

Análisis de niveles plasmáticos de linezolid en pacientes críticos

GUTIÉRREZ SÁNCHEZ JA, HERNÁNDEZ SÁNCHEZ M, MANRESA RAMÓN N, NAJERA PÉREZ MD

Servicio de Farmacia. Hospital José María Morales Meseguer. Murcia (España).

Fecha de recepción: 14/12/2023 - Fecha de aceptación: 29/01/2024

FIRST ONLINE

RESUMEN

Objetivos: Analizar los niveles plasmáticos de linezolid de todos los pacientes con ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) y su posible relación con el aclaramiento renal y el peso. **Materiales y métodos:** Estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional que incluye a los pacientes ingresados en UCI que recibieron tratamiento con linezolid desde enero del 2022 hasta marzo 2023 y cuyos niveles plasmáticos fueron medidos tras 4 dosis. **Resultados:** Se incluyeron 94 pacientes con una edad media de 62 años (67,37% fueron hombres). En 50 pacientes (53,45%) no se alcanzaron niveles plasmáticos de linezolid suficientes acorde al intervalo terapéutico (rango terapéutico: 2-7 mg/L); y en 18 pacientes (18,9 %) los niveles eran mayores a 7 mg/L.

En cuanto a características especiales, hubo 29 pacientes con aclaramiento renal aumentado (ARA) y 29 pacientes con cualquier grado de obesidad, obteniéndose niveles infraterapéuticos en el 82% y un 58.6% de los casos respectivamente. En los 36 pacientes con insuficiencia renal había un 36.3% de niveles supratrapéuticos. **Conclusiones:** La infradosificación de linezolid es bastante común en los pacientes ingresados en UCI en nuestro estudio, observando un total de 53,45% de pacientes con niveles insuficientes. Tanto el aclaramiento renal aumentado como la obesidad son características farmacocinéticas claves que requieren una estrecha monitorización de los niveles plasmáticos de linezolid.

Palabras clave: **linezolid, pacientes críticos, niveles plasmáticos, farmacocinética, aclaramiento renal aumentado.**

Plasma levels of linezolid in patients admitted to intensive care

ABSTRACT

Objectives: To analyze the plasma levels of linezolid in all patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) and its possible relationship with renal clearance and weight. **Materials and Methods:** Single-center, retrospective, observational study including patients admitted to the ICU who received treatment with linezolid from January 2022 to March 2023, and whose plasma levels were measured after 4 doses. **Results:** Ninety-four patients with a mean age of 62 years were included (67.37% were male). In 51 patients (53.45%), plasma levels of linezolid were not sufficient within the therapeutic range (therapeutic range: 2-7 mg/L),

and in 18 patients (18.9%), levels were higher than 7 mg/L. Regarding special characteristics, there were 29 patients with increased renal clearance (IRC) and 29 patients with any degree of obesity, with subtherapeutic levels observed in 82% and 58.6% of cases, respectively. In the 36 patients with renal insufficiency, 36.3% had supratherapeutic levels. **Conclusions:** Linezolid underdosing is quite common in ICU-admitted patients in our study, with a total of 53.45% of patients having insufficient levels. Both increased renal clearance and obesity are key pharmacokinetic characteristics that require close monitoring of linezolid plasma levels.

Keywords: **Linezolid, critically ill patients, plasmatic levels, pharmacokinetics, augmented renal clearance.**

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, ha habido un aumento significativo en la prevalencia de infecciones causadas por microorganismos Gram positivo (+), lo cual representa un serio desafío tanto en entornos comunitarios como hospitalarios.¹

Linezolid es un antimicrobiano comúnmente usado en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI). Las infecciones graves en los pacientes críticos tienen una gran ratio de morbilidad y mortalidad, y aproximadamente la mitad de las bacteriemias están causadas por microorganismos Gram (+). Una gran parte de estos microorganismos Gram (+) pertenecen a cepas multiresistentes, incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes (SARM) y *Enterococo* resistente a vancomicina (ERV). Linezolid tiene actividad *in vitro* e *in vivo* frente a los mencionados organismos y está considerado un antibiótico de mucha utilidad junto a vancomicina y teicoplanina en el tratamiento de infecciones por Gram (+) en UCI. Es el principal antimicrobiano con cobertura frente a Gram + usado de forma empírica junto con otros antibióticos de diferente espectro en este tipo de pacientes.²

La duración del tratamiento con linezolid varía dependiendo de la gravedad y ubicación de la infección, el tipo de microorganismo involucrado y la respuesta clínica del paciente. En general, se recomienda un tratamiento de 10 a 14 días. La pauta de dosificación recomendada es de 600 mg cada 12 horas vía oral o intravenosa presentado casi un 100% de biodisponibilidad de linezolid vía oral.

La unión a proteínas plasmáticas del linezolid es de aproximadamente el 31%, y su volumen de distribución es de unos 40-50 L en adultos. El linezolid se metaboliza principalmente en el hígado mediante la oxidación del anillo de morfolina, produciendo dos metabolitos inactivos principales: PNU142586 y PNU142300. El linezolid inhibe su metabolismo. El aclaramiento de linezolid puede inhibirse hasta un 51,3-85,5% de su valor inicial a lo largo del tiempo, dando lugar a una eliminación no lineal. Aproximadamente el 30% de linezolid se excreta sin cambios en la orina a través de los riñones. El aclaramiento no renal representa alrededor del 65% del aclaramiento total de linezolid¹⁰.

Debido a sus características intrínsecas químico-físicas y farmacocinéticas, se asume que se lograrán concentraciones plasmáticas adecuadas de linezolid la mayor parte del tiempo usando la dosis recomendada de 600 mg cada 12 horas, y que la monitorización farmacocinética no es necesaria para asegurar el intervalo terapéutico objetivo definido como una concentración valle entre 2-8 ug/ml (PK/PD: AUC_{24h} /CMI entre 80-120 mg·h/L). Esta suposición se basa en estudios que muestran concentraciones adecuadas de linezolid en voluntarios sanos o pacientes no críticos. En la ficha técnica no se recomienda la modificación de la dosis estándar en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cualquier otra población especial³.

Numerosos estudios relacionan niveles elevados de linezolid en plasma con un aumento de reacciones adversas hematológicas, son especialmente vulnerables a esta situación los pacientes ingresados en UCI con insuficiencia renal (IR) y con bajo peso (IMC < 18,5 kg/m²)⁴.

No obstante, en la práctica clínica, el principal problema de la terapia con linezolid en pacientes críticos parece estar en la infradosificación ya que varios estudios han determinado que la pauta estándar puede ser insuficiente en

muchos pacientes para alcanzar el objetivo terapéutico. Ello repercute en ineficacia terapéutica y promueve el desarrollo de resistencias microbianas⁷.

El aclaramiento renal aumentado (ARA) no tiene una definición exacta, se acepta comúnmente de definición como un aclaramiento de creatinina >130 ml/min/1,73m². El mecanismo desencadenante no está esclarecido, ya ha sido vinculado en múltiples estudios a concentraciones no óptimas de antimicrobianos⁵. No hay una conclusión clara sobre este tema ya que otros trabajos sí consideran el régimen estándar adecuado para todos los pacientes, por lo que todavía es muy difícil optimizar e individualizar el tratamiento con linezolid en determinadas poblaciones de pacientes críticos. En nuestro centro se monitorizan los niveles plasmáticos de linezolid en pacientes de UCI según un protocolo consensuado.

En base a esto hemos diseñado un estudio observacional retrospectivo para analizar la variabilidad de dichas concentraciones séricas de linezolid de nuestros pacientes críticos y su relación con posibles factores farmacocinéticos como peso de los pacientes y el aclaramiento renal de los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional realizado en el hospital Morales Meseguer con una duración de quince meses (1 enero de 2022 hasta 31 de marzo 2023). Se incluyen todos los pacientes mayores de 18 años ingresados en UCI que precisan terapia con linezolid independientemente de la vía de administración y que han alcanzado el estado estacionario, alcanzado tras 4 dosis, a los que se les midieron los niveles plasmáticos al menos una vez. La administración de linezolid es intravenosa y se realiza en perfusión intermitente.

El Servicio de Farmacia y el Servicio de UCI consensuaron un protocolo de práctica clínica para la monitorización de niveles plasmáticos de linezolid. Dichos niveles pueden ser solicitados por ambos servicios y se analiza la extracción tras la administración de la dosis obteniéndose un nivel valle. Tras el análisis por inmunoensayo enzimático que determina de forma cuantitativa la cantidad de linezolid en suero humano, se realiza un informe farmacocinético que puede ser consultado por el intensivista.

Las variables recogidas son: sexo, edad, peso, talla, estatura índice de masa corporal (IMC), creatinina, cálculo de filtración glomerular según la ecuación MDRD, y nivel de linezolid. Dichas variables fueron recogidas en un Excel® y se anonimizaron antes del análisis.

Se realizará un análisis estadístico de tipo descriptivo mediante el programa SPSS.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 94 pacientes (64 hombres y 31 mujeres) con una media de edad de 62 años (rango 23-86).

Destacamos que 50 pacientes (siendo un total de 53,6 %) presentaron concentraciones de linezolid plasmáticas infraterapéuticas (valle inferior a 2 ug/ml), un 27.6% en rango terapéutico (2-7 ug/ml) y un 19% supratherapéuticas (por encima de 7 ug/ml).

Si analizamos por subgrupos, fijándonos en el aclaramiento renal, observamos que de los 29 pacientes con ARA solamente 5 pacientes están en rango terapéutico,

con un nivel medio de 3,7 mg/L, el resto son infraterapéuticos con una media de nivel de 0,7 mg/L (rango 0,2-1,3 mg/L). Sin embargo, los 33 pacientes con insuficiencia renal leve o moderada alcanzan niveles mayores y podrían estar más expuestos a reacciones adversas hematológicas, 12 de los 33 (36,3%) tienen niveles superiores a 7 ug/ml. En la siguiente tabla 1 resume los resultados obtenidos, se puede observar claramente como a medida que aumenta el aclaramiento renal aumenta la probabilidad de presentar unos niveles plasmáticos de linezolid bajos.

En cuanto al peso, encontramos 29 pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) con un nivel medio de 4,3 ml/L, de los cuales 16 pacientes alcanzaron concentraciones infraterapéuticas (55,7%). De los 6 pacientes con bajo peso (IMC < 18,5 30 kg/m²), 4 pacientes tienen niveles infraterapéuticos, 1 supratapéutico y 1 en rango.

DISCUSIÓN

Los resultados publicados en este artículo muestran que la dosis estándar de linezolid en pacientes críticos puede ser insuficiente en pacientes con algún grado de obesidad o en riñones hiperfiltrantes, sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal pueden ser supratapéuticos, predisponiendo a mayor riesgo de reacciones adversas. Es vital la monitorización de los niveles plasmáticos de linezolid en las UCI. Estos hallazgos van en concordancia con las de otros trabajos publicados, Pea et al publicó un análisis retrospectivo de una década con 1049 pacientes tratados con 600 mg cada 12 horas de linezolid y obtuvo el nivel valle de cada uno de ellos, estableciendo el mismo rango terapéutico que nosotros (2-7 ug/ml). Solo el 50,8% de los pacientes estaba dentro de este rango, la incidencia de sobreexposición (33%) fue superior a la de infra exposición (16,2%)⁶. Estos resultados muestran un porcentaje de pacientes con niveles plasmáticos de linezolid en rango terapéutico mayor que nuestro estudio (50,8 vs 27,5), pero en el caso del estudio de Pea et al los pacientes no pertenecían a pacientes ingresados en UCI.

Michael Zoler et al⁷ realizaron un estudio prospectivo sobre 30 pacientes de UCI para estudiar la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de linezolid. Se midieron las concentraciones plasmáticas tras 4 días de administración intravenosa de dosis estándar de 600 mg cada 12 horas. Los resultados mostraron concentraciones infraterapéuticas (C_{min}<2 mg/L) en el 50% de los pacientes, y supratapéuticas en el 7%. En otro estudio⁸ se analizaron las concentraciones plasmáticas de linezolid en 52 pacientes de UCI recibiendo la pauta estándar de 600 mg cada 12 horas en busca de factores que puedan predisponer a alcanzar concentraciones subóptimas. Solo el 36% de pacientes alcanzaron concentraciones terapéuticas suficientes. Los factores de riesgo relacionados fueron: peso elevado, alto aclaramiento renal, bajo nivel de lactato y presencia de síndrome de distres respiratorio

agudo (SDRA).

Estos dos estudios realizados en pacientes ingresados en UCI si muestran resultados parecidos a nuestra investigación.

El fenómeno de ARA que ya hemos mencionado es por tanto un factor de riesgo para la infradosificación de linezolid, la revisión sistemática de Bilbao-Meseguer et al.⁵ sobre la aparición de ARA en pacientes críticos concluyó que podría estar presente en un porcentaje entre 20-65% de pacientes. Los principales factores de riesgo identificados son pacientes politraumatizados, de edad joven (menor de 55 años), sepsis o quemados. En nuestra muestra el número de pacientes con ARA identificados fue de 29 (el 30%) y se ve claramente como estos pacientes tienen mayor riesgo de alcanzar concentraciones de linezolid infraterapéuticas, el 82% de este subgrupo de pacientes presenta niveles infraterapéuticos.

Una posible solución para la optimización de la terapia antimicrobiana con linezolid en pacientes con ARA puede ser la administración en forma de infusión continua. En un estudio se observó de nuevo como en pacientes con ARA la dosis estándar de 600 mg cada 12 horas se mostró insuficiente para alcanzar concentraciones mayores a 2 ug/ml, mientras que la infusión continua a ritmo de 50 mg/h o 75 mg/h ofrecía concentraciones mayores a 2 mg/L en el 70 y 90% de los casos respectivamente.⁹ Por lo tanto, es importante analizar la vía de administración de linezolid; en nuestra UCI se administra en perfusión intermitente.

En cuanto al mayor riesgo obtenido por los pacientes con insuficiencia renal a obtener niveles de linezolid más elevados y presentar mayor riesgo de aparición de trombocitopenia, Crass R.L et al.¹⁰ llevó a cabo una revisión retrospectiva de 341 pacientes en tratamiento con linezolid. La trombocitopenia (42.9% vs 16.8%; P<0.001) y trombocitopenia grave (19.5% vs 10.1%; P=0.02) ocurrieron con más frecuencia en pacientes con disfunción renal [aclaramiento renal de creatinina (AR) < 60 ml/min/1.73 m²] que en pacientes con función renal normal (AR ≥ 60 ml/min/1.73 m²). Este estudio relaciona la probabilidad de alcanzar determinados niveles de linezolid con la pauta estándar de 600 mg cada 12 horas vía oral en función del aclaramiento renal. Al igual que nosotros, se observa como a medida que empeora la función renal aumenta el número de pacientes que alcanza niveles mayores de 7 mg/L.

En el estudio de Matsumoto et. al¹¹ sobre 6 pacientes, encuentran una clara correlación entre IR, exposición a linezolid y trombocitopenia, apareciendo trombocitopenia en 4 pacientes con concentraciones valle de 14.4, 23.9, 25.3 y 35.6 mg/L, mientras que no ocurre en pacientes con concentraciones de 6.9 y 7.2 mg/L¹⁰.

En cuanto a la IR en nuestro caso, de los 18 pacientes con niveles plasmáticos superiores a 7 mg/L, 12 presentan algún grado de IR, el AR medio en estos pacientes es de

Tabla 1. Niveles de linezolid según la función renal. AR: aclaramiento renal de creatinina. C_{min}: concentración mínima

Niveles Linezolid (C _{min})	AR ≤ 60 ml/min	60 < AR > 130 ml/min	AR ≥ 130 ml/min
0-2 ug/ml (n=50)	9 pacientes (18%)	17 pacientes (34%)	24 pacientes (48%)
2-7 ug/ml (n=26)	12 pacientes (46%)	9 pacientes (34%)	5 pacientes (19%)
Mayor de 7 ug/ml (n=18)	12 pacientes (66%)	6 pacientes (44%)	0

46,89 mg/ml. Queda pendiente comparar las trombocitopenias producidas en los distintos grupos para ver cómo han afectado los niveles plasmáticos de linezolid en este apartado.

Respecto a la influencia del peso, se ha relacionado el bajo peso, definido como índice de masa corporal (IMC) menor de 18,5 kg/m² como un factor de riesgo a la hora de desarrollar trombocitopenia en pacientes en tratamiento con linezolid⁸. Por otro lado, la obesidad también parece estar relacionada con la infradosificación según lo descrito en algunos estudios, uno de ellos sobre la farmacocinética del linezolid en pacientes con sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) u obesidad indica que una pauta con aumento de dosis a 450 mg cada 8 horas puede resultar más óptima en pacientes con AR superior a 60 ml/min.¹². En nuestro caso, de los 29 pacientes con cualquier grado de obesidad, el 58% presenta niveles de linezolid infraterapéuticos frente al 52% de los pacientes no obesos, por lo que observamos un ligero aumento del riesgo, sin embargo, debería analizarse en conjunto con la función renal para poder extraer más conclusiones.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes ingresados en UCI que reciben tratamiento con la pauta estándar de linezolid no alcanzan los niveles establecidos según el rango terapéutico. Los pacientes con aclaramiento renal aumentado y obesidad parecen ser factores de riesgo para la infradosificación, por otra parte, en la balanza del riesgo de la supradosis tenemos a los pacientes con insuficiencia renal.

Es importante la monitorización terapéutica de linezolid en pacientes ingresados en UCI para garantizar la efectividad y seguridad del antibiótico, especialmente en pacientes con características farmacocinéticas especiales.

El paso siguiente a la obtención de estos datos, sería conocer la repercusión clínica de los niveles que se encuentran fuera del rango terapéutico establecido para linezolid, de manera que podamos establecer pautas posológicas más adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. (2003). The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, 348(16), 1546–1554
- Hashemian, S. M., Farhadi, T., & Ganjparvar, M. (2018). Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 12, 1759–1767.
- Ficha técnica linezolid intravenoso. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78296/78296_ft.pdf
- Han, X., Wang, J., Zan, X., Peng, L., & Nie, X. (2022). Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult inpatients. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 44(2), 330–338
- Bilbao-Meseguer, I., Rodríguez-Gascón, A., Barrasa, H., Isla, A. et al (2018). Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(9), 1107–1121
- Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Oct;121(4):303-308
- Zoller, M., Maier, B., Hornuss, C., Neugebauer, C et al. (2014). Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Critical Care*, 18(4), R148
- Taubert, M., Zoller, M., Maier, B., Frechen, J et al (2016). Predictors of Inadequate Linezolid Concentrations after Standard Dosing in Critically Ill Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(9), 5254–5261
- Barrasa, H., Soraluze, A., Usón, E., Sainz A. et al. (2020). Impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of linezolid: Advantages of continuous infusion from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *International Journal of Infectious Diseases*, 93, 329–338
- Crass, R. L., Cojutti, P. G., Pai, M. P., & Pea, F. (2019). Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(8)
- Matsumoto, K., Takeshita, A., Ikawa, K., Shigemi et al. (2010). Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 36(2), 179–181
- Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA, Kak V et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. *Ann Pharmacother*.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.