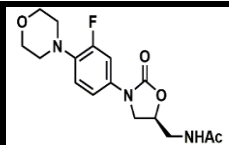


BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 1

LINEZOLID



AUTORES: SILVIA CONDE GINER, JOSEP EDO PEÑARROCHA

REVISORA: M^a DOLORES BELLÉS MEDALL

Caso clínico presentado en el 65 Congreso SEFH

GRUPO FARMACOLÓGICO: Otros antibacterianos

MECANISMO DE ACCIÓN: Inhibición de la síntesis proteica (bactericida)

PRESENTACIONES DISPONIBLES: Linezolid 600 mg comprimidos recubiertos, linezolid 100 mg/5ml granulado para suspensión oral, linezolid 2mg/ml 300 mL solución para perfusión intravenosa

ESPECTRO ANTIBACTERIANO: patógenos gram+, incluyendo microorganismos resistentes a betalactámicos y glucopéptidos, como el *Staphylococcus aureus meticilin resistente* (SAMR)¹.

POSOLOGÍA SEGÚN FICHA TÉCNICA: 600 mg/12h oral o iv.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

- Neumonía nosocomial
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

REACCIONES ADVERSAS:

- Concentración-dependientes: **toxicidad hematológica**, principalmente trombocitopenia y anemia.
- Tiempo-dependientes: neuropatía óptica y acidosis láctica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS:

- **ABSORCIÓN:** rápida y completa. Biodisponibilidad aproxima al 100% tras la administración oral.
- **DISTRIBUCIÓN:** Vd medio en adultos sanos es de 0.7L/Kg. Se une a proteínas plasmáticas en un 30% y se distribuye ampliamente por el organismo, alcanzando elevadas concentraciones en el epitelio alveolar, hueso y líquido cefalorraquídeo.
- **METABOLISMO:** oxidación no mitocondrial con cinética de Michaelis-Menten dando lugar a la formación de dos metabolitos inactivos.
- **ELIMINACIÓN:** el 35% de la dosis se excreta vía renal y el resto como metabolitos. Su semivida plasmática es de 5-7h y presenta efecto post-antibiótico de 3-4h.
- **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:** Sasaki T, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(5):1867-73.

INTERVALO TERAPÉUTICO OBJETIVO:



- Concentración valle: 2- 7 mg/L²
- Objetivo PK/PD: AUC_{24h}/CMI entre 80 y 120 mg·h/L³

MOTIVO DE MONITORIZACIÓN PK



- **Elevada variabilidad interindividual** en las concentraciones plasmáticas con la dosis estándar.
- En pacientes con **insuficiencia renal o hepática** esta pauta posológica se relaciona con mayor prevalencia de mielotoxicidad⁴.
- En **pacientes críticos** se observa mayor aclaramiento plasmático y la posología estándar podría ser subóptima para alcanzar el objetivo terapéutico⁵.

CASO CLÍNICO MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE LINEZOLID:

RECUPERACIÓN MEDULAR TRAS AJUSTE POSOLÓGICO DE LINEZOLID GUIADO POR MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

Presentamos un caso clínico de un paciente con concentraciones plasmáticas supraterapéuticas y mielotoxicidad que, tras ajuste posológico guiado por monitorización farmacocinética (PK), recuperó la funcionalidad medular.

EL PACIENTE:



- Varón 53 años
- Antecedentes:
 - Fumador
 - Hábito enólico crónico
 - Consumidor habitual de cocaína vía nasal. Niega ser o haber sido adicto a drogas vía parenteral (ADVP)
- Diabetes Mellitus tipo 2 mal controlada (hemoglobina glicosilada de 12,3%).
- Tratamiento habitual:
 - Glimepirida 4mg c/24h vía oral
 - Vildagliptina/Metformina 50/1000mg c/12h vía oral

Se trata de un paciente varón de 53 años que acude a Urgencias por clínica de tos no productiva, dolor torácico y articular de miembro superior derecho, con empeoramiento en los últimos días, y sensación distérmica de 1 semana de evolución. En urgencias destaca mal estado general, deshidratación e hipotensión, por lo que ingresa en el hospital por sepsis de origen desconocido.

Dada la alta sospecha de endocarditis infecciosa (EI) se inició tratamiento con daptomicina, cloxacilina y gentamicina. En los hemocultivos (HC) extraídos en urgencias se aisló un *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (SAMS). Se realizó una ecocardiografía transtorácica (ETT) que descartó EI, pero se diagnosticó una miocardiopatía dilatada con función de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 25%, probablemente relacionada con el consumo de alcohol y cocaína. Se realizó también una ecocardiografía transesofágica (ETE) y un PET-TC, en donde se descartó de nuevo la EI. El paciente presenta mala evolución y permanece hipotenso por lo que, ante la sospecha de metástasis sépticas, se realizó un TC en el que se identificaron dos colecciones asociadas a un derrame pleural derecho masivo. Las colecciones se drenaron y se aisló en el cultivo de ambas un SAMS, igual que en los HC. Además, el paciente presentaba desde el ingreso un fracaso renal agudo.

El tratamiento antibiótico con cloxacilina, daptomicina y gentamicina se mantuvo ante la persistencia de HC positivos y shock séptico por SAMS. Tras 10 días de tratamiento, se decidió cambio de tratamiento de cloxacilina a linezolid por el deterioro mantenido de la función renal.

METODO SOAP

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Tratamiento endocarditis infecciosa	
<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal y tratamiento con linezolid - Toxicidad hematológica 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorización PK - Optimización posológica
Ajuste posológico de linezolid	Elaboración mezcla intravenosa

A. Método SOAP: monitorización PK de linezolid y optimización posológica

Subjetivo

- No procede

Objetivo

- Tratamiento antibiótico para endocarditis infecciosa
- Hemocultivos positivos para SAMS
- Insuficiencia renal aguda. Evolución del Filtrado Glomerular (FG) del paciente:

Al inicio del tratamiento con linezolid: 48mL/min

Día +8 de tratamiento: 34mL/min
Día +14 de tratamiento: 23mL/min
Día +22 de tratamiento: inicio de hemodiálisis

- Niveles plasmáticos valle de linezolid:

Día +8 de tratamiento: 10,18mg/L
Día +14 de tratamiento: 5,84mg/L
Día +24 de tratamiento: 7,60mg/L

- Niveles de plaquetas (Pl):

Antes de iniciar el tratamiento antibiótico: 327.000 células/ μ L
Día +8 de tratamiento: 254.000 células/ μ L
Día +14 de tratamiento: 160.000 células/ μ L
Día +24 de tratamiento: 248.000 células/ μ L

- Niveles de hemoglobina (Hb):

Antes de iniciar el tratamiento antibiótico: 10,4g/dL
Día +8 de tratamiento: 9,2g/dL
Día +14 de tratamiento: 8,3g/dL
Día +24 de tratamiento: 9,9g/L

Análisis

Se inició tratamiento con linezolid en monoterapia, dado el deterioro de la función renal que presentaba el paciente desde el ingreso y se mantuvo durante 4 semanas desde el primer par de HC negativos.

La pauta instaurada de linezolid fue la dosis estándar de 600mg c/12h, en perfusión intravenosa. La primera monitorización PK se realizó el día 8 de tratamiento antibiótico, obteniéndose unos niveles plasmáticos supratrapéuticos de 10,18mg/L.

Los niveles de Pl y Hb fueron de 254.000 células/ μ L y 9,2g/dL. Los niveles basales al inicio del tratamiento fueron de 327.000 células/ μ L y 10,4g/dL, respectivamente.

Plan

Tras monitorización farmacocinética del linezolid se recomendó reducir la pauta posológica a 400mg c/12h vía intravenosa y repetir el control farmacocinético para confirmar eficacia y seguridad.

La segunda monitorización PK se realizó el día 14, en la que se obtuvieron niveles plasmáticos terapéuticos (5,84mg/L) tras la reducción de dosis. Los niveles de Pl y Hb fueron de 160.000 células/ μ L y 8,3gd/L, evidenciándose un descenso del 51% y 20% con respecto al nivel basal, respectivamente. Se recomendó mantener la pauta establecida y realizar nueva monitorización PK en 7 días por el deterioro renal, ya que desde el inicio del tratamiento con linezolid la función renal empeoró de manera progresiva.

Seguimiento

En el tercer control, en el día 24 de tratamiento, los niveles plasmáticos se encontraban en el límite superior del intervalo terapéutico (7,60mg/L). Dos días antes el paciente requirió iniciar hemodiálisis, por lo que la concentración plasmática fue superior con respecto al control previo a pesar de continuar con la misma pauta por el fallo renal. En cuanto a las Pl y la Hb, los niveles fueron de 248.000 células/ μ L y 9,9g/dL, constatándose la recuperación medular.

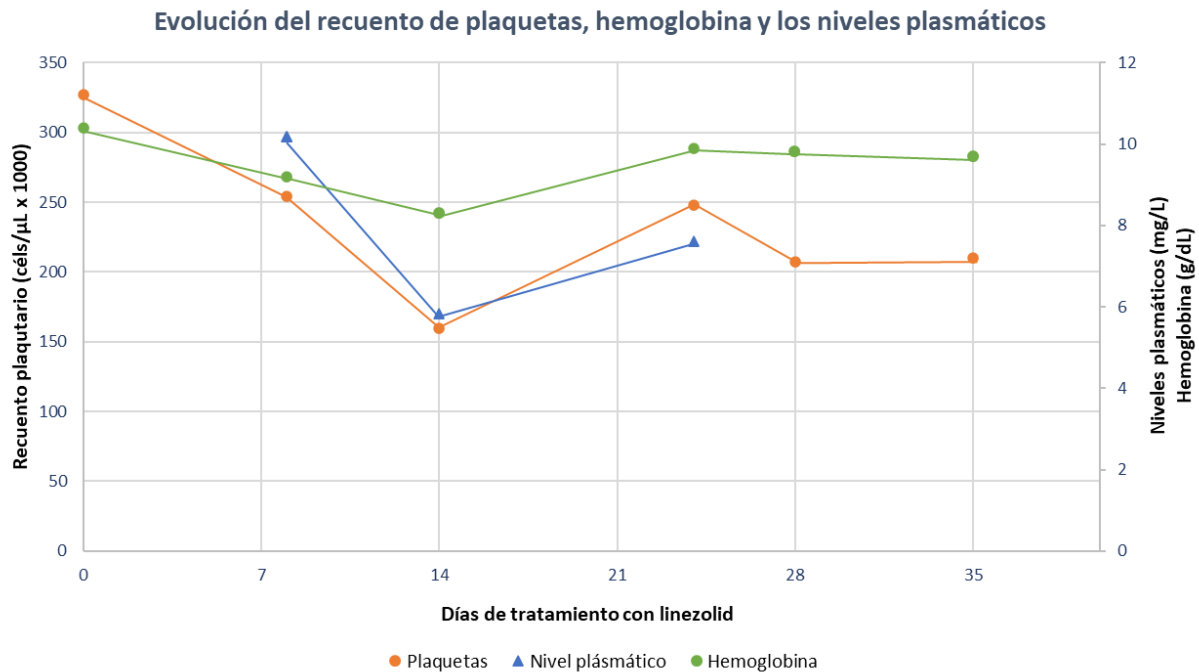


Figura 1. Evolución del recuento de plaquetas, hemoglobina y los niveles plasmáticos.

Se recomendó disminuir dosis a 300 mg c/12h y repetir monitorización farmacocinética en 48h. El tratamiento fue suspendido en 3 días, tras 4 semanas desde el último par de HC negativos. El recuento de plaquetas y de Hb se mantuvieron estables (figura 1).

Como consecuencia del ingreso prolongado, el paciente desarrolló dos infecciones nosocomiales, una infección peridrenaje torácico por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y una infección urinaria por *Candida glabrata*, que requirieron tratamiento con ceftazidima y voriconazol, respectivamente.

Dada la miocardiopatía dilatada que presentaba el paciente, junto con el fracaso renal agudo con edematización progresiva hasta anasarca, el paciente desarrolló un síndrome cardiorrenal, sufriendo una parada cardiorrespiratoria súbita.

B. Método SOAP: elaboración mezcla intravenosa de linezolid

Subjetivo

- No procede

Objetivo

- Ajuste posológico por insuficiencia renal aguda
 - Inicio del tratamiento: 600mg c/12h
 - Día +8 de tratamiento hasta finalización: 400mg c/12h
- Niveles plasmáticos valle de linezolid:
 - Día +8 de tratamiento: 10,18mg/L
 - Día +14 de tratamiento: 5,84mg/L
 - Día +24 de tratamiento: 7,60mg/L

Análisis

Tras la primera monitorización PK, en la que se obtuvieron unos niveles plasmáticos supraterapéuticos (10,18mg/L), se recomendó reducir la pauta posológica a 400mg c/12h y posteriormente a 300mg c/12h.

La presentación comercial de linezolid es de 600mg, por lo que desde el Servicio de Farmacia se decidió dispensar las mezclas intravenosas individualizadas, listas para administrar, para prevenir posibles errores de administración.

Plan

Tras consultar la bibliografía se decidió redosificar el preparado comercial intravenoso de linezolid con la cantidad prescrita y trasvasar a una bolsa EVA para su administración. La solución comercial presenta una concentración de 600mg/300mL.

Se realizó una valoración de la estabilidad microbiológica de la mezcla intravenosa mediante la aplicación web de la matriz de riesgo para preparados estériles de la Guía de Buenas Prácticas de preparación de medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria, impulsada por el

grupo de Farmacotecnia de la SEFH. Se obtuvo que la preparación era de *Riesgo medio*, por lo que presentaba una estabilidad de 9 días en frigorífico (2-8°C) o 30h a temperatura ambiente.

Dado que no se veía modificada la concentración del preparado (2mg/mL) al realizar la redosificación se asumió la misma estabilidad fisicoquímica que el preparado comercial.

Seguimiento

Se elaboraron las mezclas intravenosas en el Servicio de Farmacia, de manera que se optimizaron los restos de los preparados comerciales mediante la elaboración por lotes de 6 unidades (3 días de tratamiento). La medicación se dispensó a través del sistema de dosis unitaria junto con el resto de medicación.

DISCUSIÓN

La aparición y posterior reversión de toxicidad hematológica en el paciente del caso se corresponde con la evidencia publicada. Aunque no existe acuerdo en cuanto al punto de corte para la aparición de toxicidad hematológica, sí que se han relacionado niveles plasmáticos valle superiores al intervalo terapéutico con la aparición de trombocitopenia y anemia. En el estudio de Hiraki *et al*⁶ determinan un punto de corte para la aparición de mielotoxicidad de 20 mg/L. Sin embargo, en otro estudio de Di Paolo *et al*⁷ plantean un punto de corte más bajo, de 10 mg/L, refiriéndose al estudio de los japoneses como muy permisivo. Nuestro paciente desarrolló toxicidad hematológica con unos niveles plasmáticos más cercanos al punto de corte de Di Paolo *et al*.

En el estudio de Cattaneo *et al*³ se demostró que aquellos pacientes que desarrollaron mielotoxicidad tras varias semanas de tratamiento, ya presentaron niveles plasmáticos elevados en la monitorización PK en la primera semana, por lo que la monitorización precoz es un buen predictor de mielotoxicidad. En este sentido, la monitorización PK debe utilizarse como una herramienta que permita prevenir la aparición de toxicidad, principalmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática o en pacientes con tratamientos prolongados⁸.

Por ello, se realizó una monitorización proactiva en la primera semana de tratamiento, lo que permitió disminuir la pauta posológica y revertir la trombocitopenia y anemia. El paciente

presentó un descenso de plaquetas del 51% y de Hb del 20%. No presentó trombopenia ni anemia grave (grado 3 o 4) según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.5).

CONCLUSIONES



- La monitorización farmacocinética de linezolid en **pacientes con insuficiencia renal** es necesaria para poder individualizar el tratamiento de acuerdo con la situación clínica, aumentando la seguridad del tratamiento.
- Además, esta monitorización debe ser **proactiva**, con el objetivo de anticiparnos a la aparición de toxicidad ocasionada por concentraciones plasmáticas supratrapéuticas.
- En nuestro paciente, **la monitorización farmacocinética permitió mantener el tratamiento con linezolid y revertir la mielotoxicidad asociada al fármaco.**



REFERENCIAS

1. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):2034-2042. doi:10.1093/jac/dks153
2. Higashi Y, Mizoguchi A, To H, Yamamoto Y. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:1758-1772. doi:10.1111/bcp.13262
3. Dong H, Xie J, Chen L, et al. Developments in the pharmacokinetic/pharmacodynamic index of linezolid: A step toward dose optimization using Monte Carlo simulation in critically ill patients. *Int J Infect Dis.* 2014;22:35-40. doi:10.1016/j.ijid.2014.01.016

4. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(6):586-589. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.02.020
5. Zoller M, Maier B, Hornuss C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: A prospective observational study. *Crit Care*. 2014;18(4):1-11. doi:10.1186/cc13984
6. Hiraki Y, Tsuji Y, Hiraike M, et al. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(1):60-64. doi:10.3109/00365548.2011.608712
7. Paolo A Di, Malacarne P, Guidotti E, Danesi R, Tacca M Del. Pharmacological Issues of Linezolid An Updated Critical Review. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(7):439-447. doi:10.2165/11319960-000000000-00000
8. Cojutti PG, Merelli M, Bassetti M, Pea F. Proactive therapeutic drug monitoring (TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely : findings from a monocentric , prospective , open-label , interventional study. 2019. doi:10.1093/jac/dkz374

Las preguntas se plantearán en twitter, 1 semana antes de enviar el boletín por e-mail.

PREGUNTAS TIPO TEST SOBRE EL CASO



1. El intervalo terapéutico recomendado para el linezolid es :
 - a) 2-7 ng/mL
 - b) 2-7 mg/mL
 - c) 2-7 mg/L
 - d) 7-10 mg/mL
 - e) Todas son falsas
2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?
 - a) La biodisponibilidad oral del linezolid se aproxima al 100%
 - b) La toxicidad hematológica es una reacción adversa al medicamento concentración dependiente.
 - c) En pacientes críticos se observa de manera general un menor aclaramiento plasmático del fármaco
 - d) El objetivo PK/PD utilizado en linezolid es de AUC/CMI entre 80-120.
 - e) Todas son ciertas
3. La monitorización farmacocinética del linezolid nos ayuda en:
 - a) La prevención de la mielotoxicidad.

- b) Individualización del tratamiento según situación clínica del paciente.
 - c) El ajuste de la pauta posológica por posibles interacciones farmacológicas, como por ejemplo con tratamiento concomitante con rifampicina.
 - d) A,B y C son ciertas
 - e) B y C son ciertas
4. La monitorización de linezolid:
- a) Sólo sirve para la prevención de la toxicidad concentración dependiente.
 - b) Tiene utilidad por la poca variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas con la dosis estándar de 600mg c/12h
 - c) Es realmente útil en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática y en pacientes críticos
 - d) Nos sirve para confirmar la eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico para poder establecer duraciones de la antibioterapia.
 - e) B, C y D son ciertas.
5. Selecciona la afirmación falsa:
- a) Para la correcta interpretación de la concentración plasmática mediante el intervalo terapéutico del linezolid, la extracción de la muestra se debe hacer antes de la administración de la dosis (Concentración valle).
 - b) No se debe realizar la TDM de linezolid hasta que no pasen al menos $5 \cdot t_{1/2}$, con el objetivo de alcanzar la concentración en estado estacionario.
 - c) Según las técnicas analíticas actuales, el linezolid se mide en suero, por lo que la extracción se puede realizar con tubos de tapón rojo.
 - d) Se observa una elevada variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas con la dosis estándar (400mg c/12h).
 - e) Se debe fomentar la implementación de la TDM de linezolid en la práctica clínica diaria con el objetivo de individualizar el tratamiento antibiótico para la mejora su eficacia y seguridad.