cols., 1998).

La yatrogenia también induce alteraciones en el flujo, el uso de ventilación mecánica, de presión positiva de fin de espiración y administración de otras sustancias (Meier-Hellmann y cols., 1997).

Aclaramiento intrínseco:

Una actividad enzimática lenta, difusión pobre hacia el hepatocito, disociación lenta de los componentes sanguíneos y un transporte biliar lento pueden afectar todos al aclaramiento hepático. De todos, el proceso más importante es la actividad enzimática, donde la inducción o supresión de las enzimas que intervienen en el metabolismo alteran el aclaramiento por el hígado. Esto puede ser causado por procesos fisiológicos y también por yatrogenia.

Los pacientes críticos sufren un incremento en las hormonas de stress, noradrenalina, adrenalina y cortisol, así como en las proteínas de fase aguda (McKindley y cols., 1998).

Los suplementos nutricionales son otro factor que puede afectar al metabolismo de las drogas. La mayoría de los pacientes críticos están hipermetabólicos y tienen alterado el balance de nitrógeno. Por tanto, la nutrición temprana agresiva está recomendada con suplementos proteicos para atenuar estas alteraciones fisiológicas y mejorar el pronóstico (Walter-Sack y Klotz, 1996).

Unión a proteínas:

Alteraciones en la unión a proteínas afectan al aclaramiento hepático. La importancia de las alteraciones en la unión a proteínas en el paciente crítico afecta a la interpretación adecuada de las concentraciones medidas de las drogas y su efecto farmacodinámico, debido a que solo la fracción no unida es libre para interactuar con el receptor correspondiente (Martin y cols., 1984).

EXCRECCION:

La vía renal es la principal forma de eliminación de la mayoría de los fármacos, independientemente de la ruta de administración. Algunas drogas tienen metabolitos activos o parcialmente activos que son aclarados por el riñón y que se pueden acumular cuando hay disfunción renal.

El fracaso renal en los pacientes críticos puede presentarse como fallo renal crónico preexistente o como fallo agudo atribuible a hipoperfusión o necrosis tubular o combinación de las dos. La necesidad de diálisis, el tipo de diálisis (intermitente o continua) y su frecuencia deben ser consideradas (Joy y cols., 1998).

1.4.- FARMACOCINÉTICA CLÍNICA DURANTE LAS TÉCNICAS CONTINUAS DE SUSTITUCIÓN RENAL:

Desde la primera descripción de la hemofiltración veno-venosa continua (CVVH) por Kramer y cols., (1977), esta técnica ha sido ampliamente usada en pacientes críticos con fracaso renal.

Durante la hemofiltración una cantidad importante de sustancias terapéuticas son eliminadas (Golper TA., 1985, Golper y Bennet, 1988; Davies y cols., 1991; Kroh y cols., 1991). Por tanto el paciente podría estar expuesto a concentraciones subterapéuticas de estos medicamentos. Además, la terapia en pacientes críticos es complicada por el hecho de que la farmacocinética de las drogas en pacientes con fallo multiorgánico es desconocida en la mayoría de los casos. Hay que tener en cuenta que puede haber múltiples interacciones como resultado de la administración de varias sustancias a la vez, lo que es muy frecuente en este tipo de pacientes; la relación concentración-efecto puede estar alterada debido a la enfermedad (Bodenham y cols., 1998). La eliminación de sustancias por CVVH complica todavía más la situación clínica.

El conocimiento de la farmacocinética de las drogas durante las TCRR es esencial para el manejo óptimo de estos pacientes porque muchas drogas, incluyendo antibióticos son necesarios para estos enfermos.

1.- *Eliminación de sustancias por hemofiltración:*

El índice de transferencia de solutos a través del filtro está gobernado por el índice de ultrafiltrado, el hemofiltro (área de membrana) y el coeficiente de cribado.

1.1.- Índice de ultrafiltración:

Es la cantidad de volumen depurado durante la técnica, expresado en ml/ h/ Kg peso.

Depende de múltiples factores incluyendo presiones osmóticas e hidrostáticas, viscosidad, longitud y anchura de las líneas de sangre, área del filtro y propiedades intrínsecas de la membrana (Golper y Bennet, 1988).

1.2.- Hemofiltro:

La membrana que contiene el hemofiltro puede estar hecha de varios materiales. La que usamos en nuestro hospital es de polyacrilonitrilo. Contiene poros que permiten el paso de agua y solutos. Uno de los factores que afecta al coeficiente de cribado es la unión de la sustancia a la membrana (como ocurre con la gentamicina y la tobramicina), el coeficiente de cribado vuelve a aumentar cuando los sitios de unión están saturados.

1.3.- Coeficiente de cribado (SC) y aclaramiento:

El coeficiente de cribado informa sobre el ratio de la concentración de soluto en el efluente y en el plasma (Golper TA, 1991). Este coeficiente es la expresión matemática de la capacidad del soluto para atravesar la membrana y va desde un rango de 0, para sustancias que no pueden atravesar la membrana, hasta 1 para las que la cruzan libremente. Para propósitos clínicos la fórmula de cálculo del SC se resume así $SC = C_{uf}/A$ (donde C_{uf} es la concentración de droga en el efluente y A es la concentración de droga en el plasma antes de que la sangre pase a través del filtro).

Con flujos de ultrafiltración altos el SC puede disminuir.

El aclaramiento convectivo durante la hemofiltración es el producto del SC y del flujo del ultrafiltrado: $CLHF = SC \cdot UFR$.

Para maximizar el aclaramiento los dos componentes pueden ser maximizados, pero el flujo de ultrafiltración es más fácil de manipular que el SC.

1.4.- Fracción de la droga eliminada por hemofiltración (FrHF):

Es un parámetro muy importante, está relacionado inversamente con el aclaramiento corporal (Keller y cols., 1989) de acuerdo con la fórmula: $FrHF = UFR/CL$

El balance entre las rutas de eliminación fisiológica y extracorpórea determina el impacto de la hemofiltración en la eliminación total de la sustancia.

2.-Factores que afectan la eliminación de las drogas por hemofiltración:

De acuerdo con los principios de hemofiltración el papel del tamaño molecular es fundamental para eliminar la droga por hemofiltración (Frigon y cols., 1984). De todas maneras para la mayoría de las sustancias de uso clínico frecuente, el tamaño molecular no es un factor limitante porque el tamaño de los poros de la membrana excede con creces el peso molecular de la mayoría de ellas (Golper TA, 1991).

2.1.- Volumen de distribución (Vd):

Se considera que es un determinante importante de la eliminación de una molécula por medios extracorpóreos. Para sustancias con baja unión a tejidos (bajo Vd) una porción importante de la droga permanecerá en el compartimento central. En este caso la droga es fácilmente disponible para eliminación por vía extracorpórea y otras vías. Las drogas con Vd altos tienen solo una pequeña parte accesible a la eliminación por TCRR. A pesar de todo puede ser necesario ajustar dosis (Keller y cols., 1989).

2.2. Unión a proteínas:

En general, solo el fármaco no unido a proteínas es farmacológicamente activo, es metabolizado, excretado y eliminado por sistemas de depuración extrarrenal. Las proteínas unidas a drogas no son filtradas. Hay muchos factores que tienen influencia en la posibilidad de que un fármaco se una a las proteínas, por ejemplo pH, concentración de la droga, de la proteína, bilirrubina, heparina, ácidos grasos (Keller y cols., 1983).

Hay relación entre el SC y la fracción no unida a proteínas según la formula: $F_u = 0,79 \cdot SC + 0,21$ (Golper TA, 1991), donde F_u es la fracción de la droga no unida a proteínas.

2.3.- Aclaramiento:

Si un fármaco puede cruzar libremente la membrana, el índice de ultrafiltración y el aclaramiento por ultrafiltración son idénticos. La fracción de dosis de la droga eliminada por hemofiltración se relaciona con el aclaramiento de dicha sustancia. Es inversamente proporcional al aclaramiento total corporal.

Para sustancias que se eliminan completamente de la sangre por mecanismos no renales, la contribución de la hemofiltración es pequeña. Por otra parte hay muchos antibióticos que se eliminan casi exclusivamente por vía renal (amnoglucósidos y cefalosporinas), para estas sustancias la contribución de la hemofiltración al aclaramiento total puede ser importante.

3.-*Consideraciones terapéuticas:*

El método más simple para monitorización de drogas es el propuesto por Golper TA (1985), esto implica la evaluación de la cantidad de droga eliminada diariamente e incrementar la dosis diaria en la misma cantidad. Por otra parte, Keller y cols., (1989) publicaron que para propósitos

prácticos es la fracción de dosis eliminada por CVVH el parámetro importante en los estudios farmacocinéticos.

La medida sistemática de la concentración en sangre de la droga se considera el método para monitorizar y adaptar el régimen de dosis administrada. Pero esto no siempre es factible. Los pacientes críticos reciben a menudo varios fármacos. Además, aunque la CVVH altera la farmacocinética de una molécula dada, el grado de alteración es menor o igual a la producida por el fallo multiorgánico. Golper TA (1991), concluye que la monitorización de los niveles plasmáticos es una buena opción cuando la concentración plasmática deseada es conocida. Añade que la diferencia entre la concentración actual plasmática y la deseada multiplicada por el Vd de la droga y el peso del paciente puede darnos el aumento de dosis necesaria para alcanzar dicha concentración.

Para antibióticos con amplio índice terapéutico (beta-lactámicos) la mayoría de los cuales se eliminan casi exclusivamente por vía renal, el aclaramiento conseguido por hemofiltración puede ser significativamente menor (dependiendo de los flujos usados) y dar como resultado niveles plasmáticos elevados. Ha sido descrita neurotoxicidad en pacientes con fracaso renal y tratamiento con cefalosporinas. Se puede calcular la dosis según el método anterior.

Por el contrario sustancias con estrecho margen terapéutico (vancomicina o aminoglucósidos) se utilizan los niveles terapéuticos para obtener la dosis necesaria, incluso cuando se supone que la farmacocinética de estos dos antibióticos durante la hemofiltración es conocida. Estas sustancias precisan ajuste cuidadoso de la dosis para evitar nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Sin embargo, para todos los métodos extracorpóreos y para todas las drogas administradas que se eliminan por estos métodos, es difícil obtener resultados consistentes por:

- a) el bajo número de pacientes en los estudios
- b) gran variabilidad individual en el estado clínico de los pacientes
- c) gran variedad de hemofiltros y de modos de hemofiltración que pueden ser utilizados

En general los datos de la literatura deben ser extrapolados a la clínica con precaución.

1.5.- INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM POSITIVAS:

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS INFECCIONES POR COCOS GRAMPOSITIVOS EN EL PACIENTE CRÍTICO: Utilidad de Linezolid.

En los últimos estudios epidemiológicos relacionados con infecciones en pacientes hospitalizados, se han constatado dos hechos: el incremento del porcentaje de infecciones por cocos grampositivos (CGP) (Martín y cols., 2003) y el desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos empleados. Este problema es más acuciante en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) (Alvarez Lerma y cols., 2005), por lo que, en estos enfermos la elección del tratamiento antibiótico y su adaptación (ajuste o desescalada) a cada momento de la evolución deba ser una práctica basada en el conocimiento profundo de las posibilidades terapéuticas, así como de las peculiaridades farmacocinéticas que afectan a los pacientes críticos.

Tratamiento dirigido a SAMR (Staphylococcus aureus meticilin resistente) y tratamiento empírico de neumonía con factores de riesgo para presentar cocos gram positivos).-

En los pacientes en los que se sospeche o se confirme el aislamiento de SAMR como causante de neumonía, el tratamiento clásico de elección ha sido la vancomicina. No obstante, este tratamiento se ha considerado sub-óptimo por algunos autores, ya que la vancomicina es un antibiótico de elevado peso molecular que no alcanza concentraciones altas a nivel pulmonar (Georges y cols., 1997) por lo que se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos para obtener C min séricas de 20 mg/l. La teicoplanina tiene las mismas limitaciones farmacocinéticas que la vancomicina.

Se ha comparado la eficacia de linezolid con vancomicina en dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, la supervivencia fue mayor en el grupo tratado con linezolid en comparación con el grupo tratado con vancomicina en dosis discontinuas en el conjunto de pacientes con neumonía por SAMR. Conociendo la excelente concentración que alcanza linezolid en tejido pulmonar no solo en voluntarios sanos sino también en pacientes críticos hace que hoy en día se considere este fármaco tratamiento de primera línea en la neumonía nosocomial por SAMR junto con la vancomicina (niveles plasmáticos 15-20 mg/l) (Conte y cols.,2000).

Se ha demostrado la menor eficacia de vancomicina cuando la CMI era mayor ó igual 1mg/l por lo que en estos casos se recomienda el uso de linezolid (Sakoulas y cols., 2004) duración óptima debe ser de 15 días, si bien 8 días pudiera ser suficiente si el tratamiento empírico ha sido adecuado y hay resolución clínica (Chastre y cols., 2003).

Recomendaciones para el tratamiento de la bacteriemia primaria y asociada a catéter por cocos gram positivos:

Tratamiento empírico: El tratamiento empírico en el caso de sospecha de bacteriemia relacionada con catéter es la vancomicina. La alternativa es teicoplanina o linezolid, aunque la experiencia con ellos es menor. Linezolid sería de primera elección en pacientes con elevado riesgo de desarrollar fracaso renal.

Tratamiento dirigido: en SAMR (*Staphylococcus aureus meticilin resistente*) con CMI entre 1 y 4 mg/l se puede emplear linezolid en monoterapia. Si la CMI es mayor de 8 mg/l es linezolid la opción más adecuada.

En caso de bacteriemia por *Enterococcus* spp. sin endocarditis o meningitis (resistente a vancomicina) se debe tratar con linezolid.

Tratamiento de infecciones intraabdominales causadas por cocos grampositivos:

En peritonitis nosocomial postoperatoria y peritonitis terciaria en UCIs con alta incidencia de SAMR puede ser útil la utilización de linezolid.

Tratamiento de las infecciones urinarias por cocos grampositivos:

En infecciones adquiridas en UCI o tras manipulación instrumental o quirúrgica se debe asociar vancomicina o linezolid.

Tratamiento de infecciones del sistema nervioso central debidas a cocos grampositivos:

El papel de linezolid como alternativa en la meningitis por *S. pneumoniae* no está establecido. La asociación de ceftriaxona junto con linezolid puede ser efectiva.

Para tratar la meningitis o ventriculitis por SAMR, se puede emplear linezolid como alternativa a vancomicina+rifampicina.

En infecciones por *Enterococcus spp.* si es resistente a vancomicina la única opción es el linezolid.

Recomendaciones de tratamiento de endocarditis por cocos grampositivos:

Se usa linezolid en Estafilococos resistentes a meticilina y en Enterococos resistentes a vancomicina tanto en válvula nativa como en válvula protésica.

Recomendaciones para el tratamiento de infecciones en partes blandas causadas por cocos grampositivos:

Es superior el linezolid frente a la vancomicina en el tratamiento de abscesos (pero no en celulitis ni en infección de herida quirúrgica) al tratar infecciones por SAMR. No hubo diferencias en el tratamiento de otros patógenos (Weigelt y cols., 2005).

No hay ensayos específicos sobre el tratamiento de infecciones causadas por Enterococos o Estreptococos especies deben seguirse los mismos criterios que para otras localizaciones, empleando linezolid en caso de resistencia a vancomicina (Olaechea Astigarraga y cols., 2007).

B) PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON LINEZOLID DE LAS INFECCIONES POR SAMR EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE LEÓN.

La infección por *Estafilococo aureus* es cada día más frecuente y la proporción de estas causadas por *Estafilococos aureus* meticilin-resistentes (SAMR) va en aumento. En nuestra unidad en el último año un 19,5% de las infecciones nosocomiales, neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), infección urinaria asociada a sondaje uretral (ITU) y bacteriemias asociadas a catéter y primarias (BAC 1ª-CVC), fueron producidas por SAMR, siendo el responsable del 40,3% de la NAV. La proporción de SAMR sobre *Estafilococo aureus* meticilin-sensible (SAMS) es cada día mayor y en la unidad un 69,56% de los *Estafilococos aureus* son resistentes a meticilina.

Se debate en la literatura cual es el tratamiento idóneo de las infecciones por SAMR. La vancomicina es el tratamiento estándar de las mismas, pero se ha visto que no es el fármaco ideal ya que posee un alto potencial tóxico, es de difícil manejo en pacientes con insuficiencia renal, necesita monitorizar sus niveles plasmáticos para asegurar su eficacia y evitar la toxicidad, tiene una escasa penetración en tejido pulmonar, la presencia de cuerpos extraños, catéteres etc, limita su acción y su poder bactericida es inferior a la de los betalactámicos.

Es posible que las infecciones por SAMR tengan un peor pronóstico, aunque no está aclarado si este aumento en la mortalidad se debe a factores tales como mayor comorbilidad, más gravedad individual o a un tratamiento inapropiado (Azanza JR, 2004, Ioanas M, 2004, Combes A, 2005).

Recientemente diversos trabajos apuntan a que el tratamiento con linezolid de la NAV producida por SAMR es más eficaz que la vancomicina (Kollef M, 2004; Rello J, 2005). También hay estudios en los que se pone de manifiesto que el uso del linezolid es superior al de la vancomicina desde un punto de vista coste-eficacia (Grau S, 2005; Plosker GL, 2005).

Actualmente el linezolid se usa en la infección estafilocócica resistente a meticilina demostrada en pacientes con insuficiencia renal, en NAV que en 72 horas no mejora o se deteriora en el mismo plazo de tiempo o bien en recidiva y en infección por SAMR asociada a drenajes ventriculares. A la vista de los trabajos comentados, de las ventajas teóricas del linezolid frente a la vancomicina y de la frecuencia de la infección por SAMR se podría utilizar el linezolid en las siguientes situaciones:

- 1) Resistencia a glicopéptidos
- 2) Alergia a glicopéptidos
- 3) Se produzcan efectos indeseables a glicopéptidos durante el tratamiento
- 4) Infección por SAMR (empírico, infección confirmada) en pacientes con insuficiencia renal
- 5) Mientras se mantenga la situación de endemia, en brotes epidémicos o en pacientes colonizados por SAMR que presenten shock séptico, sepsis grave (SEPSIS GRAVE: sepsis con disfunción de órganos, hipoperfusión (alteración del nivel de conciencia, oliguria, acidosis láctica) y/o hipotensión. SHOCK SÉPTICO: sepsis grave con hipotensión inducida por la sepsis a pesar de reposición de fluidos o bien de necesidad de aminas vasoactivas para mantener la situación hemodinámica) nosocomiales con o sin foco demostrado que aparezcan tras 7 días de ingreso o NAV tardía grave (7 días o más) (NAV GRAVE: Neumonía que produce sepsis grave

y/o shock séptico y/o insuficiencia respiratoria que necesite FiO₂ de 0.35 o más para mantener saturación arterial de O₂ > 90% o necesidad de ventilación mecánica o si el paciente está en ventilación mecánica la necesidad de utilizar FiO₂ >5 y PEEP > de 5 cm de H₂O), como tratamiento empírico.

6) Tratamiento de la NAV por SAMR (demostrada) que se deteriora en 72 horas o menos de tratamiento (deterioro función respiratoria, sepsis grave, shock séptico, progresión radiológica con afectación multilobar, cavitación) o sin mejoría clínica (desaparición de la fiebre, disminución del recuento leucocitario, disminución de proteína C, procalcitonina, interleukina-6) tras 72 horas de tratamiento, si sepsis grave/shock séptico/insuficiencia respiratoria severa puede ser más apropiado evaluar la respuesta al tratamiento cada 24 horas y la mejoría debería de producirse en las primeras 48 horas. También se utilizará linezolid en neumonía recidivante y en toda infección nosocomial por SAMR de mala evolución (persistencia de la clínica, sepsis grave, shock séptico).

7) La ventriculitis asociada a drenaje ventricular, como tratamiento empírico en situación de endemia o paciente colonizado por SAMR, en casos de sepsis grave, shock séptico, y/o deterioro del nivel de conciencia (disminución del GCS en más de 3 puntos) completando el mismo tras la confirmación microbiológica.

8) En la ventriculitis asociada a drenaje ventricular confirmada se usará linezolid en aquellos con respuesta clínica subóptima después de 72 horas de tratamiento con glicopéptidos y/o falta de respuesta microbiológica a las 48 horas de tratamiento con glicopéptidos.

9) En la infección comunitaria por sospecha de SAMR (Adicción a drogas. Tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses. Ingreso hospitalario en los últimos 3 meses, pacientes que viven en residencias. Inmunodeprimidos, diabéticos, insuficiencia renal, cirrosis).

Como tratamiento empírico y como tratamiento de la infección demostrada en casos de shock séptico, sepsis grave sin foco, infección de partes blandas o neumonía grave y en todos los anteriores con mala evolución a pesar de tratamiento con glicopéptidos.

INDICACIONES DE USO DEL LINEZOLID EN EL HOSPITAL:

1) En pacientes con fallo renal o que lo desarrollen durante el tratamiento con glicopéptidos y también aquello que desarrollen otras complicaciones durante el tratamiento con glicopéptidos.

2) En resistencia a glicopéptidos, alergia a glicopéptidos

3) En ventriculitis con drenaje ventricular

4) En sepsis grave, shock séptico secundario a infección de partes blandas como tratamiento empírico en paciente con sospecha de infección por SAMR y en infección documentada por SAMR.

5) En sepsis grave, shock séptico en paciente hematológico inmunodeprimido con infección documentada por SAMR secundario a neumonía. Queda pendiente su aprobación para su uso en casos de bacteriemias primarias por SAMR en paciente hematológico inmunodeprimido con sepsis grave, shock séptico.

En la UCI del Hospital de León durante el año 2008 (ENVIN) se han identificado distintas infecciones por bacterias grampositivas (Tablas 4, 5, 6 y 7):

<u>Germen</u>	<u>Nº</u>	<u>%</u>
<i>St.epidermidis</i>	16	17,78
<i>St.aureus</i>	10	11,11
<i>St.coagulasa negativo</i>	10	11,11
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	4,44
<i>SAMR</i>	4	4,44
<i>Strep.viridans</i>	2	2,22
<i>Enterococcus faecium</i>	2	2,22
<i>Streptococcus</i>	1	1,11

Tabla 4. Microorganismos aislados en infecciones intra-UCI.

Localización	Nº
Bacteriemia primaria	20
Infección de catéter vascular	18
Infección urinaria asociada a sonda	16
Neumonía asociada a ventilación	9
Traqueobronquitis	8
Infección cutánea y de tejidos blandos	5
Bacteriemia secundaria a catéter	5
Infección del SNC	2
Infección quirúrgica	2
Bacteriemia secundaria a infección orina	2
Infección urinaria no asociada a sonda	1
Bacteriemia secundaria a infección de partes blandas	1
Bacteriemia secundaria a infección respiratoria	1

Tabla 5. Infecciones adquiridas intra-UCI.

Infección	Germen	Nº	%
Neumonía	<i>St. aureus</i>	5	41,67
	<i>Streptococcus</i>	2	16,67
Infección urinaria asociada a sonda	<i>Enterococcus</i>	2	11,11
	<i>St.epidermidis</i>	1	5,56
	<i>Streptococcus</i>	1	5,56
Bacteriemia primaria y asociada a catéter	<i>St. epidermidis</i>	6	23,08
	<i>St. coag. neg</i>	5	19,23
	<i>St. aureus</i>	2	7,69
	<i>SAMR</i>	2	7,69
	<i>Enterococcus</i>	4	5,19
Bacteriemia secundaria a otros focos	<i>SAMR</i>	1	25
	<i>St.epidermidis</i>	1	25

Tabla 6. Microorganismos grampositivos aislados en las diferentes infecciones.

Infeccion	Germen	Nº	%
Infecciones comunitarias	<i>St.pneumoniae</i>	15	19,48
	<i>SAMR</i>	4	5,19
	<i>St.aureus</i>	3	3,90
	<i>St.epidermidis</i>	1	1,30
	<i>Enterococcus</i>	2	7,69
Infecciones nosocomiales extra-UCI	<i>St.epidermidis</i>	3	11,11
	<i>St.aureus</i>	3	11,11
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	7,41
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	3,70
	<i>SAMR</i>	1	3,70
	<i>St.coag. neg.</i>	1	3,70

Tabla 7. Microorganismos grampositivos aislados en infecciones comunitarias e intra-UCI.

2. OBJETIVOS.

Teniendo en cuenta las consideraciones hechas con anterioridad, en este trabajo se pretenden conseguir los siguientes objetivos fundamentales:

- Analizar la farmacocinética del linezolid durante las técnicas continuas de depuración extrarrenal (hemodiafiltración o hemofiltración venovenosa continua) en pacientes críticos con fracaso renal agudo.
- Establecer unas recomendaciones de dosis óptima de linezolid en pacientes críticos con fracaso renal agudo tratados con depuración extrarrenal para conseguir terapia antimicrobiana efectiva.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1.- Diseño del estudio:

Se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado antes de la inclusión en el estudio (Anexo II).

Los pacientes solo eran incluidos en el estudio si firmaban el consentimiento para ello.

Estudio prospectivo, clínico llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de León. Realizado de acuerdo con las guías del Comité de Ética de esta Institución (Anexo III).

3.2.- Pacientes:

1.- Criterios de inclusión:

Pacientes con fracaso renal agudo, de edad mayor o igual a 18 años con infección probada o sospechada de causada por bacterias gram positivas tratados con linezolid.

Todos ellos recibían además tratamiento con TCRR.

Se permitió la asociación, si el paciente lo precisaba de amins, anticoagulantes, sedantes, analgésicos y protector gástrico. También el uso concomitante de antibióticos que cubren bacterias gram negativas y antimicóticos cuando era necesario.

2.- Criterios de exclusión:

Edad menor de 18 años y antecedentes de hipersensibilidad al linezolid.

3.3.- Administración de linezolid :

Todos los pacientes recibieron 600mg de linezolid (Zyvoxid de laboratorios Pfizer) cada 12 horas intravenoso. El linezolid se administró en un periodo de 30 minutos a través de una vía central diferente a la usada para las TCRR.

El paciente debería llevar 48 horas con tratamiento con linezolid antes de la extracción de muestras. La duración mínima del tratamiento fue de 2 semanas.

La decisión de tratamiento con linezolid fue previa a la inclusión del paciente en el estudio.

3.4.- Procedimientos:

A) Se determinaron los niveles de linezolid en plasma y en el efluente.

A.1) Extracción de muestras para el estudio farmacocinético:

A.1.1) Se extraen 5 ml de sangre y de efluente utilizando los tubos de suero (tubos SST de Vacutainer).

A.1.2) A continuación, en un periodo de tiempo que no debe superar los 30 minutos, se centrifuga la muestra durante 10 minutos a 3500 rpm.

A.1.3) Seguidamente se recoge con pipeta el suero sobrenadante (más de 1 ml) y se trasvasa a otro tubo de plástico que se cierra con tapón.

Cada tubo está etiquetado, tinta indeleble, con la identificación del paciente, tipo de muestra, fecha y hora de extracción.

A.1.4) Las muestras se conservaran hasta su envío a laboratorio, en un congelador a -70°C .

A.2) Cronograma:

Las muestras se extraen a partir de las 48 horas de inicio del tratamiento con linezolid.

Las muestras de sangre fueron extraídas de la línea arterial. Se obtendrán antes de iniciar la infusión de la dosis, a los 30 min de finalizada la dosis, a la hora, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 horas.

Al mismo tiempo se obtendrán muestras de efluente y se mide el volumen de efluente en ese intervalo de tiempo.

3.5.- Tratamiento con técnicas de sustitución renal:

- 1) Se obtiene un acceso vascular mediante un catéter de doble luz en una vena central.
- 2) Máquina Prismaflex de Hospal.
- 3) Membrana AN69 de alta permeabilidad y de superficie $0,9 \text{ m}^2$.
- 4) Utilizamos las modalidades de CVVHDF o CVVHF. El flujo de ultrafiltrado fue de 35 ml/kg, flujo de diálisis de 0 a 1l/h. En la modalidad CVVHDF la reposición fue 50% pre y 50% postfiltro. Cuando se usó CVVHF el 100% de la reposición fue prefiltro. El flujo de sangre fue de entre 150-220 ml/min.
- 5) Líquido de reposición de Hospal con bicarbonato como tampón.
- 6) Como anticoagulante se usó heparina sódica a través del filtro para TTPa en rama venosa de 1,7 veces el control.
- 7) El circuito extracorpóreo se cambia cada 48 horas o cuando se coagula el filtro.
- 8) Los datos se registraron en un cuaderno de recogida de datos (AnexoIV).

3.6.- Método de cuantificación del linezolid:

Para poder obtener los niveles de linezolid presentes en las distintas muestras se necesita un método analítico de cuantificación del Linezolid. La técnica HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia) parece ser un método adecuado.

La cromatografía es un método físico de separación en el que los compuestos a separar se distribuyen entre dos fases:

- **Fase estacionaria sólida**, de gran área superficial y
- **Fase móvil, líquida** que es un fluido que pasa a través o a lo largo de la fase estacionaria.

Los compuestos eluidos (que han atravesado la fase estacionaria) son transportados por la fase móvil a un detector que los registra en forma de curvas gaussianas. Dichas señales se denominan picos cromatográficos y el conjunto de picos y líneas base registrados se denomina cromatograma.

Los picos cromatográficos dan información cualitativa y cuantitativa de la mezcla en cuestión:

1. Cualitativa: el tiempo de retención T_R es siempre constante para cada compuesto bajo condiciones cromatográficas idénticas. Por tanto un pico puede ser identificado por comparación de tiempos de retención a partir de un patrón conocido.
2. Cuantitativa: el área de un pico es proporcional a la cantidad de muestra inyectada, y consecuentemente a la cantidad de fármaco en la muestra analizada.

Peng y cols., (1999), determinaron Linezolid por medio de HPLC. Lo hicieron en plasma de perros, ratas, ratones y conejos. Linezolid y un estándar interno fueron extraídos en una fase sólida y separados con acetonitrilo en agua al 20% como fase móvil. Se usó para el análisis

cuantitativo el ratio área del pico de linezolid / área del pico del estándar basado en absorbancia a 251 nm.

Borner y cols., (2001), describieron un método para determinación de Linezolid. Después de precipitar las proteínas del suero con ácido perclórico el sobrenadante libre de proteínas fue separado por cromatografía isocrática en fase reversa, con una columna de Nucleosil-100 5C18. La fase móvil consistió en una mezcla de acetonitrilo y acetato de sodio en agua ajustado a un pH de 3,7. Las muestras de orina fueron diluida con solución tampón acuosa. Tras la elución de la columna el Linezolid fue monitorizada a 250 nm. Se hicieron estudios comparativos de los resultados obtenidos por HPLC con los resultados obtenidos usando ensayos microbiológicos.

Tobin y cols., (2001), también usaron HPLC para la detección de Linezolid. Utilizaron como fase estacionaria Hypersil 50 DS. La fase móvil fue ácido ortofosfórico 1%, metanol 30%, ácido heptano sulfónico 2g/l, pH 5. Se usó absorbancia en el UV (longitud de onda 254 nm). Las muestras fueron preparadas mezclando con acetonitrilo y un volumen de inyección de 20µL.

Buerger y cols., (2003), desarrollaron un método rápido mediante HPLC usando detección UV para la determinación de Linezolid en plasma y microdializado. Tras la preparación de las muestras, usando acetonitrilo para plasma y agua para el microdializado; se inyectaron 20 µL y fue usado una columna RP-18 como fase estacionaria.

En nuestro método de cuantificación seguimos la siguiente pauta:

Productos utilizados:

Se han utilizado los siguientes productos comerciales:

Acetato Sódico de SIGMA; Acetonitrilo calidad HPLC de Merck; Linezolid (PNU-0100766) suministrado por Pfizer. Corp. (Lot. N° LZD05008V) y cuya información técnica se adjunta como Anexo I; Oxfendazol (2 Metoxicarbonilamino-5-fenilsulfinibenzimidazol; Peso Molecular de 315,16 y fórmula empírica: C₁₅ H₁₃ N₃ O₃ S) de SIGMA.

I.-Preparación de las muestras patrones en líquido de ultrafiltración:

Para la elaboración de la recta patrón de Linezolid en muestras de Ultrafiltrado:

En primer lugar, preparamos las soluciones de Linezolid en Líquido de Ultrafiltrado (LU) a las concentraciones recogidas en la Tabla 8 y siguiendo los procesos de dilución sucesivos recogidos en dicha Tabla 8.

N° de muestra	Cantidad a tomar	Cantidad de Líquido de Ultrafiltrado (LU) a añadir	Concentración de la muestra
Madre (M)	10 mg Linezolid	5 ml de LU	2 mg/ml
1	50 µl de M	950 µl de LU	1000 µg/ml
2	100 µl de 1	900 µl de LU	100 µg/ml
3	50 µl de 2	950 µl de LU	50 µg/ml
4	25 µl de 3	975 µl de LU	25 µg/ml
5	100 µl de 2	900 µl de LU	10 µg/ml
6	100 µl de 3	900 µl de LU	5 µg/ml
7	100 µl de 5	900 µl de LU	1 µg/ml

Tabla 8. Diluciones preparadas de linezolid en ultrafiltrado.

A continuación, tomamos 200 µl de cada una de las soluciones de Linezolid (2 a 7), a cada una de las cuales añadiremos 50 µl de Oxfendazol (25 µg/ml) como Estandar (Externo ya que no se requiere proceso de extracción previo al análisis). Estas muestras se analizaron por HPLC según el método señalado posteriormente.

I.- Preparación de las muestras patrones en plasma:

Para la elaboración de la recta patrón de Linezolid en muestras de plasma:

En primer lugar, preparamos las soluciones de Linezolid en salino (solución al 9 % de cloruro sódico en agua desionizada) a las concentraciones recogidas en la Tabla 9.

Nº de muestra	Cantidad de Linezolid	ml de salino	Conc. Muestra
Muestra A	2mg	10 ml de salino	200 µg/ml
Muestra B	500 µl de A	500µl de salino	100 µg/ml
Muestra C	500 µl de B	500µl de salino	50 µg/ml
Muestra D	500 µl de C	500µl de salino	25 µg/ml

Tabla 9. Muestras de linezolid en suero salino.

A distintas cantidades de plasma control (procedente de muestras cedidas por el Banco de Sangre del Hospital de León) se les añaden las cantidades correspondientes de las muestras reseñadas en la Tabla 9, resultando unas concentraciones finales de Linezolid en plasma de 2,5 a 100 µg/ml (recogidas en la Tabla 10). Las muestras de los distintos patrones preparados, se congela a -20°C hasta el momento de su utilización. Se prepara una solución de Oxfendazol como estandar de 25 µg/ml.

N° de muestra	Cantidad a tomar	Cantidad de plasma control a añadir	Concentración de la muestra
Patrón 1	50 µl de A	950 µl de plasma	100 µg/ml
Patrón 2	50 µl de B	950 µl de plasma	50 µg/ml
Patrón 3	50 µl de C	950 µl de plasma	25 µg/ml
Patrón 4	50 µl de D	950 µl de plasma	12,5 µg/ml
Patrón 5	20 µl de D	980 µl de plasma	5 µg/ml
Patrón 6	10 µl de D	990 µl de plasma	2,5 µg/ml

Tabla 10. Concentración patrón de linezolid en plasma.

Método de extracción

Tras la descongelación de las muestras a temperatura ambiente, y homogeneización, la muestra se procesó siguiendo un protocolo analítico básico descrito por Alvinieri y Galtier, (1984):

- Una alícuota de 200µl de plasma de cada concentración preparada o de las muestras problema se deposita en un tubo de polipropileno “Eppendorf”
- Adicionar 100 µl del IS (estándar interno)
- Adicionar 300µl de acetonitrilo para precipitar las proteínas
- Agitar en vortex 30’’
- A continuación, los tubos son centrifugados en centrifuga Eppendorf a 13400 rpm (12100g) durante 10 minutos para separar completamente la fase hidrosoluble del precipitado proteico.
- Inyectar 50µl en el HPLC.

I.-Análisis por HPLC:

Instrumentación:

Se ha utilizado un cromatógrafo líquido "Waters", formado por los siguientes módulos (Figura 7):

- Bomba de doble pistón con velocidad de flujo, temperatura y gradiente programables "Waters" (modelo 600E).
- Inyector "Rheodyne", con lazo de 50 μ l.
- Detector de longitud de onda variable ultravioleta-visible, modelo "WatersTM 486".
- Registrador-integrador Pentium III (software sistema Waters Empower[®]).
- Precolumna que incorpora dos filtros de 2 μ m de poro y un relleno peculiar NUCLEOSIL C18 con un tamaño de partícula de 10 μ m.
- Columna "Scharlau", NUCLEOSIL 120-C18, 10 μ m de partícula, 250×4 mm.

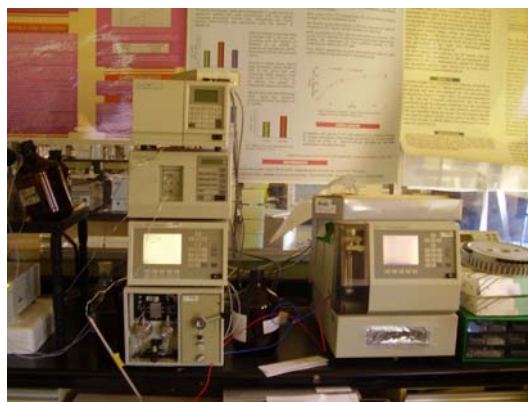


Figura 7. Sistema cromatográfico utilizado, (Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de León)

Condiciones cromatográficas

La fase móvil utilizada en las determinaciones estuvo formada por una mezcla en distintas proporciones de los siguientes elementos:- Acetonitrilo (calidad HPLC) (**componente A**).

- Acetato Sódico 25 mM (2,050 g/l) ajustado a pH 5,0 con ácido acético (**componente B**).

Cada componente en su preparación se filtró, a través de discos "Millipore" de 0,45 µm de diámetro, con ayuda de un dispositivo de filtración por vacío, con objeto de eliminar la posible presencia de partículas sólidas. Posteriormente, cada uno de los elementos se desgasificó en un baño ultrasónico, y ambos, en el proceso de mezcla en la constitución del gradiente fueron gasificados con helio.

La detección de los elementos objeto del ensayo y el estándar interno y/o externo, se realizó a una longitud de onda de 251 nm.

Flujo de 1 ml/min para la fase móvil, constituida por un 20% de A y 80% de B.

Temperatura de la columna: 30 °C.

En las condiciones cromatográficas indicadas se obtienen cromatogramas como el recogido en la figura 8, donde se identifican el linezolid a un tiempo de retención de 6 y oxfendazol de 8,8.

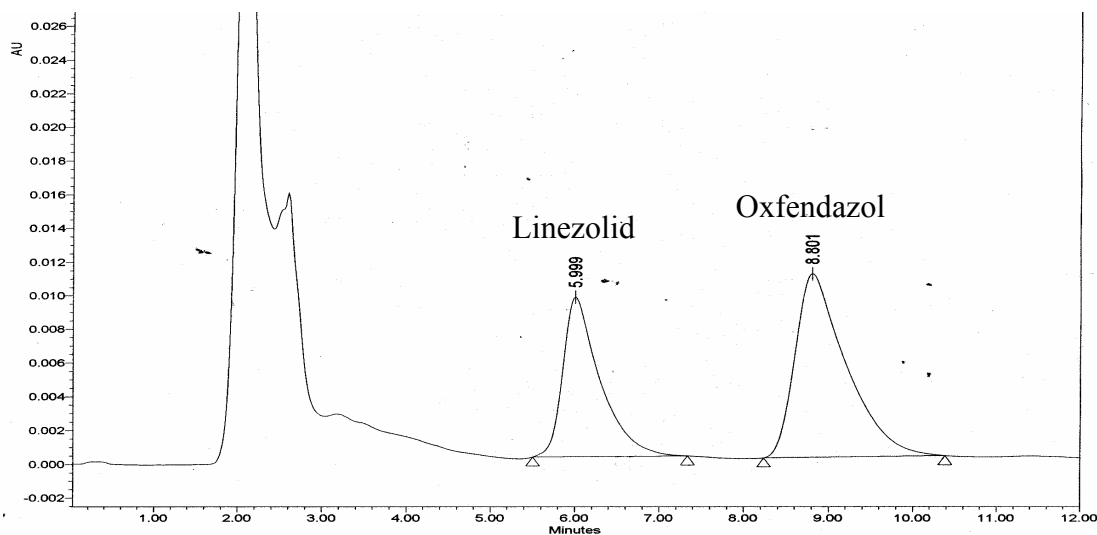


Fig. 8. Representación de un Cromatograma

Recta patrón de Linezolid en líquido de ultrafiltración:

Para cada una de las concentraciones de Linezolid estudiadas, y teniendo en cuenta que ha sido empleado el Oxfendazol como estándar externo (ES), se ha determinado (siempre por inyección por triplicado) el “Ratio” entre el área cromatográfica correspondientes al pico del “LINEZOLID” ($T_r = 6,0 \pm 0,2$) y el área correspondiente al “OXENDAZOL” (ES) ($T_r = 8,8 \pm 0,2$) (Tabla 11 y Figura 9):

La ecuación de la regresión lineal (Figura 9) obtenida en la elaboración de la Recta patrón de Linezolid en líquido de ultrafiltración (para concentraciones entre 1 y 100 µg/ml) fue:

$$Y \text{ (r atio Lin/OXFZ)} = 0,0201 \bullet X \text{ (Conc. Linezolid)} - 0,0174$$

($R^2 = 0,9984$).

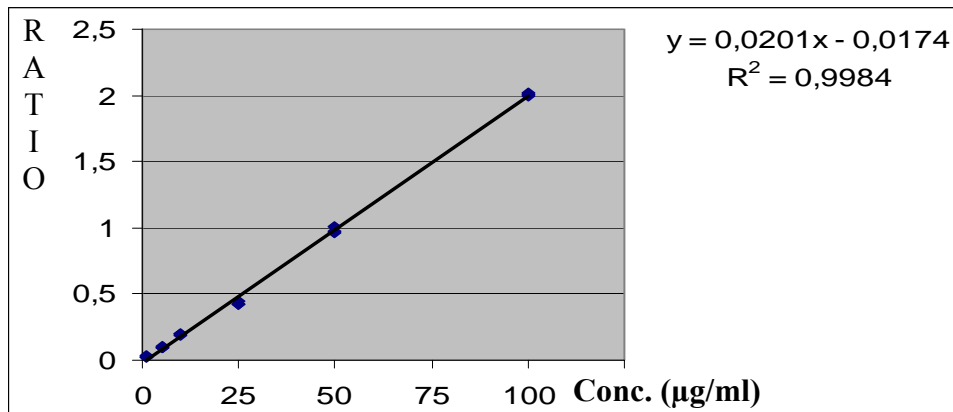


Figura. 9. Regresión Lineal. Recta patrón de Linezolid en líquido de ultrafiltración.

Concent. patrón	Área Linezolid	Área OXFZ	Ratio
1,0 (µg/ml)	10541	459663	0.0229
	12802	491087	0.0261
	14059	456118	0.0308
5,0(µg/ml)	44682	461687	0.0968
	49152	461687	0.1033
	30534	339889	0.0898
10,0 (µg/ml)	94935	490046	0.1937
	95408	485757	0.1964
	91548	490271	0.1867
25,0 (µg/ml)	175604	411972	0.4263
	211141	477911	0.4418
	198604	472398	0.4204
50,0 (µg/ml)	475318	470968	1.0092
	485179	497649	0.9749
	462428	480103	0.9632
100,0 (µg/ml)	877507	438894	1.9994
	1002354	497597	2.0144
	993805	494728	2.0088

Tabla 11. Valores obtenidos para construir la recta patrón de linezolid en líquido de ultrafiltración.

Recta patrón de Linezolid en plasma:

Para cada una de las concentraciones de Linezolid estudiadas, y teniendo en cuenta que ha sido empleado el Oxfendazol como Estandar Interno, se ha determinado (siempre por inyección por triplicado) el “Ratio” entre el área cromatográfica correspondientes al pico del “LINEZOLID” y al “OXENDAZOL” (IS) (Tabla 12 y Figura 10):

La ecuación de la regresión lineal obtenida en la elaboración de la Recta patrón de Linezolid en plasma (para concentraciones entre 2,5 y 100 µg/ml) fue:

$$Y (\text{r atio Lin/OXFZ}) = 0,057 \bullet X (\text{Conc. Linezolid}) - 0,0045$$

($R^2 = 0,999$).

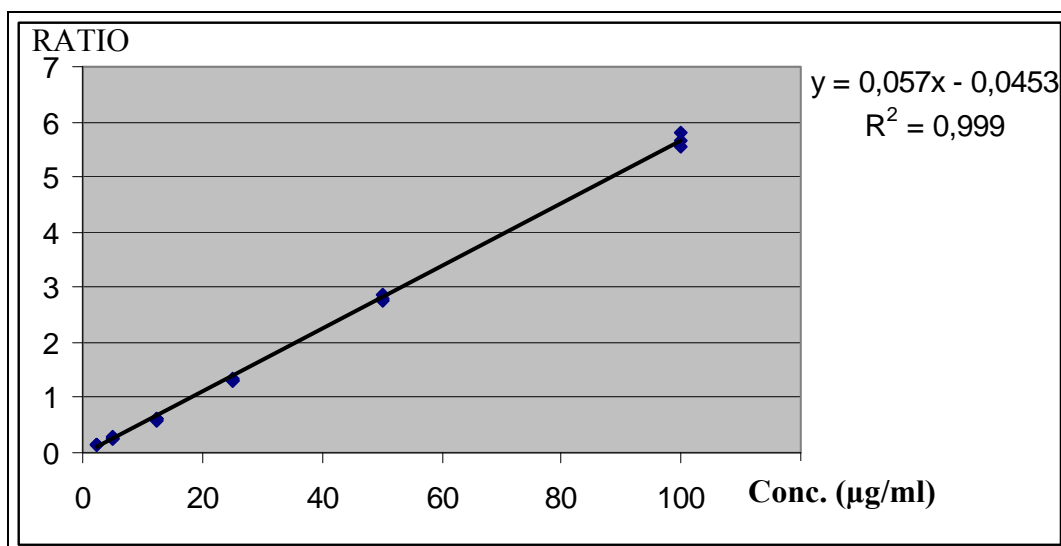


Fig. 10. Regresión Lineal. Recta patrón de Linezolid en plasma

Concent. patrón	Área Linezolid	Área OXFZ	Ratio
2,5 (µg/ml)	39855	248247	0,16055
	37585	230761	0,16287
	45724	281839	0,16223
5,0(µg/ml)	63736	255987	0,24898
	68283	256128	0,26660
	69743	253039	0,27562
12,5 (µg/ml)	158963	266164	0,59724
	171835	272324	0,63100
	166869	274230	0,60850
25,0 (µg/ml)	337282	256981	1,31248
	328128	249797	1,31358
	340962	253667	1,34413
50,0 (µg/ml)	691946	240695	2,87478
	730091	260420	2,80351
	738757	269197	2,74430
100,0 (µg/ml)	1413938	250525	5,64390
	1430457	257074	5,56438
	1492743	257970	5,78650

Tabla 12. Valores obtenidos para la construcción de la recta patrón de linezolid en plasma.

3.7.- ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO:

Los datos relativos a las concentraciones plasmáticas y en el efluente de linezolid, determinada a los distintos tiempos de muestreo, fueron analizados utilizando un modelo bicompartimental.

Se utilizó el programa farmacocinético PK solutions. Los métodos farmacocinéticos usados ya habían sido descritos por Thalhammer y Hörl, (2000).

El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) se calculó según la ecuación $t_{1/2} = \ln 2 / K_{el}$ donde K_{el} es la constante de eliminación.

La AUC (área bajo la curva) se calculó por regla trapezoidal y por extrapolación desde el último tiempo experimental hasta infinito.

El aclaramiento total (CL_{tot}) se estimó como $CL_{tot} = \text{dosis iv} / AUC$.

El volumen de distribución en estado estacionario fue calculado como:
 $V_{dss} = CL / K_{el} [\text{dosis} / AUC \cdot K_{el}]$

El aclaramiento mediante hemofiltración CL_{Hf} se determinó mediante la formula: $CL_{Hf} = (QUFR + QD / C_{uf}) / C_a$, donde QUFR es el flujo de ultrafiltrado, QD es el flujo de diálisis, C_{uf} es la concentración de fármaco en el ultrafiltrado y C_a es la concentración en la sangre.

El coeficiente de cribado (SC) se calculó como $SC = C_{uf} / C_a$. C_{uf} es la concentración de la droga en el ultrafiltrado y C_a es la concentración en la línea arterial del circuito extracorpóreo. Estos cálculos se hicieron para cada par de muestras.

La cantidad de droga eliminada durante la hemofiltración fue calculada como $Re \text{ (mg)} = C_{max} - C_{min} / C_{max} \cdot 100$ donde C_{max} y C_{min} son la concentración máxima y mínima de la droga en suero.

Los resultados se calcularon para cada paciente.

Se determinaron los valores medios y la desviación estándar.

Además se calculó el tiempo que pasaba el paciente por encima de la concentración inhibitoria mínima $t > CIM$ siguiendo la ecuación descrita por Traummuller y cols. (2002):

$$t > CIM = \ln \left[\frac{\text{dosis}}{Vd \cdot CIM} \right] \cdot \left[\frac{t_{1/2}}{\ln(2)} \right] \cdot \left(\frac{100}{DI} \right)$$

ln es el logaritmo neperiano y DI es el intervalo de dosis expresado en horas, se estimó para la dosis administrada que fue de 600 mg/12h y la CIM de 4 mg/l y de 2 mg/l, que son las CIM para microorganismos considerados susceptibles al linezolid. Calculamos la concentración plasmática en equilibrio estable (C_{ps}) según la fórmula $C_{ps} = \text{Dosis} / CL_{tot}$ y la dosis suplementaria necesaria para alcanzar la concentración plasmática en estado estable deseada utilizando la fórmula descrita por Joy y cols., 1998:

$$D_{supl} = C_{ps} \cdot CIHVDF \cdot T \quad (\text{donde } T \text{ es el intervalo entre dosis}).$$

PARÁMETRO	FÓRMULA
t _{1/2}	ln2/Kel
CL _{tot}	dosis iv/AUC
V _{dss}	CL/Kel[dosis/AUC.Kel]
CLHF	(QUFR+QD/Cuf)/Ca
SC	Cuf/Ca
Re	C _{max} -C _{min} /C _{max} .100
FrHF	(UFR/CL).Sc

Tabla 13. Principales parámetros farmacocinéticos.

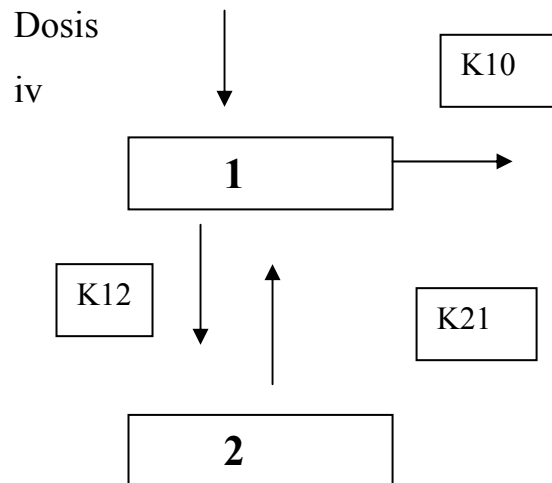


Figura 11. Esquema de modelo farmacocinético bicompartimental.

Los cálculos relativos al estudio farmacocinética se llevaron a cabo con un ordenador personal de las características siguientes:

- Microprocesador Pentium IV de 2,40 GHz.
- Programa específico para estudios farmacocinéticos: PK SOLUTIONS.
- Hoja de cálculo: MICROSOFT EXCEL 2000.
- Programa estadístico: SPSS.

3.8.- Análisis estadístico:

Para los valores obtenidos se calculó la media y la desviación estándar.

Para determinar si había relación estadísticamente significativa entre el pronóstico y el tiempo que pasaba el paciente con concentraciones en sangre por encima de la MIC se utilizó el test de Chi cuadrado. Se utilizó como nivel de significación para decidir si las diferencias eran o no significativas el de $p \leq 0,05$.

4. RESULTADOS.

4.1.-CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES:

Doce pacientes críticos (seis mujeres y seis hombres) con fracaso renal agudo en el contexto de sepsis más infección probada o sospechada por gérmenes Gram-positivos fueron incluidos en el estudio.

Usando hemofiltración o hemodiafiltración veno-venosa continua como tratamiento del fracaso renal agudo mediante la máquina Prismaflex. En todos la membrana era AN69 y el área del hemofiltro fue de 0,9 m². La edad media fue de 65 años (± 12) y el peso medio fue de 63,75 Kg ($\pm 11,20$).

El valor medio del APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) fue de 25,9 (± 6).

Todos los pacientes estaban en anuria y necesitaban tratamiento con ventilación mecánica. Además recibieron tratamiento con protector gástrico (pantoprazol) o noradrenalina y sedoanalgesia con midazolam y fentanilo o cloruro mórfico.

La anticoagulación se prescribió a través del filtro con heparina sódica para aquellos pacientes que no tenían coagulopatía o plaquetopenia importante; en caso contrario permanecieron sin anticoagulación.

El flujo medio de sangre (QB) fue de 192ml/min ($\pm 24,16$).

El flujo medio de ultrafiltrado (QUFR) fue de 2141,6 ml/h ($\pm 462,1$) y el de diálisis (QD) de 583,3 ml/h ($\pm 514,9$) y se usó en 7 pacientes.

Año de captación	Nº paciente	Edad	Sexo	Peso	QUFR	QD	QB
2005	1	44	M	60	2000	0	170
2005	2	78	M	50	1800	0	150
2006	3	75	M	60	2000	0	200
2006	4	71	V	60	2000	0	200
2006	5	37	V	80	2800	1000	220
2006	6	67	M	55	2000	1000	170
2006	7	59	V	70	3000	1000	200
2006	8	79	M	50	2000	0	200
2007	9	70	V	75	2600	1000	160
2008	10	66	M	50	2000	1000	200
2008	11	68	V	75	2600	1000	220
2008	12	66	V	80	3000	1000	220

Tabla 14. Características de los pacientes y de la terapia de sustitución renal.

Paciente	Diagnóstico	Germen aislado	APACHE II	Resultado
1	Sepsis	Corynebacterium	19	Exitus
2	Neumonía	No germen	22	Vivo
3	Sepsis	Pseudomonas	30	Exitus
4	Bacteriemia	Enterococcus	29	Vivo
5	Politrauma. Sepsis	St.haemolyticus	12	Vivo
6	Neumonía	St.epidermidis	30	Exitus
7	HSA. Sepsis	St. epidermidis	29	Vivo
8	Shock séptico	Enterococcus	30	Vivo
9	Miocarditis	St. epidermidis	26	Vivo
10	Shock séptico	Enterococcus	27	Exitus
11	Shock séptico	Enterococcus	34	Vivo
12	Sepsis	Enterococcus	23	Exitus

Tabla 15. Diagnóstico y pronóstico de los pacientes.

Tiempo (h)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Paciente 11	Paciente 12
0	3,23	1,19	4,89	1,69	1,02	2,24	0,71	7,76	3,40	3,76	2,25	0,0054
0,5	5,14	37,70	13,77	9,96	8,36	13,64	9,94	9	15,09	11,15	13,57	2,48
1	4	24,96	54,89	8,90	9,69	11,99	7,55	7,42	13,57	8,71	12,76	2,27
2	3,98	20,78	49,07	8,86	7,25	10,12	4,60	7,32	11,49	7,19	12	1,87
4	2,36	19,29	37,75	4,76	4,19	8,51	4,58	5,11	8,78	5,88	9,20	0,87
6	1,98	17,09	29,11	4,22	3,11	6,29	3,46	4,91	7,02	5,51	7,98	0,48
8	1,84	11,48	28,64	2,85	2,29	4,44	2,21	4,49	5,83	4,65	7,39	0,13
10	1,76	10,63	23,75	2,21	1,89	3	1,60	4,22	5,58	Nd	5,14	0,11
12	1,01	4,82	17,48	1,69	1,71	3,40	1,21	3,41	4,05	Nd	4,73	0,03

Tabla 16. Concentraciones plasmáticas individuales de linezolid en µg/ml. Nd: no determinada.

Tiempo (h)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Paciente 11	Paciente 12
0	14,90	4,80	26,27	0,92	13,83	2,35	1,82	2,02	1,55	4,76	2,47	0,29
0,5	19	24,96	38,51	6,40	20,43	12,76	7,95	9,77	9,22	7,70	12,44	1,96
1	16	1,19	29,34	4,50	17,16	9,87	7,23	9,84	7,06	7,29	12,70	2,92
2	13	17,09	31,20	3,16	17,30	7,92	5,09	5,79	6,53	4,98	8,76	1,41
4	16	11,44	30,26	3,16	15,63	6,10	2,95	6,33	4,74	5,75	8,28	1,44
6	13,36	10,63	21,31	0,75	14,74	4,25	1,41	6,45	4,29	2,51	6,97	1,13
8	14,34	10,37	19,98	0,85	11,67	2,90	0,87	6,38	3,63	1,11	5	0,47
10	14	37,70	7,93	0,65	10,06	1,89	0,42	4,66	2,97	Nd	3,72	0,26
12	13,29	20,78	13,36	0,47	9,96	1,20	0,06	2,37	2,62	Nd	2,80	0,21

Tabla 17. Concentraciones en ultrafiltrado individuales de linezolid en $\mu\text{g/ml}$. Nd. no determinada.

Tiempo (h)	Plasma($\mu\text{g/ml}$) \pm SD	Ultrafiltrado($\mu\text{g/ml}$) \pm SD
0	2,68 \pm 2,13	6,33 \pm 7,92
0,5	12,48 \pm 8,76	14,26 \pm 10,04
1	13,89 \pm 14,11	10,42 \pm 7,67
2	12,04 \pm 12,62	10,17 \pm 8,35
4	9,27 \pm 10,12	9,32 \pm 8,11
6	7,59 \pm 7,96	6,56 \pm 6,54
8	6,35 \pm 7,62	6,46 \pm 6,30
10	5,44 \pm 6,70	7,66 \pm 10,88
12	3,95 \pm 4,76	6,10 \pm 7

Tabla 18. Concentraciones medias durante el periodo de administración en plasma y ultrafiltrado.

Farmacocinética del linezolid.

Paciente	Cmax(mg/l)	Cmin(mg/l)	Tmax(h)	Tmin(h)	t1/2(h)	AUC(mg.h/l)	Cl _{tot} (l/h)	V _{ss} (l)	K _{el}	Re(mg/l)
1	5,1	1	0,5	12	2,3	40	14941	15,46	0,30	80,39
2	37,7	4,8	0,5	12	1,8	329	1823	5,57	0,38	87,26
3	54,9	4,8	1	12	5,2	397	1511	9,75	0,13	109,51
4	10	1,7	0,5	12	5,2	56,8	10558	59,71	0,13	83
5	9,7	1,7	1	12	9,5	48,2	12447	93,43	0,07	82,47
6	13,7	3,4	0,5	12	1,7	99,5	6032	31,50	0,41	75,18
7	9,9	0,7	0,5	12	2,6	55,3	10855	31,80	0,26	92,91
8	7,8	3,4	0,5	12	6,5	72	8292	55,68	0,11	56,41
9	15,1	4,1	0,5	12	4,3	116,2	5161	27,45	0,16	72,84
10	11,2	9,2	0,5	12	8,2	56,6	10609	61,21	0,08	17,85
11	13,5	4,3	0,5	12	6,7	100,4	5975	60,14	0,04	68,68
12	2,5	0	0,5	12	1,1	71	8433	31	0,63	100

Tabla 19. Parámetros farmacocinéticos en plasma.

Cmax: niveles máximos en suero. Cmin: niveles mínimos. Tmax: tiempo al que se alcanza la concentración máxima
 Tmin: tiempo en el existe la concentración mínima. t1/2: tiempo de vida media. AUC: área bajo la curva de
 concentración tiempo. Cltot: aclaramiento total corporal. Vss. Volumen de distribución en estado estable. Kel:
 constante de eliminación. Re: eliminación total de la droga.

Media (±SD)	Cmax	Cmin	Tmax	Tmin	t1/2	AUC	Cltot	Vss	Kel	Re
	12,27 (9,67)	3 (2,68)	0,55 (0,15)	12 (0)	4,32 (2,94)	94,46 (85,61)	8915,5 (3821,5)	38,48 (28,61)	0,25 (0,22)	74,8 (23,2)

Tabla 20. Valores medios para todos los pacientes en plasma.

Media (±SD)	Cmax	Tmax	AUC	CLHF	Sc	FrHF
	10,9 (6,1)	1,4 (2,7)	211,2 (233,3)	3175,16 (2049,15)	0,7 (0,2)	0,7 (1,61)

Tabla 21. Valores medios para todos los pacientes en ultrafiltrado.

Paciente	Cmax (mg/L)	Tmax (h)	AUC (mg.h/L)	CLHF (L/h)	Sc	FrHF
1	19,3	0,5	61,6	7568,6	0,52	0,11
2	15,4	10	165,2	801,04	0,61	0,26
3	17,9	0,5	204	2118,3	1	0,17
4	6,4	0,5	129,7	1152	0,64	0,24
5	20,4	0,5	224,8	6318,5	0,91	0,68
6	3,2	1	72,9	2794,1	0,52	0,17
7	8	0,5	125	3212,1	0,14	5,83
8	8,9	0,5	886	1977,7	0,98	0,26
9	9,2	0,5	55,8	2132,4	0,61	0,55
10	7,8	0,5	405	2062,5	0,68	0,13
11	12	1	89	3292,6	0,88	0,29
12	2,9	1	116	4672	0,96	0,04

Tabla 22. Parámetros farmacocinéticos en ultrafiltrado.

Cmax: concentración máxima en ultrafiltrado. Tmax: tiempo al que se alcanza la concentración máxima. AUC: área bajo la curva de concentración-tiempo en ultrafiltrado durante el periodo de observación. Sc: coeficiente de cribado. CLHF: aclaramiento a través de filtro.

FrHF: fracción de droga eliminada por hemofiltro.

En las tablas 16 y 17 se detallan los valores experimentales de las concentraciones individuales plasmáticas y de ultrafiltrado de linezolid obtenidas tras su administración intravenosa a dosis de 600 mg/12 h.

Mientras que en la tabla 18 se incluyen las concentraciones medias y las desviaciones estándar.

Además en las figuras 12 y 13 se pueden observar gráficamente la evolución de las concentraciones experimentales plasmáticas y en ultrafiltrado frente al tiempo.

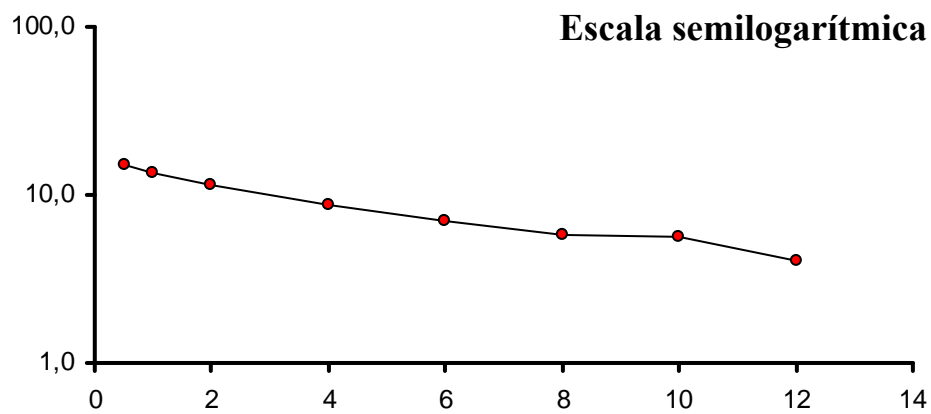
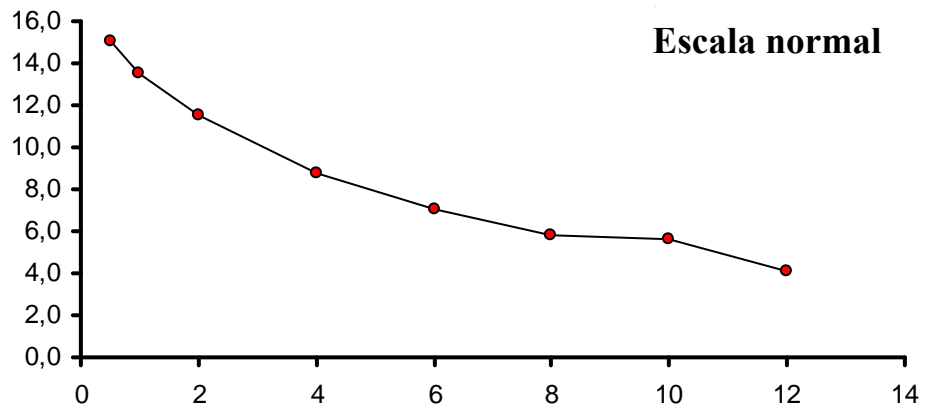


Fig.12. Curvas concentración-tiempo para los valores medios en plasma.

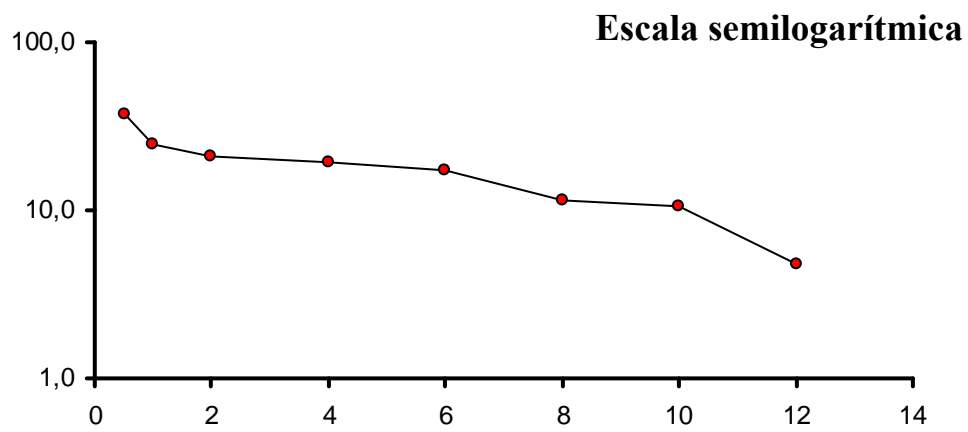
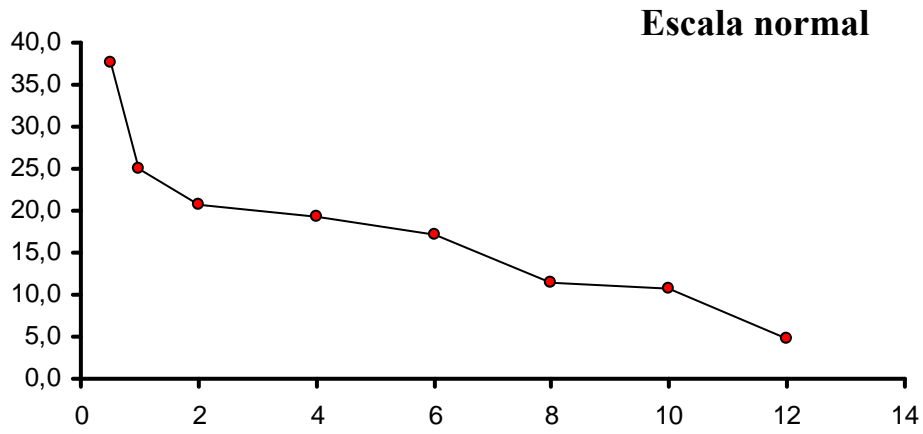


Figura 13. Curvas concentración-tiempo para los valores medios en ultrafiltrado.

4.2. - Análisis compartimental:

Una vez determinadas las concentraciones plasmáticas de linezolid a los distintos tiempos de muestreo, el análisis farmacocinético compartimental se llevó a cabo a partir de los valores individuales de concentración plasmática-tiempo, utilizando un modelo bicompartimental tal y como señala Meyer y cols., (2005). Para ello se utilizó el programa Pk solutions.

En las tablas 19 y 20 aparecen recogidos los valores farmacocinéticos bicompartimentales correspondientes a cada uno de los pacientes así como los valores medios y desviaciones estándar.

Analizando dicha tabla se puede ver que la Cmax se alcanzó a los 30 minutos de finalizar la infusión de linezolid y fue de 12,27 mg/l (\pm 9,67). La Cmin media de linezolid fue de 3 (\pm 2,68) a las 12 horas de finalizar la infusión.

El t1/2 medio fue de 4,32 (\pm 2,94), la AUC media de 94,4(\pm 85,6) y Vss medio obtenido fue de 38,48 (\pm 28,61). El aclaramiento total medio fue de 8915,5 (\pm 3821,5) y la Re media es de 74,83 (\pm 23,23).

En las tablas 21 y 22 se muestran los datos en ultrafiltrado donde se ve que la Cmax fue de 10,9 (\pm 6,02). El aclaramiento por hemofiltración fue de 3175,16. El Sc de 0,7 (\pm 0,2) y la FHF de 0,72 (\pm 1,61).

En la tabla 23 mostramos los resultados del cálculo del % t>MIC de 4 y de 2; así como los de AUC/MIC para los valores de MIC de 4 y 2.

Para patógenos con MIC (concentración inhibitoria mínima) de 2 mg/L el % de tiempo que el paciente pasó por encima de la MIC calculado fue de $98,3 \pm 36,3$, para patógenos con MIC de 4 mg/l fue de $56,9 \pm 17$.

Paciente	AUC/MIC(2)	AUC/MIC(4)	%t>MIC(2)	%t>MIC(4)
1	20	10	79,4	63
2	164,5	82,2	84,1	69
3	198	99,2	213	168
4	28,4	14,2	99,6	57,1
5	24,1	12,1	131,9	52,3
6	49,7	24,8	43,8	29,8
7	27,8	13,8	68,4	48,2
8	36	18	62,7	36,9
9	58,1	29,1	122,4	82,3
10	26,5	13,2	146	80
11	50,2	25,1	321	182
12	35,5	17,7	145	50,4
Valores medios(SD)	47,1 ($\pm 42,9$)	23,5 ($\pm 21,4$)	98,3 ($\pm 36,3$)	56,9 (± 17)

Tabla 23. Resultados de %t>MIC y AUC/MIC.

El cociente AUC/MIC para MIC de 2 mg/L fue de $47,1 \pm 42,9$. Para MIC de 4mg/L fue de $23,5 \pm 21,4$.

En la tabla 24 se pueden ver los resultados obtenidos de Cpss y de Dsupl para cada paciente así como los valores medios.

La prueba de Chi cuadrado para valorar la relación de dependencia o no entre las dos variables cualitativas (pronóstico de los pacientes y % del tiempo que los pacientes pasaban por encima de la MIC de 4) nos permite afirmar que hay una probabilidad menor del 90% de que haya asociación entre las dos variables. Se puede aceptar la hipótesis nula de que no hay asociación entre las dos variables. ($\chi^2 = 0,18$ aplicando corrección de Yates, $p < 0,05$).

Paciente	C pss (mg/L)	D supl (mg/24h)
1	3,35	607
2	27,71	352
3	33,3	479
4	4,76	137
5	4,01	607
6	8,21	555
7	4,61	353
8	6,02	332
9	9,68	494
10	4,71	232
11	8,37	662
12	5,92	666
Valores medios	10,5 (\pm 9,3)	456 (\pm 166)

Tabla 24. Valores de Cpss y Dsupl.

Aunque no hay una correlación lineal alta, si se observa (como cabría esperar) una relación directa entre el incremento de la concentración plasmática de linezolid y la de ultrafiltrado (figura 14).

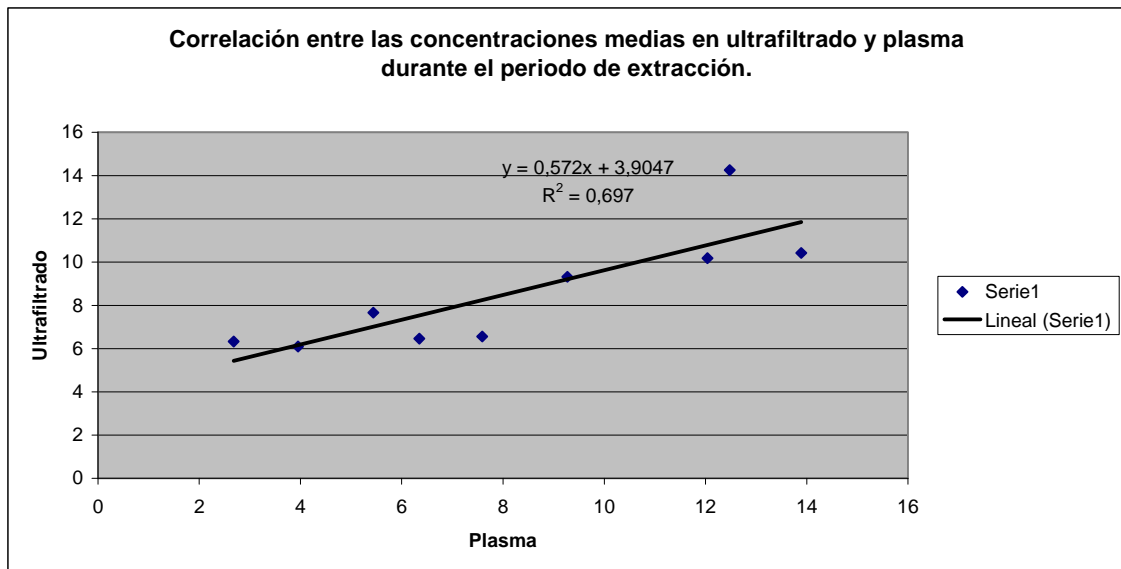


Figura 14. Regresión lineal. Correlación entre concentración de linezolid en plasma y ultrafiltrado.

5. DISCUSIÓN.

Tras exponer los resultados obtenidos en este ensayo, estos serán a continuación comparados y discutidos, en los aspectos de mayor interés, con los aportados por otros autores. En el presente estudio se ve claramente que el linezolid se elimina altamente por CVVHF o CVVHDF.

Primeramente vamos a comparar nuestros resultados con los obtenidos en los estudios realizados en voluntarios sanos y en estudios llevados a cabo en pacientes con fracaso renal y tratamiento con HDI.

En la tabla 25 se reflejan los datos farmacocinéticos encontrados por otros investigadores tras la administración de linezolid por vía intravenosa a dosis de 600 mg/12h en pacientes sanos y en la tabla 26 los parámetros encontrados en pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis intermitente.

Estudio	AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Cmin ($\mu\text{g/ml}$)	CLtot (L/h)	Vss (L)
Stalker y cols. 2003	93,4 (32,3)	15,7 (2,6)	0,5 (0,03)	4,7 (1,6)	3,8 (2,5)	7,3	45,5
Burkhardt y cols.2002	234 (55)	24 (6,9)	0,9 (0,7)	7,9 (3)	9 (4)	4,8	—
McGowan y Wise 2003	89,7 (31)	15,1 (2,5)	0,5	4,8	3,7 (2,4)	7,3	—
Dehghanyar y cols.2005	94,9 (24,3)	19,5 (4,6)	1,4 (1)	6,9 (2,6)	—	—	—
Slatter y cols 2001	99,5 (4,7)	17,8 (6,1)	0,87 (0,3)	3,5 (1,4)	2,43 (2,15)	6,5	29,8
Moellering 2003	89,7 (31)	15,1 (2,5)	—	4,8 (1,7)	3,6 (2,4)	—	—

Tabla 25. Farmacocinética en voluntarios sanos.

Estudio	Cmax	Cmin	Tmax	T1/2	AUC	Vss	Cl _{tot}
Brier 2003	12,4 (4,1)	—	1	7 (1,8)	83 (23)	—	7,8
Fiaccadori 2006	5,83	4,68	—	4	—	45,91	6

Tabla 26. Farmacocinética de linezolid i.v en pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis intermitente.

Los niveles de C_{max} obtenidos en nuestro estudio fueron de 12,2 comparable a los observados en voluntarios sanos, pero superiores a los que se ven en el estudio en pacientes con HDI de Fiaccadori y cols.,(2004). A su vez son resultados muy diferentes a los publicados por Brier y cols., (2003). También en pacientes con diferentes grados de lesión renal y en tratamiento con diálisis intermitente donde la C_{max} fue de 12,4 ±4,1.

En cuanto a las concentraciones mínimas (3µg) son similares a todos los estudios hechos en voluntarios sanos, excepto en el estudio de Burkhardt y cols., (2002), en el que son mayores con niveles de 9 ±4. La concentración mínima encontrada en el estudio de Fiaccadori y cols., (2006), hecho en pacientes bajo tratamiento con HDI encontró C_{min} de 4,68.

El aclaramiento conseguido por las TCRR en nuestro estudio es alto 8,9 L(±3,8) L/h, mayor que en voluntarios sanos y en HDI.

El tiempo al que se alcanza la máxima concentración es en nuestro estudio de 0,55 h, similar al encontrado en individuos sanos, y más corto que el que se consigue con hemodiálisis intermitente. Lo mismo ocurre con

el t1/2 (4,3) y con el AUC (94,4) con cifras parecidas entre pacientes bajo tratamiento con TCRR y voluntarios sanos.

Estudio	Cmax mg/L	Cmin mg/L	T1/2 h	AUC mg.L/h	Vss L	CLtot L/h
Kraft 2003 1 paciente	16,4	7,2	7,5	—	49	5
Fiaccadori 2004 2 pacientes	23,88 15,97	1,35 3,98	6,5 2,59	—	25,13 37,57	—
Pea 2004 2 pacientes	40,26 17,08	—	0,54 0,27	334 109	0,82 1,22	0,2 4,8
Meyer 2005 8 pacientes	15,3 (4)	1,9 (1,7)	4,31 (1,74)	79,4 (47,9)	51,3 (12,3)	9,31 (3,48)
Mauro 2006 1 paciente	15,3	0,2	—	52,9	—	11,28
Nuestros resultados 12 pacientes	12,27	3	4,32	94,46	38,48	8,91

Tabla 27. Parámetros farmacocinéticos medios de linezolid en pacientes con fracaso renal y tratamientos con TCRR

Hasta el momento existen pocas investigaciones sobre farmacocinética de linezolid en pacientes tratados con hemofiltración/hemodiafiltración veno-venosa continua. Y las realizadas se han hecho con escaso número de pacientes (tabla 27).

Comparando nuestros resultados con los encontrados por otros investigadores utilizando pacientes y técnicas de sustitución renal parecidas (fracaso renal, infección probada o sospechada por gérmenes gram positivos y tratamiento con TCRR) podemos señalar:

- El primer punto a destacar es que nosotros obtenemos concentraciones máximas a los 35 minutos de administrar la dosis; menores que en el resto de estudios. Las concentraciones mínimas son ligeramente mayores, excepto en el estudio de Kraft y cols., (2003), realizado con un solo paciente.

- El AUC de nuestro estudio es mayor que el ensayo de Pea, Mauro y Meyer. El dato de Vss es comparable al obtenido por Fiaccadori en uno de sus 2 pacientes y menor al obtenido por Kraft y Meyer.

- En cambio es de destacar que nuestro aclaramiento total es alto, en el rango del publicado por Meyer y cols., (2005): 8,9 L/h vs 9,3 L/h.

La farmacodinamia de linezolid ha sido estudiada en sistemas in vitro, modelos animales y ensayos humanos.

Patrón de muerte bacteriana:

La CIM (concentración inhibitoria mínima) se define como la menor concentración a la cual no hay crecimiento visible tras 18-24 horas de incubación a 35-37°C. Se considera que hay actividad bactericida cuando se produce una disminución del número de unidades formadoras de

colonias igual a $\log_{10}3$ (99,9% de muerte) y hay actividad bacteriostática cuando hay $< 99,9\%$ de muerte.

Linezolid es fundamentalmente bacteriostático en los experimentos, esta actividad es más notable contra estafilococos y enterococos a concentraciones 2, 4 y 10 veces la CIM (Zurenko y cols., 1995; Rybak y cols., 1998; Wise y cols., 1998; Howe y cols., 2001). Estas concentraciones son parecidas a las alcanzadas en plasma humano. Concentraciones mucho más altas por ejemplo: 100 mg/L tienen también acción bacteriostática contra estafilococos y enterococos (Bowker y cols., 2002).

Se ha visto una moderada actividad bactericida en experimentos contra *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* (Zurenko y cols., 1995; Wise y cols., 1998).

Los datos obtenidos en animales apoyan los datos encontrados in vitro; por ejemplo el aumentar la dosis produce solo un mínimo efecto concentración-dependiente contra *S.aureus* y *S.pneumoniae* en un modelo de infección en ratas (Andes y cols., 1998). Además se encontró que el linezolid es bacteriostático en endocarditis en conejos (Jacqueline y cols., 2000).

Efecto post-antibiótico:

En el caso del linezolid este efecto dura entre 1,8-2,3 horas (Zurenko y cols., 1995), pero depende de la concentración de exposición, siendo más largo para *S.aureus*, *E.faecalis* y *E.faecium*. Si los niveles de 4xCMI son comparados con 1xCMI. El efecto post-antibiótico continúa incrementándose a concentraciones mayores de 10 a 100xCMI (Andes y cols., 1998).

Modelos animales:

El intervalo de tiempo por encima del cual la concentración de la droga excede la CMI (%T>CMI) fue el mayor predictor de eficacia en un modelo de infección en ratas. En este caso se necesitó %T>CMI de 34-49 (media 40) para *Streptococcus pneumoniae* y un %T>CMI de 35-59 (media de 41) para *Staphylococcus aureus* para producir efecto bacteriostático durante 24 horas (Andes y cols., 1998).

Estos datos se confirmaron en un modelo de neumonía en los cuales se usaron dosis altas y bajas de linezolid para tratar una infección por *Streptococcus pneumoniae*; los resultados demostraron que un %T>CMI mayor o igual a 45 fue el mejor predictor del resultado (Munckhof y cols., 2001).

Un %T>CMI de 40% en plasma también se asoció con éxito en el resultado en un modelo de infección ótica por *Streptococcus pneumoniae*; pero se necesitó %T>CMI de 60 en el líquido del oído medio (Humphrey y cols., 2001). La razón para esta diferencia no está clara pero podía ser debido al tiempo necesario de penetración de linezolid en los tejidos.

Como es de esperar para todos los fármacos en los que %T>CMI determina el resultado se han diseñado modelos de infusión continua.

La infusión continua de linezolid para una concentración de 20xCIM fue bactericida contra *Staphylococcus aureus* en un modelo de endocarditis en conejos (Jacqueline y cols., 2001). No obstante, linezolid es bacteriostático en experimentos in vitro contra *Staphylococcus aureus* y enterococos incluso a concentraciones relativamente altas.

Estudios humanos:

Hay varios estudios de farmacodinamia que han sido publicados. En los estudios de eficacia, se usaron siempre regímenes fijos; es difícil diferenciar entre %T>CIM, C_{max}/CIM y AUC/CIM. Usando un grupo de 231 pacientes con neumonía, infección de piel o tejidos blandos o bacteriemia, se evaluó la correlación de %T>CIM y la AUC/CIM con el fallo clínico y microbiológico. Como el %T>CIM fue de 100% del intervalo de dosis en la mayoría de los pacientes, de este análisis no se obtuvo información; pero el AUC/CIM bajo se relacionó con un número desproporcionado de fallos. No se publicó el AUC/CIM que se asoció a curación (Cirincione y cols., 2000).

En un estudio adicional de 241 pacientes críticamente enfermos con infección por Gram positivos el tiempo para la erradicación del patógeno, la eliminación de la bacteria y la curación clínica fueron predichas por el ratio AUC/CIM o por %T>CIM. La eficacia fue máxima con un %T>CIM >85 o un AUC/CIM de 100 (Rayner y cols., 2000).

A pesar de que la actividad bactericida puede ser preferible en casos de endocarditis o infecciones en pacientes inmunodeprimidos tanto los fármacos bactericidas como los bacteriostáticos han probado ser eficaces. (Wise y cols., 1998).

The British Society for Antimicrobial Chemotherapy recomienda un punto de corte de CIM menor o igual de 4 mg/L basándose en los datos en los que *Staphylococcus* y enterococos con CIM = 4mg/L han sido tratados con éxito. (McGowan y cols., 2001, Wise y cols., 2001).

Experimentos in vitro han demostrado que linezolid es un antibiótico tiempo dependiente que el %T>CIM y el AUC/CIM son los parámetros

farmacocinéticos-farmacodinámicos que mejor predicen su eficacia; además de constatar que es un agente bacteriostático cuando se consigue mantener %T>CIM de al menos 40%. Al mismo tiempo en un modelo de endocarditis in vivo cuando los niveles séricos mayores que la CIM se mantuvieron durante >75% del intervalo de dosis, linezolid demostró también actividad bactericida.

Niveles en suero que consiguen %T>CIM de 50 para patógenos con CIM de 2-4 mg/L puede ser obtenido con la administración de 600 mg/12 h i.v. en voluntarios sanos; pudiendo hacernos pensar que la infusión continua (que es considerada la mejor modalidad para la mayoría de los antibióticos tiempo-dependiente y que con ella se prolongan los niveles en suero efectivos) podría no ser esencial. (Adembri y cols., 2008).

Pero en los pacientes críticos y sépticos las alteraciones en los parámetros farmacocinéticas debido a un incremento en el volumen de distribución de la droga y/o aclaramiento se observan con frecuencia (Pea y cols., 2005, Mehrotra y cols., 2004). Además como la mayoría de los pacientes críticos están inmunodeprimidos los antibióticos con actividad bactericida podrían ser más efectivos que los que solo son bacteriostáticos. Basándose en esto parece importante optimizar los parámetros farmacocinéticas y farmacodinámicos.

Según los resultados obtenidos por Stalker y cols., 2003 en pacientes críticos se consiguen mejores resultados cuando el %T>CIM es mayor de 85 y AUC/CIM estaba entre 80 y 120.

También hay una importante variabilidad individual de concentraciones de linezolid en pacientes con sepsis y shock séptico lo que sugiere que la administración de dosis diarias con más frecuencia podría ser

más apropiada (Buerger y cols., 2006). En el estudio de Adembri y cols., 2008 se observa que la administración de 600 mg de linezolid cada 12 horas en pacientes críticos se caracteriza por considerables fluctuaciones en los niveles plasmáticos con concentraciones valle siempre por debajo del punto de susceptibilidad (4 mg/L) y en la mitad de ellos por debajo de 1mg/L. Además demostró que la infusión continua de linezolid de 1200mg diarios consigue más pacientes con $\%T > CIM$ mayor de 85 (para CIM de 1 y 2 mg/L) que la administración intermitente. A pesar de que en este ensayo no se vieron diferencias significativas en el porcentaje de éxito de la droga en los dos grupos, probablemente debido al pequeño número de pacientes.

Cuando la investigación se lleva a cabo en pacientes con fracaso renal y tratamiento con soporte extrarrenal (TCRR) (Meyer y cols., 2005) el $\%T > CIM$ obtenido con dosis estándar de 600 mg/12 h i.v. fue de 93 para patógenos con CIM de 2 mg/l. Pero al considerar los patógenos menos susceptibles con CIM mayor o igual a 4 mg/l el $\%T > CIM$ fue considerablemente más corto: 57 ± 32 .

En nuestro estudio el $\%T > CIM$ para bacterias con CIM de 2 fue de 98,3 y para microorganismos con CIM de 4 fue de 56,9.

Se han publicado casos de resistencia al linezolid en cepas de enterococos (Zurenko y cols., 1999), esta resistencia se limitó a un grupo pequeño de pacientes severamente enfermos con infecciones complicadas por enterococos con material protésico y sitios de infección que no han podido ser tratados quirúrgicamente debido a la situación del paciente.

La actividad bactericida sería preferible en casos de endocarditis o infecciones en pacientes inmunocomprometidos (Zurenko y cols., 1996).

La dosis de 600 mg/12h podría ser inefectiva para tratamiento de patógenos poco susceptibles que tienen CIM mayor o igual de 4 mg/l y que están en tratamiento con CVVHDF o CVVHF.

Según nuestro estudio la dosis de 600 mg/8h garantizaría en pacientes graves, inmunocomprometidos o con infecciones severas, por ejemplo endocarditis, conseguir actividad antibacteriana óptima.

Muchos investigadores han encontrado que la concentración en sangre del antibiótico tiene que ser al menos 4 ó 5 veces la CIM para controlar infecciones graves, (Fantin y cols., 1994; Mouton y cols., 1994, Benko y cols.; 1996, Young y cols., 1997; MacGowan y cols., 1998). Concentraciones subterapéuticas de un antibiótico tiempo-dependiente podrían favorecer la aparición de organismos resistentes. Fantin y cols., 1994 demuestran en un modelo de endocarditis en conejos que el crecimiento de mutantes podría ser prevenido si las concentraciones del antibiótico permanecen por encima de la CIM al menos durante el 61% del tiempo. Otros han sugerido que la aparición de resistencias solo puede ser evitada si las concentraciones se mantienen por encima de la CIM durante el 100% del tiempo (Young y cols., 1997).

Al linezolid se le considera un agente tiempo-dependiente por tanto con dependencia del %T>CIM. La identificación de la AUC/CIM y el %T>CIM como determinantes de la eficacia de linezolid en un estudio con pacientes debilitados (Birmingham y cols., 2003) concuerda con el resultado del estudio hecho en infecciones en ratas (Andes y cols., 2002). En este estudio clínico, a pesar de la extensa variabilidad farmacocinética, el %T>CIM y el AUC/CIM tuvieron alta correlación. El alto grado de asociación entre estos dos índices podría explicar porque los dos

parámetros han sido correlacionados con el efecto del linezolid en estudios in vitro e in vivo (Gunderson y cols., 2003, Andes y cols., 2002, Jacqueline y cols., 2002).

Por tanto para bacteriemia, endocarditis, neumonía e infecciones de tejidos blandos las concentraciones deben permanecer siempre por encima de la CIM (Rayner y cols., 2003).

Según concluyen Beer y cols., 2007 el aumento de la dosis podría ser necesario en ciertos casos para conseguir una respuesta clínica adecuada.

Hay que tener en cuenta también que en un pequeño número de pacientes no permite extrapolar los resultados a todos los pacientes críticos con infecciones. Pero debido a la alta mortalidad asociada a la sepsis en pacientes críticos se debe intentar optimizar la prescripción de antibióticos mediante la administración empírica rápida, la elección del fármaco adecuado y por supuesto la dosis y el método de administración son igualmente relevantes.

6. CONCLUSIONES.

- 1) Linezolid es altamente eliminado por el filtro en pacientes críticos con fracaso renal, durante las técnicas continuas de sustitución renal.
- 2) La dosificación de 600 mg iv cada 12 horas permite mantener el porcentaje de tiempo que pasa el paciente por encima de la concentración inhibitoria mínima en niveles aceptables para bacterias con concentración inhibitoria mínima de 2 mg/L.
- 3) Para gérmenes con concentración inhibitoria mínima de 4 mg/L y bajo tratamiento con técnicas continuas de sustitución renal la dosificación de 600 mg/12 h iv no consigue un porcentaje de tiempo que pasa el paciente por encima de la concentración inhibitoria mínima en niveles adecuados.
- 4) El ratio área bajo la curva-concentración inhibitoria mínima (AUC/CIM) obtenida en caso de gérmenes con CIM igual a 2mg/L es adecuado. Mientras que para bacterias con CIM igual a 4mg/L es inferior al deseado.
- 5) No encontramos relación estadísticamente significativa entre el tiempo que pasa el paciente con concentraciones de linezolid en plasma por encima de la CIM, el ratio AUC/CIM y la supervivencia.
- 6) Como conclusión final podemos establecer que: la dosificación de linezolid para tratar infecciones graves por gérmenes gram positivos en pacientes críticos, bajo tratamiento con técnicas continuas de reemplazo renal (flujos de 35 ml/Kg/h con o sin flujo de diálisis de 1L/h) debería de ser de 600 mg/8 horas.

7. BIBLIOGRAFÍA.

Adembri C, Fallan S, Cassetta MI, Arrigucci S, Octaviano A, Pecile P, Mazzei T, De gaudio R, Novelli A. "***Linezolid pharmacokinetic / pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermitent versus continuous infusión***". Int J Antimicrob Agents. 2008; 31(2):122-9.

Alasdair P, MacGowan AP." ***Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with grampositive infection***". J Antimicrobial Chemotherapy. 2003;51(Suppl 2): ii17-ii25.

Alvarez Lerma F, Palomar Martínez M, Olaechea Astigarraga P, Insausti Ordeñana J, Bermejo Fraile B, Cerdá Cerdá E y Grupo de estudio de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. "***Estudio de vigilancia de infección nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos***". Informe de año 2002. Medicina Intensiva. 2005;29:1-12.

Alvinerie M. y Galtier P. "***Simultaneous determination of albendazole and its principal metabolites in plasma by normal phase high-performance liquid chromatography***". J. Pharm. Biomed Anal. 1984;2(1): 73-79.

Andes D, Van Ogtrop ML, Craig WA. "***Pharmacodynamic activity of a new oxazolidinone linezolid in an animal infection model***". In Abstracts of the Thirty-eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego. 1998. Abstract A-9, p.3. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

Andes D, van Ogtrop ML, Peng J. "***In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid)***". Antimicrob Agents Chemother. 2002; 46(11):3484-9.

Antal EJ, Hendersshot PE, Batts DH, Sep WP, Hopkins NK, Donaldson KM. "***Linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic: assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine***". J Clin Pharmacol. 2001;41(5):552-62.

Azanza JR "***Recomendaciones para el tratamiento de las infecciones nosocomiales producidas por microorganismos grampositivos***". Rev Esp Quimioter. 2004; 17(3): 271-88.

Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS. “*Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome*”. Arch Surg. 2003; 138(6):637-42.

Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P y cols.” *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(1):379-382.

Bellomo R, Tipping P, Boyce N. “*Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients*”. Crit Care Med. 1993; 21(4): 522-6.

Bellomo R, Ronco C. “*Continuous renal replacement therapy in the Intensive Care Unit*”. Intensive Care Med. 1999; 25(8):781-9.

Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ. “*Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections*”. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40(3): 691-695.

Bent P, Tan HK, Bellomo R, Buckmaster J, Doolan L, Hart G, Silvester W, Gutteridge G, Matalanis G, Raman J, Rosalion A, Buxton BF. “*Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery*”. Ann Thorac Surg. 2001; 71(3): 832-7.

Bernstein WB, Trotta RF, Rector JT, Tjaden JA, Barile AJ. “*Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia*”. Ann Pharmacother. 2003; 37(4):517-20.

Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK. “*Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program*”. Clin Infect Dis. 2003; 36 (2):159-68.

Bodenham A, Shelly MP, Park GR. “*The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients*”. Clinical Pharmacokinetics. 1988; 14(6):347-373.

Borner K, Borner E, Lode H. "***Determination of Linezolid in human serum and urine by high-performance liquid chromatography***". Int J of Antimicrob Agents 2001; 18(3): 253-258.

Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. "***Pharmacokinetic changes in critical illness***". Critl Care Clin. 2006; 22(2):255-271.

Bowker K, Wootton M, Holt HA, MacGowan AP. "***In vitro activity of linezolid against gram-positive isolates causing infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients***". J Antimicrob Chemother. 2002; 49(3): 578-80.

Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, Batts DH, Ryan KK, O'Grady M, Hopkins NK, Jungbluth GL. "***Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction***". Antimicrob Agents and Chemother. 2003; 47(9):2775-2680.

Buerguer C., Joukhadar C., Muller M., Kloft C. "***Development of a liquid chromatography method for the determination of linezolid and its application to in vitro and human microdialysis samples.***" J Chromatogr BAnalyt Technol Biomed Life Sci. 2003; 796: 155-164.

Buerguer C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhadar C, Kloft C. "***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.

Burkhardt O, Borner K, von der Höh N, Köppe P, Pletz MW, Nord CE, Lode H. "***Single and multiple dose pharmacokinetics of linezolid and co-amoxiclav in healthy human volunteers***". J Antimicrob Chemother. 2002; 50:707-712.

Cercenado E, García-Garrote, Bouza E. "***In vitro activity of linezolid against multiply resistant grampositive clinical isolates***". J Antimicrob Chemother. 2001; 47(1):77-81.

Cirincione B, Philips L, Gasela T, Stalker D, Jungbluth G. "***The development of a population pharmacokinetic model for linezolid***". Abstracts of the Thirty-ninth interscience conference on Antimicrobial

Agents and Chemotherapy. San Francisco CA. 1999. Abstract 1205, p.36. American Society for Microbiology, Washington DC, USA.

Cirincione B, Grasela T, Sardella S, Ludwig E, Stalker D, Hafkin B y cols. ***“Population pharmacodynamic assessment of linezolid efficacy in community-acquired pneumonia (CAP), skin and soft tissue (SST) infections and bacteraemia”***. In Abstracts of the Fortieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada, 2000. Abstract 1390 p.29. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

Clemett D., Markham A. ***“Linezolid”***. Drugs. 2000; 59 (4): 815-827.

Combes A. ***“Impact of methicillin resistance on the outcome of severe Sthaphylococcus aureus infections”***. Yearbook of intensive care and emergency medicine Vincent eds. Springer. 2005: 360.

Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, Zurliden E. ***“Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid”***. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 46(5):1475-80.

Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. ***“Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial”***. JAMA. 2003; 290(19):2588-98.

Dasta JF, Armstrong DK. ***“Variability in aminoglycoside pharmacokinetics in critically ill surgical patients”***. Crit Care Med. 1988; 16(4): 327-30.

Davies SP, Kox WJ, Brown EA. ***“Clearance studies in patients with acute renal failure treated by continuous arteriovenous hemodialysis”***. Siebert (Eds). Continuous hemofiltration. Contributions to Nephrology 1991; 93:117-19.

Dehghanyar P, Bürger C, Zeitlinger M, Islinger F, Kovar F, Müller M, Kloft C, Joukhadar C. ***“Penetration of linezolid into soft tissues of healthy volunteers after single and multiple doses”***. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005; 49(6):2367-2371.

De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprong C, Cantaine F. "***Acute renal failure in ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score***". Intensive Care Med. 2000, 26:915-21.

Diekema DJ, Jones RN. "***Oxazolidinone antibiotics***". Lancet. 2001; 358: 1975-82.

Drum LW. "***Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies***". Kidney Int Suppl. 1999, 72: S 56-61.

Drum LW. "***Nutritional management of acute renal failure***". Am J Kidney Dis. 2001, 37. S89-94.

Ecknauer R, Sircar B, Jonson LR. "***Effect of dietary bula on small intestinal morphology and cell renewal in the rat***". Gastroenterology. 1981; 81(49):781-6.

Etzel JV, Nafziger AN, Bertino Jr JS. "***Variation in the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in patients with pleural effusions and hypoalbuminemia***". Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36(3):679-81.

Fantin B, Farinotti R, Thabaut A, Carbon C. "***Conditions for the emergence of resistance to ceftazidime and ceftazidime in experimental endocarditis due to Pseudomonas aeruginosa***". J Antimicrob Chemother. 1994; 33:563-569.

Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Piacetti E, Sagripanti S, Manini P, Andreoli R, Cavassi A. "***Renoval of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure***". Crit Care Med. 2004; 32(12):2437-42.

Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, Giacosa R, Parenti E, Picetti E, M y cols. "***Does haemodialysis significantly affect serum linezolid concentrations in critically ill patients with renal failure? A pilot investigation***". Nephrol Dial Transplant. 2006; 21:1402-1406.

French G. "***Linezolid***". Int J Clin Pract. 2001; 55(1):59-63.

Frigon RP, Leypold JK, Alford MF. "***Hemofilter solute sieving is not governed by dynamically polarized protein***". Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1984;30: 486-490.

García Quetglas E., Azanza Perea J. R., Sábada Díaz de Rada B., Gil Aldea I. "***Farmacología de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las infecciones graves por bacterias grampositivas***". Rev Esp Quimioter. 2003; 16(3):227-288.

García de Lomas J, Gimeno C, Esteban E. "***Las oxazolidinonas: una nueva clase de antimicrobianos***". Enf. Infecc. Microbiol Clin. 2002; 1(supl.1):8-14.

Gonzales RD, Schreckenberger PC, Gram. MB, Kelkar S, Den Besten K, Quinn JP. "***Infections due to vancomycin-resistant enterococcus faecium resistant to linezolid***". Lancet. 2001; 357:1179.

Gemmell CG. "***Susceptibility of a variety of clinical isolates to linezolid: a comparison***". J Antimicrob Chemother. 2001; 48(1): 47-52.

Georges H, Leroy O, Alfandari S, Guery B, Roussel-Delvallez M, Dhennain C, et al. "***Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients***". Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1997; 16(5):335-8.

Gettings LG, Reynolds HM, Scalea T. "***Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs late***". Intensive Care Med. 1999; 25:805-813.

Golper TA. "***Drug removal during continuous hemofiltration or hemodialysis***". Sieberth (Eds.) Continuous hemofiltration. Contributions to Nephrology. 1991; 93:110-116.

Golper TA. "***Continuous arteriovenous hemofiltration in acute renal failure***". Am J Kidney Dis. 1985; 6:373-386.

Golper TA, Bennett WM. "***Drug removal by continuous arteriovenous hemofiltration. A review of the evidence in poisoned patients***". Medical Toxicology Adverse Drug Exp. 1988; 3:341-349.

Grau S. “*Análisis coste-efectividad del tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica con linezolid o vancomicina en España*”. J Chemotherapy. 2005; 17: 203-11.

Gunderson BW, Ibrahim KH, Peloquin CA. “*Comparison of linezolid activities under aerobic and anaerobic conditions against methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant Enterococcus faecium*”. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47 (1):398-9.

Haller M, Schelling G, “*Akutes Nierenversagen. Pathophysiologie-Klinische Beuteiling- Therapie*”. Anaesthesist. 2000; 49:349-352.

Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. “*Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis*”. Am J Gastroenterol. 2001; 96:2206-10

Heering P, Morgera S, Schmitz G, Willers R, Schultheiss HP, Strauer BE, Grabenese B. “*Cytokine removal and cardiovascular haemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration*”. Intensive Care Med . 1997; 23:288-96.

Heering P, Ivens K, Thumer O, Morgera S, Heintzen M, Passlick-Deetjen J y cols. “*The use of different buffers during continuous hemofiltration in critically ill patients with acute renal failure*”. Intensive Care Med. 1999; 25:1244-51.

Hendershot PE, Antal EJ, Weishman IR, Batts DH, Hopkins NK. “*Linezolid: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of co-administration with pseudoefedrine HCL, phenilpropanolamine HCL and dexametorphane HBr*”. J Clin Pharmacol. 2001; 41:563-72.

Hernández G, Velasco N, Wainstein C. “*Gut mucosal atrophy alter a short enteral fasting period in critically ill patients*”. J Crit Care. 1999; 14(2): 73-7.

Heyland DK, Tougas G, King D. “*Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients*”. Intensive Care Med. 1996; 22(12):1339-44.

Heyman SN, Reichman J, Brezis M. "***Pathophysiology of radiocontrast nephropaty: a role for medullary hypoxia***". Invest Radiol. 1999; 34:685-91.

Himmelfarb J, Tolkoferm, Chandran P, Parker RA, Wingard RL, Hakim R. "***A multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis***". J Am Soc Nephrol. 1998; 9:257-66.

Hoffman JN, Hartl WH, Deppish R, Faist E, Jochum M, Inthron D. "***Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis***". Intensive Care Med. 1996; 22:1360-7.

Howe RA, Evans HJ, Walsh TR, MacGowan AP. "***The activity of linezolid alone and in combination with gentamicin or vancomycin against vancomycin intermediate Staphylococcus aureus***". In Abstracts of the Forty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy, Chicago IL 2001. Abstract E-1418, p.193. American Society for Microbiology, Washington DC, USA.

Humphrey W, Shattuck M, Kolbasa K, Zielinski R, Kuo M, Schaadt R y cols. "***Pharmacodynamic parameters of linezolid associated with efficacy vs Streptococcus pneumoniae induced acute otitis media in gerbils***". In Abstracts of the Forty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2001. Abstract A-2096, p. 34. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

Ioanas M. "***Linezolid in VAP by MRSA: a better choice***". Intensive Care Med. 2004; 30:343-6.

Jacqueline C, Caillon J, Boutille D, Batard E, Hamel A, Lemabecque V. "***Methicillin resistant Staphylococcus aureus rabbit endocarditis experimental model: in vivo comparative activity between linezolid vs vancomycin***". In Abstracts of the Fortieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy, Toronto, Canada, 2000. Abstract 671, p.49. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

Jacqueline C, Batard E, Perez L, Boutoille D, Hamel A, Caillon J, Kergueris MF, Potel G, Bugnon D. "***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; 46:3706-3711.

Jensen AG, Wachmann CH, Poulsen KB " *Risk factors for hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia*". Arch Intern Med. 1999; 159:1437-1444.

Johnston JD, Harvey CJ, Menzies IS. *Gastrointestinal permeability and absorptive capacity in sepsis.* Crit Care Med. 1996; 24(7):1144-9.

Joy MS, Matzke GR, Amstrong DK. "A *primer on continuous renal replacement therapy for critically ill patients*". Ann Pharmacother. 1998; 32 (3):362-75.

Kalamazoo, M.I. "*Zyvox*". Pharmacia & Upjohn. 2000.

Keller F, Wilms H, Schultz G. "*Effect of plasma protein binding, volume distribution and molecular weight on the fraction of drugs eliminated by hemodialysis*". Clinical Nephrology. 1983; 19: 201-205.

Keller E, Fecht H, Böhrer J. "*Single-dose kinetics of imipenem/cilastatin during continuous arteriovenous hemofiltration in intensive care patients*". Nephrol, Dial, Transplant. 1989; 4:640-645.

Keller F, Böhrer J, Czock D, Zellner D, Mertz KHA "*Individualized drug dosage in patients treated with continuous hemofiltration*". Kidney Int. Suppl. 1999; 56(72), S29- S31.

Kellum A, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N. "*Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis*". Intensive Care Med. 2002; 28:29-37.

Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. "*The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents*". J. Nephrol. 1998; 11:151-6.

Kollef M. "*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(3): 388-94.

Koperna T, Vogl SE, Poschl GP, Hamilton G, Roder G, Germann P. "*Cytokine patterns in patients who undergo hemofiltration for treatment of multiple organ failure*". World J Surg. 1998; 22(4):443-7.

Kraft MD, Pasko DA, DePestel DD, Ellis JJ, Peloquin CA, Mueller BA. "*Linezolid clearance during continuous venovenous hemodiafiltration: a case report*". Pharmacotherapy. 2003; 23(8):1071-1075.

Kramer P, Wigger W, Rieger J. "*Arteriovenous hemofiltration: a new simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics*". Wien Klin Wochenschr. 1977; 55(22):1121-1122.

Kroh UF, Dchne M, El Abed K. "*Drug dosage during continuous hemofiltration: pharmacokinetics and practical implications*". Siebert (Eds.) Continuous hemofiltration. Contrib Nephrol. 1991; 93:127-130.

Kunik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. "*Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropaty*". Am J. Kidney Dis. 1998; 31:647-80.

Liaño F, Pascual J. "*Outcomes in acute renal failure*". Semin Nephrol. 1998; 18(5):541-50.

MacGowan AP, Bowker KE. "*Continuous infusion of beta-lactam antibiotics*". Clin Pharmacokinet. 1998; 35(5):391-402.

MacGowan AP, Wise R. "*Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility test*". J Antimicrob Chemother. 2001; 48(Suppl.S1): 17-8.

McKindley DS, Hanes SD, Boucher BA. "*Hepatic drug metabolism in critical illness*". Pharmacotherapy. 1998; 18(4):759-78.

MacLaren R, Kuhl DA, Gervasio JM. "*Sequential single doses of cisapride, erythromycin and metoclopramide in critically ill patients intolerant to enteral nutrition: a randomized, placebo-controlled, crossover study*". Crit Care Med. 2000; 28(2):438-44.

Martín GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. "***The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000***". N Engl J Med. 2003; 348(16):1546-54.

Martín JA, Abernethy DR, Greenblatt DJ. "***Plasma protein binding of drugs alter severe burn injury***". Clin Pharmacol Ther. 1984; 35(4):535-9.

Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. "***Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness***". Intensive Care Med. 2004; 30:2145-2156.

Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL. "***Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock***". Crit Care Med. 1997; 25(3):399-404.

Meyer B, Kornek GV, Nikfardjam M, Delle Karth G, Heinz G, Locker GJ, Jaeger W, Thalhammer F. "***Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous venovenous haemofiltration***". J Antimicrob Chemother. 2005; 56:172-179.

Moellering R.C. "***Linezolid: The first Oxazolidinone antimicrobial***". Ann Intern Med. 2003; 138:135-142.

Mouton JW, den Hollander JG. "***Killing of Pseudomonas aeruginosa during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in a in vitro pharmacokinetic model***". Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38:931-6.

Munckhof WJ, giles C, Turnidge JD. "***Post antibiotic growth suppression of linezolid against gram-positive bacteria***". J Antimicrob Chemother. 2001; 47:879-83.

Olaechea Astigarraga PM, Garnacho Montero J, Grau Cerrato S, Rodríguez Colomo O, Palomar Martínez M, Zaragoza Crespo R, Muñoz García-Paredes, Cerdá Cerdá E, Alvarez Lerma F. "***Recomendaciones GEIPC-DEIMC y GTEI-SEMICYUC para el tratamiento antibiótico de infecciones por cocos grampositivos en el paciente crítico***". Med Intensiva. 2007; 31(6): 1-23.

Pawsey SD, Daley-Yates, PTR&Wajszczuk CP. “*U-1007666 safety, toleration and pharmacokinetics alter oral and intravenous administration*”. Abstracts of the First European Congress of Chemotherapy, Glasgow, UK.1996; Abstract F 151. Federation of Societies for European Chemotherapy and Infection, London, UK.

Pea F, Viale P, Lugano M,Pavan F, Scudeller L, Della Roca G, Furlanut M. “*Linezolid disposition after standard dosages in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration: a report of 2 cases*”. Am J Kidney Dis. 2004; 44(6):1097-102.

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.

Peng G.W., Stryd R.P., Murata S., Igarashi M., Chiba K., Aoyama H., Aoyama M., Zenki T., Ozawa N. “*Determination of linezolid in plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography*”. J Pharm Biomed Anal. 1999; 20:65-73.

Perry M, Jarvis B. *Linezolid*. Drugs. 2001; 61:525-52.

Plosker GL. “*Linezolid a pharmacoeconomic review of its use in serious Gram-positive infections*”. Pharmacoeconomics. 2005; 23:945-64

Pharmacia.“*Zyvox (Linezolid)*”. Clinical Information Pack. Peapack, NJ, USA. January 2001.

Pigrau C. “*Oxazolidinonas y glucopéptidos*”. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2003; 21(3):157-164.

Rayner CR, Forrest A, Meagher A. “*Population pharmacodynamics of linezolid in seriously-ill adult patients from a compassionate-use protocol*” (abstract 1390). 40th Interscience Congress on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000. Toronto.

Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. "***Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme***". Clin Pharmacokinetic. 2003; 42(15):1411-1423.

Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD. "***A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration***". Crit Care Med. 1999; 27:2224-8.

Rello J. "***Pneumonia caused by oxacillin-resistant Staphylococcus aureus treated with glycopeptides***". Crit Care Med. 2005; 33:1983-7.

Ryback MJ, capelletty, DM Moldovan T, Aeschlimann JR, Kaatz GW. "***Comparative in vitro activities and post-antibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperezolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against Staphylococcus aureus, coagulase negative staphylococci, Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium***". Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998; 42:721-4.

Sakoulas G, Moise-Broder PA, Shentag J, Forrest A, Moellering RC jr, Eliopoulos GM. "***Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia***". J Clin Microbiol. 2004; 42(6):2392-2402.

Sawney SM, Hiroyuki A, Clelia G, Shinabarger D. "***The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein sintesis in bacteria***". Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42(12): 3251-3255.

Singh G, Chaudry KI, Chudler LC. "***Sepsis produces early depression of gut absorptive capacity: restoration with diltiazem treatment***". Am J Physiol. 1992; 263(1Pt2): R19-23.

Slatter JG, Stalker DJ, Fennstra KL, Welshman IR, Bruss JB, Sams JP et al. "***Pharmacokinetics, metabolism and excretion of linezolid following an oral dose of 14 C linezolid to healthy human subjects***". Drug Metab Dispos. 2001; 29(8): 1136-45.

Stalker DJ, Wajszuk CP, Batts DH. "***Linezolid safety, tolerance and pharmacokinetics after intravenous dosing twice daily for 7.5 days***".

Abstracts of the Thirty-seventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada 1997. Abstract A-116,p.23. American Society for Microbiology, Washington DC, USA.

Stalker DJ, Jungbluth GL, Hopkins NK, Batts DH. “*Pharmacokinetics and tolerance of single and multiple dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers*”. J Antimicrob Chemother. 2003; 51:1239-46.

Suen WS, Mok CK, Chiu SW, Cheung KL, Lee WT, Cheung D, Das SR, He GW. “*Risk factors for development of acute renal failure requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery*”. Angiology. 1998; 49:789-800.

Suzuki A, Ishihara H, Hashiba E. “*Detection of histamine-induced capillary protein leakage and hypovolemia by determination of indocyanine green and glucose dilution method in dogs*”. Intensive Care Med. 1999; 25(3):304-10.

Thalhammer F, Hörl WH. “*Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement therapy*”. Clin Pharmacokinet. 2000; 39:271-9.

Tobin C.M., Sunderland J., White L.O., MacGowan A.P. “*A simple, isocratic high-performance liquid chromatography assay for linezolid in human serum*”. J Antimicrob Chemother. 2001; 48:605-608.

Traunmuller F, Schenk P, Mittermeyer C. “*Clearance of ceftazidime during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients*”. J Antimicrob Chemother. 2002; 49:129-134.

Tribl B, Madl C, Mazal PR. “*Exocrine pancreatic function in critically ill patients: septic shock versus non-septic shock*”. Crit Care Med. 2000; 28 (5):1393-8.

Tribl B, Sbbald WJ, Vogelsang H. “*Exocrine pancreatic dysfunction in sepsis*”. Eur J Clin Invest. 2003; 33 (3):239-43.

Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L y cols. "***Linezolid resistance in clinical isolate of Staphylococcus aureus***". Lancet. 2001; 358(9277):207-8.

Vaqué J. y grupo de trabajo EPINE 1990-1999. "***Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles.***" Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Madrid 1998.

Veenstra DL, Saint S, Saha S, Lumley T, Sullivan SD. "***Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis***". JAMA. 1998; 281:261-7.

Vivino G, Antonelli M, Moro ML, Cottini F, Conti G, Bufi M, Cannata F, Gasparetto A. "***Risk factors for acute renal failure in trauma patients***". Intensive Care Med. 1998; 24:808-14.

Wallace RJ, Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW. "***Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria***". Antimicrob Agents Chemotherp. 2001; 45:764-67.

Walker PD, Barri Y, Shah SV. "***Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity***". Ren Fail. 1999; 21:433-4.

Walter-Sack I, Klotz U. "***Influence of diet and nutritional status on drug metabolism***". Clin Pharmacokinet. 1996; 31 (1): 47-64.

Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. "***Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections***". Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49(6):2260-6.

Wise R, Andrews JM, Boswell FJ, Sabih JP. "***The in-vitro activity of linezolid (U-100766) and tentative breakpoints***". J Antimicrob Chemother. 1998; 42:721-728.

Wise R. "***Antimicrobial resistance potential***". Lancet. 2001; 358(28): 1307-8.

Zaske De, Cipolle RJ, Strate RJ. "***Gentamicin dosage requirements: wide interpatients variations in 242 surgery patients with normal renal function***". Surgery. 1980; 87(2):164-9.

Zurenko GE. "***Development of linezolid-resistant Enterococcus faecium in two compassionate use program patients treated with linezolid (poster)***". 39th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999. San Francisco.

Zurenko GE, Yagi Bh, Schaadt RD, Allison JW Hutchinson DK Barbachyn MR, y cols. "***In vitro antibacterial activity of U-100592 and U-100766 novel oxazolidinone antibiotic***". In Abstracts of the Thirty -fifth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 1995. Abstract F216, p.150. American Society for Microbiology, Washington,DC, USA.

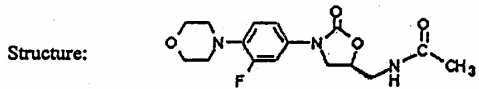
Zurenko GE, Yagi BH, Schaat RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE y cols. "***In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents***". Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40:839-45.

Zurenko GE, Gibson JK, Shinabarger DL, Aristoff PA, Ford CW, Tarpley WG. "***Oxazolidinones: a new class of antibacterials***". Curr Opin Pharmacol. 2001; 1:470-476.

ANEXO I

Linezolid
Technical Information

Description: Linezolid (PNU-100,766) is a synthetic oxazolidinone-class antibiotic that has a gram-positive spectrum of antibiotic activity which includes staphylococci, streptococci, enterococci, and anaerobes.



Mol. Wt: 337.35

Solubility: 2.9 mg/ml in water at 25°C; compound dissolves relatively slowly

Potency: 1000 µg/mg.

Storage: Drug powder should be stored at 15°C to 30°C.

A 2 mg/ml linezolid solution is stable at 4°C for several months; solutions at higher concentrations will precipitate during storage. Solutions of drug in pH 7 phosphate buffer are stable for at least 7 days at 40°C. Due to precipitation of drug, long term frozen storage of drug solutions is not recommended.

Limited data exists for solutions of drug that are dissolved in microbiological media and frozen. One study indicated that the drug was stable in Cation-supplemented Mueller Hinton Broth when microdilution panels were stored for 23 months at -20°C. Frozen, stored panels should be monitored using *S. aureus* ATCC 29213 to assure stability.

QC: A multi-center trial employing standard NCCLS methods has determined that the acceptable range of MIC results for control organisms are as follows: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, 1 - 4 µg/ml; *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, 1 - 4 µg/ml; *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, 0.50 - 2 µg/ml. These ranges have been approved by NCCLS (January, 1996).

A multi-center trial employing standard NCCLS methods has determined that the acceptable range of zone size values for the linezolid 30µg disk with control organisms are as follows: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, 27-31 mm; *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, 28-34 mm. These ranges have been approved by NCCLS (January, 1997).

Breakpoints: Susceptibility breakpoints for linezolid will be defined following the completion of the Phase III clinical trials. Tentative breakpoints that should be employed for the interpretation of results from *in vitro* surveillance studies are as follows:

Interpretation	MIC (µg/ml)	Zone Size (mm); 30 µg disk
Susceptible	≤ 4	≥ 21
Intermediate	8	18-20
Resistant	≥ 16	≤ 17

In order to produce more definitive clinical and microbiological data near the tentative Susceptible breakpoint to assist in final breakpoint determination, the Phase III clinical program allows the enrollment of patients with pathogens having MICs as high as 8 µg/ml (which is supported by the pharmacokinetic data). The breakpoints applied in the Phase III program are:

Interpretation	MIC (µg/ml)	Zone Size (mm); 30 µg disk
Susceptible	≤ 8	≥ 18
Intermediate	16	15-17
Resistant	≥ 32	≤ 14

ANEXO II:

SOLICITUD DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN
EN EL ESTUDIO: “*INFLUENCIA DE LAS TÉCNICAS CONTINUAS DE
SUSTITUCIÓN RENAL EN LA FARMACOCINÉTICA Y DOSIFICACIÓN DE
LINEZOLID EN PACIENTES CRÍTICOS*”

D./Dña:.....,de.....años
de edad y con DNI nº.....hace constar que el Dr.....
.....colegiado encon el número.....,investigador
para el estudio (cuyo título se especifica al inicio de la página) del Hospital.....me
ha ofrecido la posibilidad de participar en el mismo.

Manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podrían suponer la extracción
de un volumen de 90 ml de mi sangre para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación
titulado “Influencia de las técnicas continuas de sustitución renal en la farmacocinética y
dosificación de linezolid en pacientes críticos” con el fin de mejorar los resultados clínicos en
pacientes tratados con este fármaco.

He sido informado/a de los posibles perjuicios que la extracción de muestras por una
cantidad total de 90 ml de sangre puede tener sobre mi bienestar y salud.

Así mismo doy mi permiso para la determinación de virus de inmunodeficiencia humana,
hepatitis B y C

He sido informado/a también de que mis datos personales serán protegidos de acuerdo con
lo que dispone la Ley para esta materia y no serán usados sin mi consentimiento previo.

Puedo retirar mi consentimiento cuando lo desee, sin necesidad de dar explicaciones.

La participación en este estudio es voluntaria. En el caso de que no desee participar recibirá
los cuidados médicos habituales en estos casos, sin discriminación alguna.

León: a.....de.....de 200....

Firma del paciente.....

En caso de incapacidad,
Firma del tutor legal

DNI nº.....

.....
DNI nº.....

Firma del investigador:

.....

ANEXO III



C/ Altos de Nava, s/n - 24080 León
Tel.: 987 24 60 74 - Fax 987 22 62 64/jculebras@hleo.sacyl.es



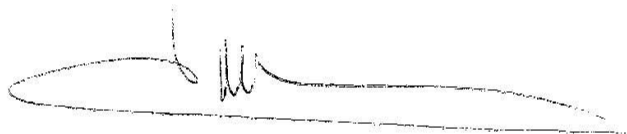
Dr. Jesús Manuel Culebras Fernández, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica de León,

CERTIFICA:

Que en la reunión del Comité Ético de fecha 24.01.06 se analizó el Consentimiento Informado de la Tesis Doctoral "Estudio sobre la influencia de las técnicas continuas de sustitución renal en la farmacocinética y dosificación de Linezolid en pacientes críticos". Investigador Principal: Dra. M^a Isabel González Pérez de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de León.

Que se acordó por unanimidad, al considerar correctos los aspectos metodológicos y éticos de la Tesis, la aprobación del Consentimiento Informado de dicha Tesis.

Y para que conste se expide el presente Certificado en León, a veinticuatro de enero de dos mil seis.



Fdo./Dr. Jesús Manuel Culebras Fernández

ANEXO IV:

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

Datos de filiación del paciente:

Iniciales del paciente: _____

Número de paciente: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

Número de historia clínica: _____

Iniciales del paciente: _____

Sexo (1 varón. 2 mujer)

Fecha de nacimiento: ____ / ____ / ____

Servicio: _____

Fecha de ingreso ____ / ____ / ____

Fecha de alta ____ / ____ / ____

Fecha de inclusión en el estudio: ____ / ____ / ____

SOFA

APACHE II

Diagnóstico:

Tratamiento:

Inicio linezolid: ____ / ____ / ____

Dosis: _____

Fin de tratamiento: ____ / ____ / ____

HEMOGRAMA:

Leucocitos:

Neutrófilos:

Linfocitos:

Monocitos:

Hematocrito:

Plaquetas:

BIOQUÍMICA:

Creatinina:

GOT:

GPT:

Bilirrubina:

Glucosa:

Aclaramiento creatinina:

DEPURACIÓN EXTRARRENAL:

Inicio: ____/____/____

Fin tratamiento: ____/____/____

Qb:

Quf:

Qd:

Balance negativo:

MUESTRAS:**0 MINUTOS: (inmediatamente antes de iniciar la administración)****VOLUMEN EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID SANGRE:****30 MINUTOS: (de finalizada la dosis)****VOLUMEN EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID SANGRE:****1 HORA: (de finalizada la dosis)****VOLUMEN EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID SANGRE:****2 HORAS: (de finalizada la dosis)****VOLUMEN EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID SANGRE:****4 HORAS: (de finalizad la dosis)****VOLUMEN EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID SANGRE:****6 HORAS: (de finalizada la dosis)****VOLUMEN EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID SANGRE:****8 HORAS: (de finalizada la dosis)****VOLUMEN EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID SANGRE:****10 HORAS: (de finalizada la dosis)****VOLUMEN EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID SANGRE.****12 HORAS: (de finalizada la dosis, antes de la siguiente administración)****VOLUMEN EFLUENTE:****NIVELES LINEZOLID EFLUENTE****NIVELES LINEZOLID SANGRE:**