

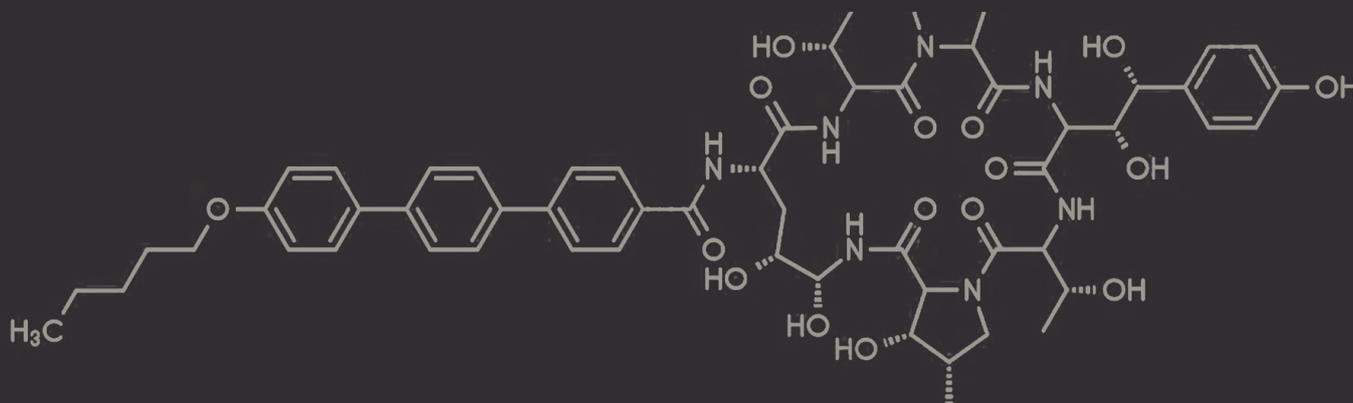


VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Tesis Doctoral

Doctorado en Biomedicina y Farmacia

**Farmacocinética de la
anidulafungina en pacientes
críticos con
Oxigenador de Membrana**



Francisca Pérez Esteban

Valencia, 2022



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

**Farmacocinètica de la anidulafungina en pacients crítics con
Oxigenador de Membrana Extracorpòrea**

Tesis Doctoral

Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Francisca Pérez Esteban

Valencia, 2022



Doctorado en Biomedicina y Farmacia

D. Julio Cortijo Gimeno, catedrático de la Universidad de Valencia, D. Javier Milará Payá, profesor asociado de la Universidad de Valencia y Dña. Patricia Almuédver Folch, profesor ayudante Doctor de la Universidad Politécnica de Valencia,

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por la Licenciada en Medicina **Francisca Pérez Esteban**, titulado “*Farmacocinética de la anidulafungina en pacientes críticos con Oxigenador de Membrana Extracorpórea*”, para obtener el grado de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Concluido el trabajo, autorizamos la presentación de la Tesis, para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Lo que firmamos en Valencia, a 5 de enero de 2022.

JULIO
FRANCISCO
|CORTIJO|
GIMENO

Firmado digitalmente por
JULIO FRANCISCO|
CORTIJO|GIMENO
Fecha: 2022.01.06
11:15:43 +01'00'

Dr. Julio Cortijo Gimeno

MILARA
PAYA JAVIER
- 29191882Y

Firmado digitalmente por MILARA
PAYA JAVIER - 29191882Y
Nombre de reconocimiento (DN):
c=ES,
serialNumber=IDCES-29191882Y,
givenName=JAVIER, sn=MILARA
PAYA, cn=MILARA PAYA JAVIER -
29191882Y
Fecha: 2022.01.06 20:05:47 +01'00'

Dr. Javier Milara Payá

Firmado por:
PATRICIA
ALMUDÉVER FOLCH
53096904 R

Dra. Patricia Almuédver Folch



Programa de Doctorado en Biomedicina y Farmacia
Departamento de Farmacología

**Farmacocinética de la anidulafungina en pacientes críticos con
Oxigenador de Membrana Extracorpórea**

Memoria para optar al Grado de Doctor presentada por:

Francisca Pérez Esteban

Directores:

Julio Cortijo Gimeno, Javier Milara Payá, Patricia Almudéver Folch.

Fecha Solicitud de Depósito:

10 de enero de 2022

Agradecimientos

A mis padres, por haberme enseñado la cultura del esfuerzo. A mi marido por acompañarme, apoyarme y cubrir mis ausencias. A mis hijos, motor de mi vida. Nada sería posible sin todos ellos.

A mis tutores, siempre presentes. Gracias Patricia por confiar y creer. Sin tu serenidad, enseñanza y enorme ayuda, no lo hubiera podido conseguir.

A Mamen e Inés, por esa inyección de energía esa mañana de julio...

A todos vosotros, miles de gracias.

Al Servicio de Medicina Intensiva del Hospital
Universitario y Politécnico La Fe. Sin la ayuda de mis compañeros y amigos este trabajo
no habría sido posible.

Lista de Abreviaturas

AAS: Ácido acetil salicílico.

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo.

BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His.

CL: aclaramiento.

CMV: Citomegalovirus.

COVID-19: *Coronavirus Disease*.

ECMO-VA: *Extracorporeal Membrane Oxygenation* Venó-Arterial.

ECMO-VV: *Extracorporeal Membrane Oxygenation* Venó-Venoso.

ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxygenation*.

EEG: Electroencefalograma.

ELSO: *Extracorporeal Life Support Organization*.

ENVIN-COVID: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial-
Coronavirus Disease.

ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial.

EPIC: Estudio de Prevalencia de la Infección en Cuidados Intensivos.

EPINE: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España.

ESICM: Sociedad Europea de Medicina Intensiva.

FDA: Food and Drug Administration.

HDFVVC: Hemodiafiltración veno-venosa continua.

HTA: Hipertensión arterial.

IMC: Índice de Masa Corporal.

IN: Infección Nosocomial.

NAVM: Neumonía asociada a ventilación mecánica.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

PK/PD: farmacocinética/farmacodinámica.

PMP: Polimetilpenteno.

PVC: Policloruro de vinilo.

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome* por Coronavirus tipo 2.

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto.

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias.

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

$t_{1/2}$: Semivida.

TC: Tomografía computerizada.

TCCI: Tronco coronario común izquierdo.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Vd: Volumen de distribución.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

1. Resumen del proyecto	16
2. Introducción	18
2.1. Las Unidades de Cuidados Intensivos	18
2.1.1. Perfil de pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos. Importancia de las infecciones	19
2.1.2. Multitratamiento y necesidad de realizar Farmacocinética clínica	21
2.2. Oxigenador de membrana extracorpórea en la Unidad de Cuidados Intensivos	26
2.2.1. Definición	26
2.2.2. Importancia del ECMO en la UCI. Experiencia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe	27
2.2.3. Importancia durante la pandemia actual	36
2.2.4. Funcionamiento y modalidades de aplicación	38
2.2.5. Circuito básico del ECMO. Componentes	40
2.2.6. Tipos de asistencia: Modalidades de aplicación e indicaciones	51
2.3. Conceptos de farmacocinética clínica	59
2.4. ECMO y farmacocinética clínica	63
2.5. Posibles causas que interfieren en la farmacocinética de pacientes Asistidos con ECMO	64
2.6. Impacto del ECMO en la farmacocinética por grupos de fármacos: Estudios realizados	70
2.6.1. Impacto del ECMO en sedación y analgesia	71
2.6.2. Impacto del ECMO en los antibióticos	73
2.7. Enfermedades infecciosas nosocomiales en la UCI	79
2.8. Infección fúngica invasora. Candidemia nosocomial	81
2.9. Infecciones en pacientes con ECMO	85
2.10. Tratamiento con equinocandinas. Propiedades farmacocinéticas	90
2.11. Anidulafungina y ECMO	96
3. Objetivos del estudio	98
4. Material y Métodos	100

4.1. Pacientes. Criterios de inclusión y exclusión	100
4.2. Diseño del estudio	100
4.3. Método cromatográfico para la determinación de concentraciones plasmáticas de la anidulafungina	103
4.3.1. Validación del método analítico	105
4.4. Modelado de los datos de concentración plasmática en función del Tiempo	106
4.5. Análisis farmacocinético en un circuito <i>ex vivo</i>	112
4.5.1. Modelado de los datos de concentración en el sistema ECMO	114
4.6. Análisis farmacocinético de anidulafungina en pacientes asistidos con asistencia extracorpórea veno-venosa	118
4.7. Análisis farmacocinético de anidulafungina en pacientes asistidos con asistencia extracorpórea veno-arterial	119
5. Resultados	122
5.1. Descripción de los casos	122
5.2. Análisis clínico de los pacientes	132
5.3. Validación del método analítico	142
5.4. Ensayo de adsorción de la anidulafungina al circuito ECMO <i>in vitro</i>	144
5.5. Estudio farmacocinético de la anidulafungina en pacientes asistidos con ECMO	147
5.5.1. Comparación estadística del ajuste de los modelos Farmacocinéticos	155
5.6. Comparación de los parámetros cinéticos por tipo de conexión	157
5.7. Análisis de los parámetros farmacocinéticos entre pacientes	161
6. Discusión	167
7. Conclusiones	184
8. Referencias	186
9. Anexos	215
Anexo I. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica	
Anexo II. Autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios	

Anexo III. Aceptación de colaboración del Servicio de Farmacia del Hospital

La Fe

Anexo IV. Escala APACHE

Anexo V. Escala SAPS III

Anexo VI. Escala SOFA

Anexo VII. Escala AKIN

Anexo VIII. Candida Score

Anexo IX. Código completo en Berkeley Madonna

Listado de Tablas

- Tabla 1: Distribución de los enfermos que padecen infecciones asociadas a dispositivos en UCI, según datos publicados del Registro ENVIN 2015-2019.
- Tabla 2: Dilución y perfusión para la administración de anidulafungina.
- Tabla 3: Concentraciones dependientes del tiempo de anidulafungina preparada en cloruro sódico al 0.9% y mantenida a 37°C. Ensayo realizado por duplicado por Tubodic *et al.*
- Tabla 4: Constantes de degradación de primer orden, rápida y lenta, con las fracciones de degradación correspondientes.
- Tabla 5: Características basales demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.
- Tabla 6: Características de los pacientes incluidos en el estudio según tipo de asistencia.
- Tabla 7: Datos demográficos separados por casos de los pacientes tratados con ECMO.
- Tabla 8: Características clínicas de los casos tratados con ECMO.
- Tabla 9: Características clínicas de los casos separados por grupos ECMO-VV y ECMO-VA.
- Tabla 10: Detalle de los casos tratados con ECMO-VV y VA. Día 1.
- Tabla 11: Detalle de los casos tratados con ECMO-VV y VA. Día 4.
- Tabla 12: Valores de concentración de anidulafungina incluidos en el mismo ensayo.
- Tabla 13: Valores de concentración de anidulafungina obtenidos en ensayos distintos.

- Tabla 14: Constantes de velocidad de eliminación y volumen de distribución obtenidos para los pacientes con conexión V-V y conexión V-A en el modelo monocompartimental.
- Tabla 15: Aclaramiento, C_{max} , K_{10} , MRT y V_{ss} de todos los pacientes estudiados en un modelo monocompartimental.
- Tabla 16: Medias, errores y coeficientes de variación de los parámetros del modelo bicompartimental.
- Tabla 17: Parámetros secundarios tras el modelado matemático bicompartimental.
- Tabla 18: Parámetros estadísticos de bondad de ajuste para cada paciente a ambos modelos cinéticos.
- Tabla 19: C_{max} obtenidos del circuito *ex vivo* los días 1 y 4 del estudio.
- Tabla 20: Parámetros farmacocinéticos de anidulafungina en los pacientes, día 1.
- Tabla 21: Parámetros farmacocinéticos de anidulafungina en los pacientes, día 4.
- Tabla 22: Comparación de todos los datos farmacocinéticos del día 1 y 4.
- Tabla 23: C_{max} (mg/l) y AUC 0-24 (mg.h/l) ECMO-VV y ECMO-VA.
- Tabla 24: C_{max} y AUC 0-24 ECMO y Levitronix
- Tabla 25: Comparación de los resultados obtenidos en el estudio con los resultados disponibles en la literatura.

Listado de Figuras

- Figura 1: Primer caso descrito de uso de ECMO con éxito en un adulto y en un neonato.
- Figura 2: Imagen del Dr. Bartlett. EuroELSO, Barcelona 2019.
- Figura 3: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes tratados con ECMO frente tratamiento convencional durante la pandemia por gripe A en 2009. Estudio CESAR.
- Figura 4: ECLS Registry Report. International Summary. October, 2021.
- Figura 5: Experiencia del Hospital La Fe desde su inicio en diciembre del 2006 hasta diciembre del 2020.
- Figura 6: ECLS Registry Report, April 2021.
- Figura 7: Patients who initiated ECMO at least days ago. COVID-19 Registry ELSO.
- Figura 8: Circuito básico del ECMO. Torregrosa *et al.* 2009.
- Figura 9: ECMO-VA femoro-femoral. Drenaje a través de vena femoral y retorno a través de arteria femoral. ECMO-VV yugulo-femoral. Drenaje femoral y retorno a través de vena yugular interna.
- Figura 10: Circuito ECMO. NEJM 2011; 365:1905-14.
- Figura 11: Imágenes A) Canulación periférica de ECMO-VA por acceso fémoro-femoral por técnica de Semi-Seldinger. B) 1. Cánula de drenaje venoso femoral; 2. Cánula de retorno arterial; 3. Cánula de perfusión distal del miembro.
- Figura 12: Imagen de la cánula venosa multiperforada (color azul) de drenaje y cánula de retorno (color rojo). Sistema de canulación para inserción percutánea por técnica de Seldinger.
- Figura 13: Imagen de la cánula de perfusión distal del miembro.

- Figura 14: Bomba centrífuga Rotaflow®. Bomba centrífuga Rotassist 9.9®.
- Figura 15: Bomba centrífuga Levitronix Centrimag®.
- Figura 16: Composición del oxigenador de membrana. Fibra porosa hueca (izquierda) e intercambio
- Figura 17: Jostra Quadrox PLS B. Maquet HLS *module Integrated centrifugal pump*.
- Figura 18: ECMO MAQUET con bomba sanguínea Rotaflow y oxigenador Jostra Quadrox PLS y ECMO MAQUET CARDIOHELP.
- Figura 19: Consola y detalle de la bomba Levitronix® Centrimag.
- Figura 20: Esquema del circuito Levitronix® Centrimag.
- Figura 21: Imagen de mezclador de aire/oxígeno: Parte trasera y parte delantera.
- Figura 22: ECMO-VV. Canulación yugulo-femoral y fémoro-femoral.
- Figura 23: ECMO-VA. Canulación fémoro-femoral.
- Figura 24: Procesos farmacocinéticos de un fármaco.
- Figura 25: Curva de niveles plasmáticos.
- Figura 26: Modelo bicompartimental.
- Figura 27: Secuestro de fármacos por el ECMO. Shekar *et al*, 2012.
- Figura 28: Esquema de posibles causas de impacto del ECMO en la farmacocinética y posibilidad de estudio *ex vivo* o *in vivo*.
- Figura 29: Estructura química de la anidulafungina.
- Figura 30: Mecanismo de acción de la anidulafungina.
- Figura 31: Equipo de cromatografía líquida de alta resolución empleado para la determinación de anidulafungina por fluorescencia.
- Figura 32: Esquema de comportamiento monocompartimental de un fármaco. Ecuación que describe la infusión repetida del fármaco.

- Figura 33: Esquema de comportamiento bicompartimental de un fármaco. Ecuación que describe la infusión repetida del fármaco.
- Figura 34: Reproducción del estudio *ex vivo* y del procesado de las muestras.
- Figura 35: Esquema de dosificación y toma de muestras en el ensayo *ex vivo* e *in vivo*.
- Figura 36: Fracciones de Anidulafungina remanentes en salino a 37°C reportados por Turbick *et al.* y ajuste al modelo de degradación paralela.
- Figura 37: Reproducción del estudio *in vivo* ECMO-VV. Extracción y procesado de muestras.
- Figura 38: Reproducción del estudio *in vivo* ECMO-VA. Extracción y procesado de muestras.
- Figura 39: *Biofilm* por *Candida auris* en la cánula central de ECMO del caso clínico 8.
- Figura 40: Cromatogramas de fluorescencia típicos de separación de anidulafungina en una muestra de suero de pacientes en las condiciones de análisis a dos concentraciones diferentes.
- Figura 41: Volúmenes de salino dentro del sistema ECMO durante los 4 días de perfusión.
- Figura 42: Cantidades de anidulafungina teóricas en el sistema ECMO.
- Figura 43: Concentraciones teóricas de anidulafungina en el sistema ECMO y experimentales tras la perfusión del primer día y tras la perfusión del cuarto día.
- Figura 44: Concentraciones de anidulafungina en los pacientes con conexión V-V y V-A superpuestas en función del tiempo (A) y por separado según el tipo de conexión (B) de los 11 pacientes ensayados.

- Figura 45: Concentraciones plasmáticas experimentales y predichas con un modelo monocompartimental.
- Figura 46: Concentraciones plasmáticas experimentales y predichas con un modelo bicompartmental.
- Figura 47: Representación gráfica de la Cmax del día 1 y día 4 *ex vivo*.
- Figura 48: Comparación de Cmax y AUC de todos los pacientes en el día 1 y 4.
- Figura 49: Representación gráfica de los datos de Cmax y AUC de todos los pacientes por tipo de conexión.
- Figura 50: AUC0-24 pacientes con ECMO y ECMO + HDFVVC.
- Figura 51: Comparativa de Cmax de los pacientes con ECMO CON oxigenador de membrana (izquierda) y el paciente SIN oxigenador de membrana (Levitronix).
- Figura 52: Cmax individual por concentración de albúmina en sangre.

1. RESUMEN DEL PROYECTO

Introducción: Durante la última década el uso de dispositivos de asistencia extracorpórea (ECMO) se ha extendido. La tasa de infecciones en pacientes con ECMO es frecuente y dentro de ellas, el porcentaje de infecciones fúngicas no es despreciable.

La infección fúngica en el paciente crítico asocia una elevada mortalidad. La optimización del tratamiento antimicrobiano es un elemento clave para mejorar la respuesta al tratamiento de los pacientes con infecciones graves. La anidulafungina está indicada en pacientes adultos con candidiasis invasiva y es en la actualidad un tratamiento de primera línea para pacientes críticos con infección por *Candida* spp. Su actividad frente al *biofilm* la hace especialmente útil en los pacientes asistidos con ECMO. Su alta capacidad de unión a proteínas, carácter lipofílico y elevado peso molecular, sugiere la posibilidad de adhesión al circuito. La experiencia descrita sobre el impacto del ECMO en la farmacocinética (PK) del tratamiento con anidulafungina es limitada y no hay estudios concluyentes para su administración de modo correcto.

Hipótesis: El ECMO se ha establecido como una opción en auge para pacientes refractarios que precisan de un apoyo cardiaco y/o pulmonar cuando fracasan las medidas habituales. Su incorporación podría modificar parámetros farmacocinéticos fundamentales de la anidulafungina e implicaría una adaptación en su posología con necesidad de ajuste de dosis.

Objetivos: Estudiar el efecto del circuito ECMO en la farmacocinética de la anidulafungina y analizar su perfil farmacocinético/farmacodinámico en pacientes

asistidos con ECMO en su modalidad veno-venosa y veno-arterial, y comparar los resultados con los datos de ficha técnica y con los datos de los pacientes graves sin asistencia con ECMO. Además, se pretende analizar de forma preliminar las potenciales variables clínicas o del circuito extracorpóreo que pudieran modificar su farmacocinética.

Metodología: Se realizó un estudio *ex vivo* para valorar la adsorción del fármaco al equipo ECMO el primer y cuarto día de tratamiento y se comparó con los resultados clínicos en pacientes asistidos con ECMO con sospecha clínica de infección fúngica en los mismos días. Se analizaron variables clínicas y dependientes del tratamiento extracorpóreo que pudieran modificar la farmacocinética de la anidulafungina.

Resultados: El comportamiento que muestra la anidulafungina tras infusión intravenosa en pacientes críticos conectados a ECMO, se ajusta mejor a un modelo farmacocinético bicompartimental. Las concentraciones experimentales máximas de anidulafungina *in vitro* no permiten descartar una adsorción inicial y posterior saturación de los lugares de fijación al circuito. La farmacocinética observada en los pacientes con ECMO no se aleja sensiblemente de los valores reportados en la literatura en pacientes críticos con candidemia o candidiasis invasiva no asistidos con ECMO.

Conclusiones: La anidulafungina sufre ligera adsorción a los componentes del sistema ECMO en un medio fisiológico no sanguíneo, lo que refuerza la necesidad de dosis inicial de carga. La farmacocinética observada en los pacientes con ECMO es similar a la de otros pacientes críticos por lo que no es necesario a priori un ajuste de dosis.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Las Unidades de Cuidados Intensivos

Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) son las áreas del hospital encargadas del manejo del paciente crítico. En ellas se tratan a todos los pacientes graves con diferentes patologías susceptibles de ser curados. No consiste en una unidad donde ingresan pacientes moribundos sin expectativas de supervivencia, sino que trata a aquellos enfermos graves por diferentes causas, que precisan de un manejo más complejo y de una monitorización más avanzada. Los pacientes de la UCI, en muchos casos requieren de dispositivos de soporte por disfunción de alguno de sus órganos. Se trata entonces de unidades extremadamente medicalizadas con sistemas de monitorización avanzada y con múltiple aparataje que genera un entorno y un manejo de los pacientes totalmente diferente al manejo habitual en una sala de hospitalización. Esta descripción queda reflejada en la definición de la Comisión Nacional de Medicina Intensiva, donde se describe como la parte de la medicina que se ocupa de los pacientes con disfunción actual o potencial de uno o varios órganos que representan una amenaza para sus vidas y son susceptibles de recuperación (1).

Su origen y creación es difícil de precisar. Se podría pensar en las primeras UCIs, en la primera vez que se agruparon pacientes graves. Si consideramos este posible “inicio” como comienzo de la Medicina Intensiva, nos remontamos a la medicina militar, de finales del siglo XVII y comienzos del siglo XVIII, donde se juntaron a los soldados heridos según los registros históricos desde la campaña de Napoleón en Egipto contra el imperio Otomano desde 1799 hasta 1801, para optimizar los recursos sanitarios y aunar

también al personal encargado en su manejo, estabilización y tratamiento. Desde entonces, y fundamentalmente, coincidiendo con la epidemia de poliomielitis de 1952, donde se agruparon los pacientes afectos de parálisis de los músculos respiratorios y se inició la ventilación mecánica, se desarrollaron las unidades de vigilancia intensiva, en las que se concentraban pacientes graves que precisaban, no solo de fármacos y vigilancia continua, sino también de aparataje y tecnificación con resultados prometedores al mostrar una clara reducción de la mortalidad de estos pacientes graves (2).

España ha sido un país pionero en esta especialidad y su modelo se ha ido extendiendo con el paso del tiempo. Aunque la primera Unidad se creó en Madrid en 1966 en la Clínica de la Concepción, oficialmente en nuestro país se cita el 1978 como año en el que se reguló legalmente la especialidad con un programa formativo concreto. Desde entonces, tanto en España como en el resto de Europa y otros lugares del mundo, se ha desarrollado y extendido la especialidad hasta alcanzar el modelo actual, siendo un modelo polivalente al poder tratar pacientes con patología grave de diferentes causas, además de eficiente, dado que un mismo sanitario especializado, trata la mayoría de las situaciones críticas que pueden acontecer a un paciente, de manera continua, durante todo el año, gracias al equipamiento de alta tecnología que facilita y hace posible el manejo del paciente grave (3).

2.1.1. Perfil de pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos. Importancia de las infecciones

En las Unidades de Cuidados Intensivos ingresan una gran variabilidad de pacientes. Se trata de unidades polivalentes donde ingresan pacientes tanto con patología médica como

quirúrgica con determinados matices dependiendo de cada centro hospitalario, con una proporción variable a favor del paciente médico en la mayor parte de las UCI españolas.

Desde 1994 se dispone del registro ENVIN (Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial). Este registro fue desarrollado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC), y en él, se registran las infecciones relacionadas con el uso de dispositivos durante toda la estancia de un paciente en la UCI. Participan hospitales de toda España y son una muestra de todos los pacientes ingresados en las UCIs a nivel nacional, con una participación en su 25º aniversario, en 2019, de 230 unidades pertenecientes a 191 hospitales con un total de 28.620 pacientes incluidos. Por todo ello, se considera que representa de forma fiel el tipo de pacientes ingresados en las UCIs y las características generales de la población ingresada (4).

Según este registro y sus datos reflejados desde el 2015 hasta el 2019, hay un predominio de la patología médica y coronaria, frente la patología quirúrgica programada o urgente con un menor porcentaje de patología traumatológica (tabla 1).

No obstante, en el último año, coincidiendo con la pandemia por COVID-19, la distribución de los pacientes ingresados en las UCIs ha presentado un cambio aún mayor a favor del paciente médico sobre el resto de las patologías. Según el análisis de los datos generales publicados en su informe ENVIN COVID del 2020 (5), que incluye a 1.525 pacientes desde el 1 de marzo al 30 de mayo del 2020, pertenecientes a 61 unidades de 54 hospitales, la patología médica supone un 97,64% en relación con el resto de las patologías, traducción de lo acontecido en ese año. Así pues, salvo ese periodo de tiempo marcado por la pandemia, podríamos concluir que, en las UCIs españolas, aun siendo

polivalentes, casi un 45% de los pacientes ingresados, corresponden con patología médica en los últimos cinco años.

Tabla 1: Distribución de los enfermos que padecen infecciones asociadas a dispositivos en UCI, según datos publicados del Registro ENVIN 2015-2019 (4-8)

ENFERMEDAD DE BASE (N/%)	2015	2016	2017	2018	2019
Coronaria	5.125/21,44%	4.699/19,77%	4.640/18,85%	5.257/19,11%	5.303/18,53%
Médica	10.497/43,91%	10.469/44,04%	11.341/46,07%	12.476/45,34%	12.939/45,21%
Quirúrgica programada	4.394/18,38%	4.635/19,50%	4.440/18,04%	5.377/19,54%	5.709/19,95%
Quirúrgica urgente	2.335/9,77%	2.441/10,27%	2.474/10,05%	2.699/9,81%	2.827/9,88%
Traumatológica	1.556/6,51	1.526/6,42%	1.721/6,99%	1.705/6,20%	1.842/6,44%

2.1.2. Multitratamiento y necesidad de realizar Farmacocinética Clínica

La *Office of Translational Sciences* de la FDA (*Food and Drug Administration*) en el 2008, ya indicó que “uno de los principales desafíos en el desarrollo de nuevos fármacos y en su utilización en la práctica clínica es la variabilidad entre pacientes que afecta a la eficacia o seguridad de los tratamientos”. Un principio fundamental en la terapéutica farmacológica considera la dosis como la variable crítica que determina los efectos tanto beneficiosos como adversos del tratamiento. Todos los pacientes no son iguales y es fácil constatar las diferencias en la respuesta de unos pacientes a otros en términos de eficacia o de toxicidad.

La heterogeneidad en la respuesta a un tratamiento farmacológico es, para casi todos los fármacos, la norma y no la excepción. El tratamiento concomitante con otros fármacos, la inestabilidad hemodinámica que acontece en muchos de los pacientes, la liberación de citoquinas endógenas, las alteraciones en la cantidad y en el tipo de proteínas, la disfunción orgánica asociada y el uso de dispositivos de soporte, contribuye a que en muchos casos la farmacocinética no quede plenamente establecida en el paciente grave, lo que dificulta todavía más su tratamiento (10,11).

Se han identificado varios factores asociados al fracaso del tratamiento. La inadecuada dosificación de antimicrobianos, la formación de biopelículas (*biofilm*), la retirada de tratamientos por toxicidad y la deficiente respuesta inmune de algunos pacientes parecen explicar la mayor parte de los fracasos (12-14).

La inadecuada dosificación en muchos casos es consecuencia de alteraciones en la farmacocinética, en gran parte debida a la alteración que acontece en el paciente grave. Los pacientes críticos presentan grandes cambios fisiopatológicos que afectan al efecto alcanzado en gran número de fármacos. Es conocido que estos pacientes presentan cambios en el volumen de distribución y el aclaramiento de antimicrobianos, afectando a la concentración alcanzada tanto en sangre como en el lugar de acción.

Por todo ello son múltiples y variados los esfuerzos de la comunidad científica no sólo para prevenir, sino para tratar de forma adecuada estas infecciones. El tratamiento de soporte, el control del foco infeccioso y el tratamiento antimicrobiano apropiado, son básicos para garantizar el éxito en el tratamiento. Se ha demostrado de modo fehaciente

que un tratamiento antimicrobiano inadecuado en las primeras fases del proceso infeccioso incrementa de forma notable el riesgo de muerte (12).

El SIRS característico de los pacientes graves produce un aumento en la permeabilidad capilar y retención de fluidos corporales, lo que, unido a la hipoalbuminemia y otros factores como la sobrecarga hídrica, conduce a un incremento del volumen de distribución (Vd) y a la posible reducción de las concentraciones de fármacos en el plasma, lo que condicionaría tener que administrar dosis de fármacos superiores. A las alteraciones en la farmacocinética habitual del paciente crítico, hay que añadir la alteración que puede producir la suma de un circuito extracorpóreo. La respuesta inflamatoria generada por la exposición y contacto de la sangre con el propio circuito, provocan la liberación de citoquinas proinflamatorias y la activación del complemento, simulando un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica descrito como SIRS-*like* por Millar *et al.* (15), por lo que sumado a la respuesta inflamatoria sistémica de estos pacientes, hay que añadir la generada por el uso de dispositivos extracorpóreos como el ECMO.

Por otra parte, además de las implicaciones farmacocinéticas que pueden derivar del SIRS de estos pacientes, puede haber pacientes graves con incremento en el gasto cardíaco y aumento del flujo sanguíneo renal que justificaría incrementos significativos en el aclaramiento (CL) con reducción de la vida media ($t_{1/2}$), o por el contrario, pacientes con disfunción cardíaca y reducción del gasto cardíaco y del flujo renal con descenso significativo en el CL y aumento de la $t_{1/2}$. En el primer grupo encontraríamos generalmente los pacientes sépticos con distrés y fracción de eyección conservada y, en el segundo grupo, los pacientes con disfunción cardíaca y *shock* cardiogénico asociado,

que precisarán de diferentes modalidades de ECMO en caso de necesidad de inicio de asistencia extracorpórea. Si además se añade la posible disfunción hepática y/o renal que acontece en muchos pacientes y la quizás interacción con otros fármacos, nos da una señal de la dificultad del tratamiento de estos pacientes graves. En este sentido, en el estudio DALI (16), en el cual se analizaron ocho β -lactámicos, se concluyó que la concentración alcanzada de los fármacos era subóptima, y solo se alcanzaron valores adecuados en el 60,4% de los pacientes, lo que se relacionó con una mala respuesta al tratamiento.

En el tratamiento de los pacientes ingresados en las UCIs, el uso de antibióticos ocupa un puesto relevante. En el 2020, según el registro ENVIN de ese mismo año, de 14.489 pacientes incluidos pertenecientes a 114 hospitales distintos, 9.923 pacientes (68,49%) recibieron tratamiento antibiótico en la UCI y 2.952 presentaron alguna infección adquirida en la propia UCI, con un mayor porcentaje de neumonía relacionada con ventilación mecánica ($n = 1.088$, 36,86%) sobre el resto de otras infecciones (17). Todo ello indica la importancia de las infecciones en las UCIs y la necesidad de un tratamiento antimicrobiano correcto, no solo en su elección sino también en su correcta administración.

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes en las UCIs. Solo en el año 2017 se estimó que hubo casi 49 millones de casos de sepsis en todo el mundo y fue la causa de 11 millones de muertes a nivel mundial (18). Si bien su incidencia no es homogénea en todos los continentes ni tampoco los recursos para poder combatirla, este dato nos facilita la relevancia e importancia de nuevo, de un tratamiento correcto. El manejo con antimicrobianos además del control del foco, son la clave de su

tratamiento y su dosificación subóptima reduce la probabilidad de éxito y, por lo tanto, aumenta la probabilidad de muerte (19).

El estudio de los parámetros de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) cada vez se consideran más importantes, no solo para administrar una dosis correcta y evitar toxicidad en caso de sobredosificación o infra tratar en caso de administrar una dosis infra terapéutica, sino también, aunque más estudiado con el uso de antibióticos, para evitar el desarrollo de cepas mutantes que puedan condicionar el fracaso de un determinado tratamiento para otros pacientes en el futuro (20).

La eficacia y la toxicidad de los fármacos está relacionada con su concentración en sangre. Su correcta administración supone en muchos casos un verdadero reto. A las posibles alteraciones en la farmacocinética propias del paciente crítico, se ha de sumar el posible uso de una técnica de depuración extracorpórea como puede ser la diálisis y/o el uso del ECMO. Todos estos factores contribuyen a una extremada complejidad para un tratamiento óptimo. El impacto de la diálisis está estudiado desde hace años (21,22) y su conocimiento está más extendido. No obstante, en el caso del ECMO, al ser un tratamiento emergente, el conocimiento de su impacto en la PK/PD está más limitado.

Con carácter general para estas poblaciones especiales, y como consecuencia de la alta variabilidad farmacocinética y farmacodinámica que presentan, tanto a nivel interindividual como intraindividual, es altamente recomendable la monitorización de concentraciones de fármacos con estrecho margen terapéutico, lo que facilitaría el control de la variabilidad y optimización de la posología e individualizar la terapia y adaptarla a las características específicas y únicas de cada paciente. No obstante, la monitorización

de todos los fármacos en ocasiones es difícil. Por ello es de extrema utilidad crear esquemas de tratamiento para determinados grupos de pacientes con peculiaridades y características comunes.

2.2. Oxigenador de membrana extracorpórea en la unidad de cuidados intensivos

2.2.1. Definición

El ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) es un sistema de asistencia cardiorrespiratoria prolongada, capaz de proporcionar soporte cardiaco y/o pulmonar, durante un periodo de días o semanas, en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardiaca graves.

Su uso puede ser como soporte circulatorio en caso de pacientes con *shock* cardiogénico, en cuyo caso se emplea ECMO veno-arterial (ECMO-VA) o como soporte respiratorio en caso de pacientes con distrés grave, en cuyo caso se emplea ECMO veno-venoso (ECMO-VV). En cualquiera de las dos modalidades, se ha convertido en los últimos años en una herramienta de soporte avanzado en aquellos pacientes refractarios a otros tratamientos de soporte más habituales. Su empleo nunca es como una primera medida sino como una medida final cuando otras han fracasado. Se trata de un tratamiento agresivo con complicaciones potenciales que deben ser valoradas antes del inicio de esta terapia.

Otra modalidad de asistencia mecánica a medio plazo es el sistema de asistencia ventricular Levitronix® CentriMag. Se basa también en una bomba centrífuga extracorpórea para soporte ventricular izquierdo, derecho o biventricular basado en

tecnología de levitación magnética (compañía *Thoratec Centrimag*) también indicado como puente a la decisión, al trasplante o a la recuperación para un uso máximo de treinta días. A diferencia del sistema ECMO, no lleva ensamblado oxigenador de membrana de serie, aunque se puede incorporar en caso de considerar necesario.

2.2.2. Importancia del ECMO en la UCI. Experiencia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe

Importancia del ECMO en la UCI

Aunque el origen y la creación del ECMO no es reciente, su uso se ha incrementado de forma significativa en los últimos años.

La primera máquina corazón-pulmón se desarrolló por primera vez en octubre de 1930 por el Dr. John Heysham Gibbon (1903-1973), tras el fallecimiento de una paciente por embolia pulmonar. Años más tarde, en mayo de 1953, se realizó la primera cirugía de *bypass* con soporte mecánico total en el *Jefferson Medical School* de Philadelphia (Pennsylvania). A partir de entonces, surgieron varios casos de pacientes sometidos a oxigenación extracorpórea prolongada pero no tuvieron éxito.

El primer caso descrito con éxito en el empleo del ECMO en un adulto fue en 1972 por Donald Hill *et al.* (23), y unos años más tarde, en 1975, en un neonato (24) por Robert H. Bartlett (figura 1), considerado el padre del ECMO a nivel mundial (figura 2).



Figura 1: Primer caso descrito de uso de ECMO con éxito en un adulto (imagen de la izquierda) y en un neonato (imagen de la derecha)

“One of the satisfying things about physiology is that it makes sense. With enough data we can always figure out the problem. One of the satisfying things about ECMO is that it allows time to think about the data”

Robert H. Barlett, MD



Figura 2: Imagen de Dr. Barlett. EuroELSO, Barcelona 2019

Dos ensayos clínicos publicados más tarde, por Zapol *et al.* en 1979 (25) y por Morris *et al.* en 1994 (26) no demostraron un aumento en la probabilidad de supervivencia en pacientes tratados con ECMO, de modo que no se pudo recomendar su uso en pacientes con distrés grave. Desde entonces, el desarrollo de nuevos dispositivos más compactos y con materiales más biocompatibles, ha contribuido en el desarrollo de la técnica en los últimos años. No obstante, no fue hasta la pandemia de la gripe A en 2009 y la publicación del estudio CESAR por Peek *et al.* (27) donde se comparó el soporte ventilatorio convencional vs. ECMO en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, cuando se familiarizó el empleo del ECMO en pacientes con SDRA grave refractarios a tratamiento habitual al comprobar un aumento en la supervivencia a favor de los pacientes tratados con ECMO (figura 3).

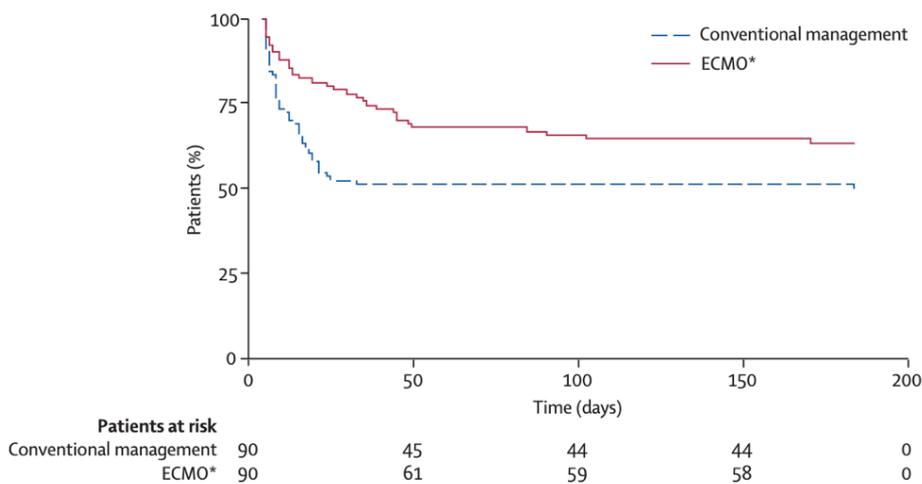


Figura 3: Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes tratados con ECMO frente tratamiento convencional durante la pandemia por gripe A en 2009. Estudio CESAR

Diversos grupos de trabajo posteriores han mostrado resultados favorables, lo que ha contribuido a su desarrollo y extensión en los últimos años. Prueba de ello, tenemos los

datos del registro internacional de la ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) recogidos en su página web (<https://www.elseo.org>) de octubre de este año, donde se puede comprobar como hay en las últimas décadas, un aumento creciente tanto en el número de asistencias con ECMO como en el número de centros que disponen de este tipo de asistencia, de un total de 83 centros en el mundo con 1.664 asistencias en 1990, hasta un total de 521 centros y 18.260 asistencias en 2020 (figura 4).

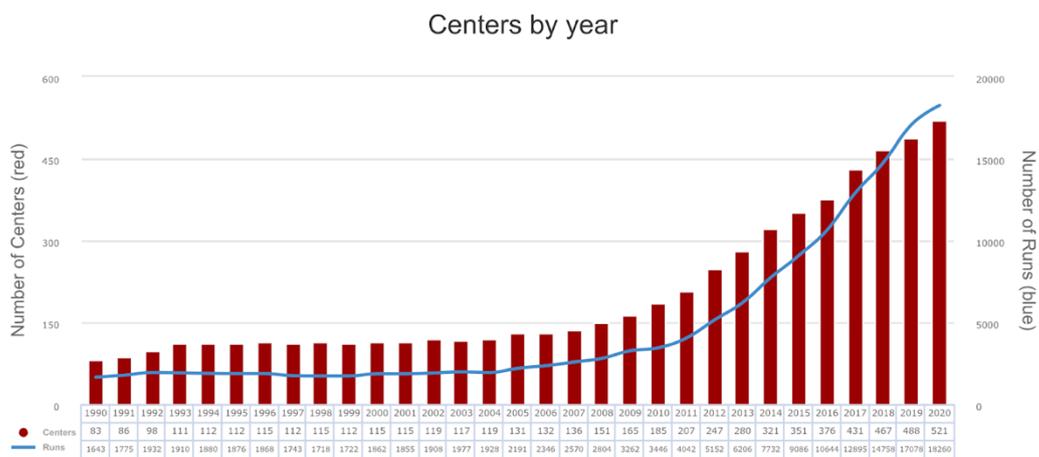


Figura 4: ECLS Registry Report. International Summary. October, 2021

Su uso puede ser como soporte respiratorio o como soporte circulatorio: La principal indicación para el uso de la ECMO-VV es el distrés grave y para el uso de la ECMO-VA, el *shock* cardiogénico. Independientemente de que sea indicado para una terapia u otra, múltiples estudios han mostrado una reducción en la mortalidad en aquellos pacientes refractarios a medidas de tratamiento convencional (28-32).

El Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) es una enfermedad pulmonar inflamatoria aguda, bilateral y difusa, condicionada por un edema pulmonar no hidrostático consecuencia de un aumento de permeabilidad vascular pulmonar y una

reducción del tejido pulmonar aireado con unos criterios claramente establecidos en 2012 por Ranieri *et al.* (33) en la definición de Berlín.

El origen de su desarrollo es heterogéneo y como causas precipitantes más comunes se encuentra la neumonía de diferentes causas, la sepsis no pulmonar y la broncoaspiración de contenido gástrico por orden de frecuencia, aunque también pueden ser causa, en menor proporción, la pancreatitis, el traumatismo grave o cirugía de alto riesgo, sobredosis de drogas o lesión por isquemia-reperfusión, inhalación de humo, ahogamiento, transfusión múltiple de hemoderivados, vasculitis o hemorragia alveolar entre otros. Aunque puede contribuir cierta susceptibilidad genética en una evolución desfavorable de la enfermedad, se considera que su peso es pequeño y lo crucial en su manejo es identificar la causa para poder mejorar el pronóstico de estos pacientes (30).

La elevada prevalencia del distrés en las Unidades de Cuidados Intensivos, estimada de un 10,4% de los ingresos en las UCIs, asocia una alta mortalidad, que oscila entre un 36-44,3% o algo mayor, un 46,1% según las series, lo que hace necesario ampliar estudios y medidas con el objetivo de lograr una mayor supervivencia de estos pacientes (34,35). Entre las medidas empleadas, la aplicación de una ventilación mecánica protectora es crucial para reducir la mortalidad en pacientes con SDRA. Se ha demostrado que una estrategia de pulmón abierto u “*open lung*” (36) basada en una ventilación con volúmenes corrientes bajos (6 ml/kg peso predicho), con presiones meseta en vía aérea < 30 cmH₂O y una presión positiva al final de la espiración (PEEP) óptima asociada a maniobras de reclutamiento, reduce significativamente la mortalidad hospitalaria por todas las causas en comparación con una ventilación protocolizada basada solo en volúmenes corrientes bajos (37).

Otras medidas posteriores también han mostrado una mejoría de la supervivencia hospitalaria, como puede ser un delta de presión o “*Driving Pressure*” ($\Delta P = V_T/C_{RS}$, donde V_T = Volumen Corriente y C_{RS} = Complianza del sistema respiratorio) ≤ 14 cmH₂O (43) o la posición en decúbito prono por reclutamiento fisiológico de estos pacientes (38,39).

A pesar de todas las medidas disponibles, la evolución de algunos de estos enfermos no es favorable y, cuando a pesar de ellas, el paciente sigue evolucionando de forma adversa, es cuando se considera el inicio de la asistencia con ECMO.

Es una medida de soporte que oxigena al paciente y permite ganar tiempo hasta que el distrés mejore permitiendo una ventilación protectora que no conduzca a una mayor lesión pulmonar asociada a la ventilación mecánica.

Es aquí, por lo tanto, en estos pacientes con SDRA grave refractario, cuando se plantea el uso del ECMO y no como un método de rutina en aquellos pacientes que en las que son suficientes las medidas habituales en su tratamiento (40,41).

Otra modalidad de ECMO, es el ECMO-VA, que se emplea en pacientes con *shock* cardiogénico refractario. El ECMO es una asistencia mecánica de corta duración, y por ello tiene unas indicaciones claras: a) como “puente a la recuperación”, de modo que el ECMO asume la función la perfusión de órganos diana mientras que el corazón se mantiene en reposo con unas condiciones favorables hasta que su función se recupere, como es el caso de pacientes con miocarditis o con cardiopatía isquémica que han sido sometidos a terapias de reperfusión, b) como “puente al trasplante” en aquellos pacientes con disfunción cardíaca irreversible que serán asistidos hasta que puedan ser trasplantados, o c) como “puente a la decisión” en espera de otro tratamiento definitivo (42,43).

A pesar de su uso creciente, si analizamos los datos publicados, es difícil precisar en cifras cuántas vidas salvadas se deben al empleo del ECMO. Esto es debido a varios factores: Por un lado, la mayor parte de los estudios publicados no comparan con un grupo control y por otro, no se emplean en todos los centros los mismos criterios de inicio de la asistencia ni tampoco hay protocolos iguales en todos los centros, no sólo para su inicio sino para su mantenimiento y posterior destete y retirada en caso de mejoría clínica. Esta heterogeneidad de criterios en su uso motivó a nuestra Sociedad Científica, la SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidad Coronaria), a publicar en el 2018 unas recomendaciones (43) para el empleo del ECMO en las UCIs en un intento de aunar posiciones.

No obstante, a pesar de la heterogeneidad de los estudios publicados, su beneficio es claro. En los pacientes refractarios tratados con ECMO-VV proporciona una mejoría con tasas de supervivencia entre un 60-70% sobre aquellos pacientes que posiblemente, en caso de no disponibilidad de ECMO, no hubieran sobrevivido (30). A diferencia de otros trabajos publicados con asignación caso/control como en el EOLIA para el empleo del ECMO-VV (30), en los pacientes candidatos a ECMO-VA no está justificado asignar un grupo control por no haber otra alternativa en aquellos pacientes con *shock* cardiogénico refractario, pero, según estudios publicados, la supervivencia de estos pacientes, con pronóstico fatal en caso de no iniciar este tratamiento, varía entre un 20 y un 50% según diferentes series sobre pacientes que probablemente habrían fallecido (31,32,42,45) sin el inicio de esta terapia.

Experiencia del Hospital Universitario y Politécnico La Fe

El Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tras un periodo de formación, inició la asistencia con ECMO en diciembre del 2006 con un primer implante de un ECMO-VA. Es en la actualidad el centro de referencia a nivel nacional.

Previo al inicio de la técnica, se desarrolló una Unidad de Asistencia Mecánica Cardio-Respiratoria formada por los Servicios de Medicina Intensiva, Cirugía Cardiovascular, Anestesiología-Reanimación y Cardiología de este mismo centro. El objetivo de esta Unidad es asistir a los pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardíaca refractaria al tratamiento convencional.

En julio del 2007 fue la primera vez que se implantó como puente a trasplante cardíaco y en julio del 2008 fue el primer implante post cardiectomía. El inicio del tratamiento con ECMO-VV fue posterior, en noviembre del 2008. Además, el hospital es pionero en implementar un programa de transporte interhospitalario que cubre a todos los hospitales de la Comunidad Valenciana. Tras desarrollar la técnica y darla a conocer al resto de las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestra comunidad, realizamos el primer traslado en junio del 2010, con más de 100 traslados hasta agosto de este año.

Unos años más tarde, en octubre del 2011 se realizó el primer implante de ECMO tras fallo primario post-trasplante pulmonar y en junio del 2012 se implantó por primera vez como puente al trasplante pulmonar. El primer implante de asistencia a medio plazo con Levitronix CentriMag® fue más reciente, en junio del 2015.

Desde su inicio hasta diciembre del 2020, se han realizado 500 implantes en 470 pacientes, con 393 asistencias de ECMO-VA (78,6% del total) y 107 asistencias de ECMO-VV (21,4%). (figura 5).

La supervivencia global de estos pacientes es del 48% (226/470), similar a los datos recogidos de la ELSO (figura 6), con una supervivencia del 44% (149/336) del ECMO-VA y del 57,5% (77/134) del ECMO-VV.

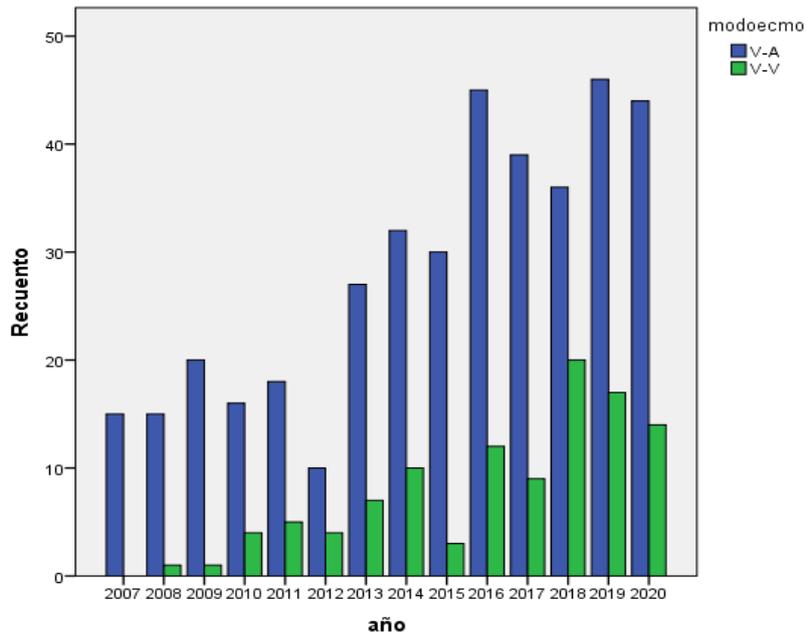


Figura 5: Experiencia del Hospital La Fe desde su inicio desde diciembre del 2006 hasta diciembre del 2020

Overall Outcomes					
	Total Runs	Survived ECLS		Survived to DC or Transfer	
Adult					
Pulmonary	33,313	22,612	67%	19,734	59%
Cardiac	32,307	19,252	59%	14,378	44%

Figura 6: ECL Registry Report, April 2021

2.2.3. Importancia durante la pandemia actual

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 hasta septiembre de este año, se han confirmado más de 230 millones de casos a nivel mundial y, según datos publicados por el Ministerio de Sanidad, casi 5 millones en España. Aunque la mayoría de los pacientes tienen síntomas leves o moderados y se recuperan rápidamente sin desarrollar insuficiencia respiratoria, algunos pacientes desarrollan la enfermedad con mayor gravedad y severidad. Entre estos pacientes, un 14% desarrolla insuficiencia respiratoria manifestada con disnea, taquipnea con frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, saturación arterial de oxígeno $\leq 93\%$, relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno ≤ 300 con infiltrados pulmonares en un porcentaje $> 50\%$ de los pulmones a las 24-48 horas de la enfermedad y, un 5%, desarrolla la enfermedad con mayor agresividad con insuficiencia respiratoria grave, *shock* séptico y/o disfunción multiorgánica (49). En algunos de estos casos es, cuando fracasa el tratamiento convencional, cuando se considera la posible indicación para iniciar el tratamiento con ECMO (46).

En función del sistema de salud y desarrollo de cada sistema sanitario, se ha utilizado en mayor o menor grado el ECMO en caso de ser necesario. No se dispone de esta técnica en todos los países ni tampoco en todos los hospitales y su uso, en determinados centros, dependen de sistemas de transporte que ayuden a garantizar por igual un mismo tratamiento a todos los pacientes (47,50,51).

Al igual que sucedió con la pandemia del 2009 por Influenza A (H1N1), que se registró un aumento en el número de asistencias con ECMO (52), coincidiendo con la pandemia actual por SARS-CoV-2, se ha registrado también un mayor número de implantes a nivel mundial. Según datos recogidos en el registro ELSO COVID-19, se ha implantado la

técnica en 9.385 hasta finales de septiembre de 2021, con una mortalidad hospitalaria del 48% (also.org) o 37,1% a nivel mundial según otras series publicadas (53), similar a los resultados de pacientes con ECMO por distrés no COVID, aunque recientemente, ha sido publicada una mayor mortalidad tras la primera ola de la pandemia actual con mortalidad de hasta un 73% según registros alemanes (52) (figura 7).

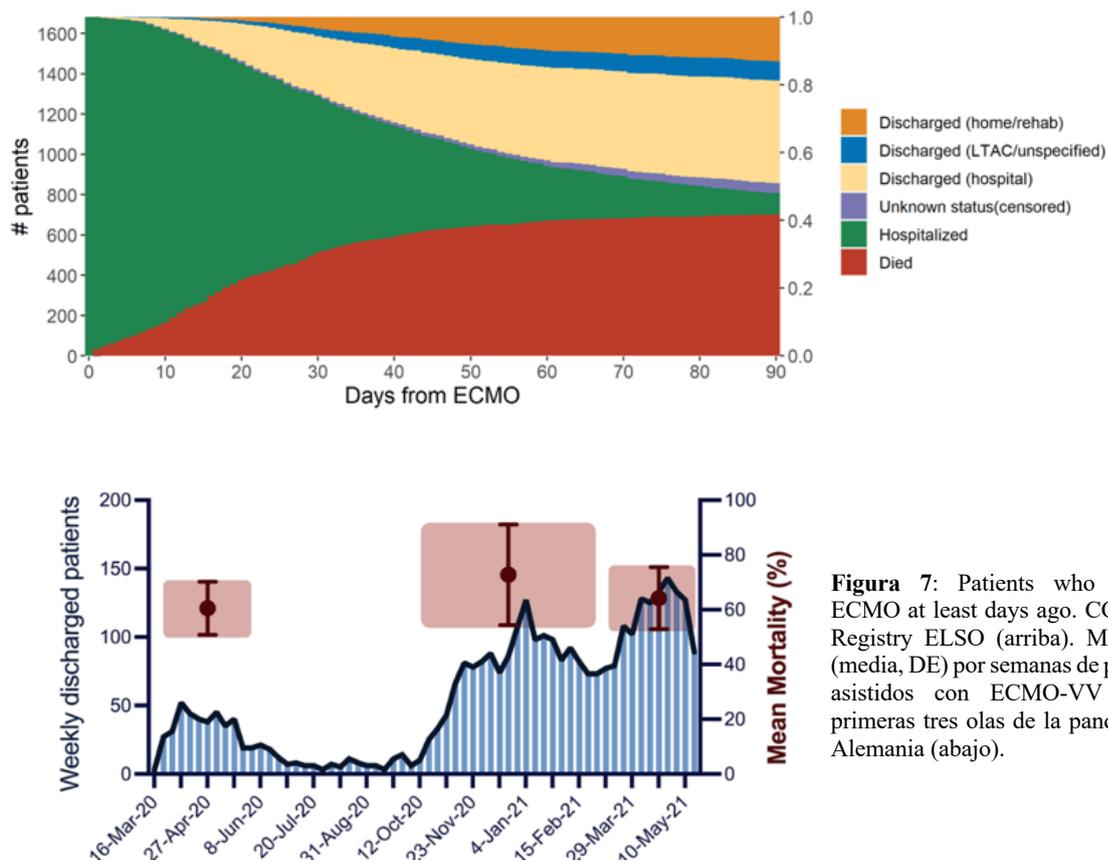


Figura 7: Patients who initiated ECMO at least days ago. COVID-19 Registry ELSO (arriba). Mortalidad (media, DE) por semanas de pacientes asistidos con ECMO-VV en las primeras tres olas de la pandemia en Alemania (abajo).

La tasa de utilización del ECMO en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 es difícil de precisar. Se ha utilizado en sus dos variantes, como ECMO- VV en caso de distrés grave, o como ECMO- VA en caso de *shock* cardiogénico refractario, consecuencia del posible daño miocárdico por daño directo mediada posiblemente por la *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) con una incidencia de implantes que oscila entre 1 y 25% según centros (46).

Este incremento de asistencias con ECMO en pacientes COVID también lo ha experimentado el Hospital La Fe, con 29 implantes desde el inicio de la pandemia hasta agosto del 2021, la mayor parte provenientes de otros centros , con asistencia de ECMO-VV en la mayor parte de los casos y solo asistencia con ECMO-VA en un paciente con conversión de ECMO-VV a ECMO-VA en otro tras desarrollar disfunción cardíaca posterior.

2.2.4. Funcionamiento y modalidades de aplicación

El ECMO, abreviatura de *Extracorporeal Membrane Oxygenation*, es un sistema de asistencia cardiorrespiratoria temporal que asume, de forma completa o parcial la función cardiopulmonar hasta que el pulmón y/o corazón se recupere.

El circuito está compuesto por una cánula de drenaje, una línea de drenaje venoso, una bomba centrífuga, un oxigenador de membrana, una línea arterial y una segunda cánula de retorno arterial o venosa todo ello unido en serie (figura 8).

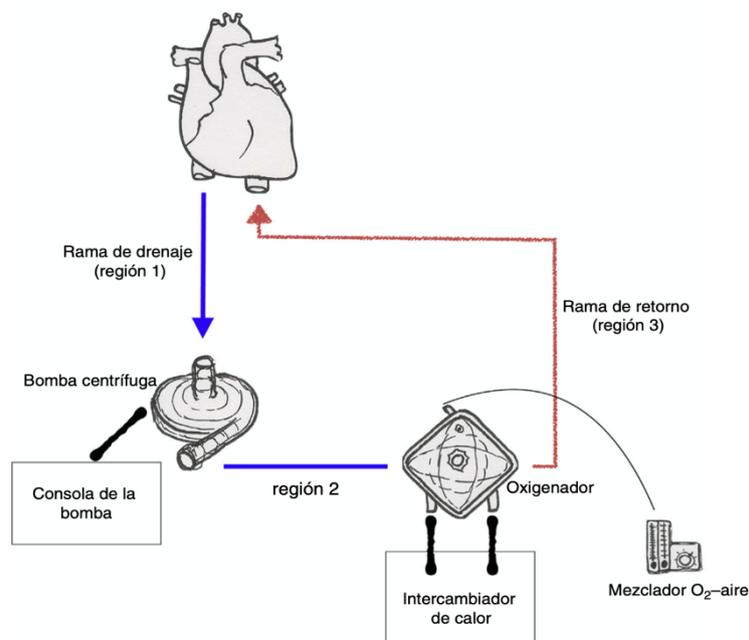


Figura 8: Circuito básico del ECMO. Torregrosa *et al.*2009.

Independientemente de la indicación empleada para el inicio de la asistencia con ECMO, la cánula de drenaje se colocará siempre en el sistema venoso y la cánula de retorno se insertará en arteria o en vena dependiendo del fallo del órgano por el que se haya iniciado la asistencia. De este modo, en pacientes con distrés grave y solo fallo respiratorio, la cánula de retorno se colocará también en el sistema venoso y la modalidad de ECMO será veno-veno (ECMO-VV) y en caso de *shock* cardiogénico, la cánula de retorno se colocará en el sistema arterial y el ECMO será veno-arterial (ECMO-VA) (figura 9).

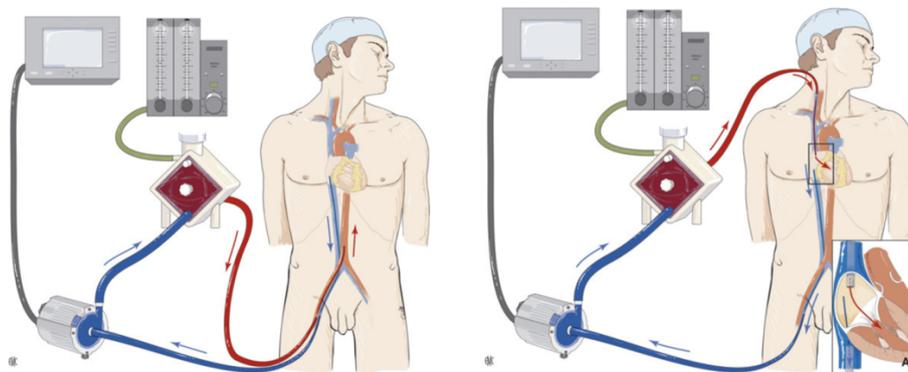


Figura 9: ECMO-VA femoro-femoral: Drenaje a través de vena femoral y retorno a través arteria femoral. ECMO-VV yugulo-femoral. Drenaje femoral y retorno a través de vena yugular interna.

El criterio para el inicio de la terapia con ECMO y directrices a seguir publicadas por la ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*), incluye a los pacientes con insuficiencia cardíaca y/o pulmonar aguda grave, potencialmente reversibles que no responden a tratamiento convencional. Entre sus indicaciones, se incluye el SDRA refractario (30,56), insuficiencia respiratoria hipercápnica con $\text{pH} < 7,20$, soporte ventilatorio como puente al trasplante de pulmón (57), *shock* cardiogénico refractario, embolia pulmonar masiva, imposibilidad de desconexión de la circulación extracorpórea tras cirugía cardíaca o como puente al trasplante cardíaco (43). En caso de daño

neurológico grave o neoplasia maligna terminal, se contraindica de modo absoluto. Se consideran contraindicaciones relativas el sangrado incontrolable, el mal pronóstico de su enfermedad primaria, $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ o días ≥ 7 días de ventilación mecánica.

El circuito es el mismo independientemente del tipo de asistencia empleada. La sangre es drenada por la bomba centrífuga, pasa a través del oxigenador de membrana donde se oxigena y elimina el CO_2 . Una vez ha pasado por el oxigenador de membrana es entregada al paciente por arteria o vena dependiendo de la modalidad elegida. (figura 10).

Hay varias casas comerciales que proporcionan todos estos componentes revestidos de heparina en la superficie interna de contacto con la sangre para reducir las complicaciones tromboembólicas, la necesidad de anticoagulación y las reacciones inflamatorias.

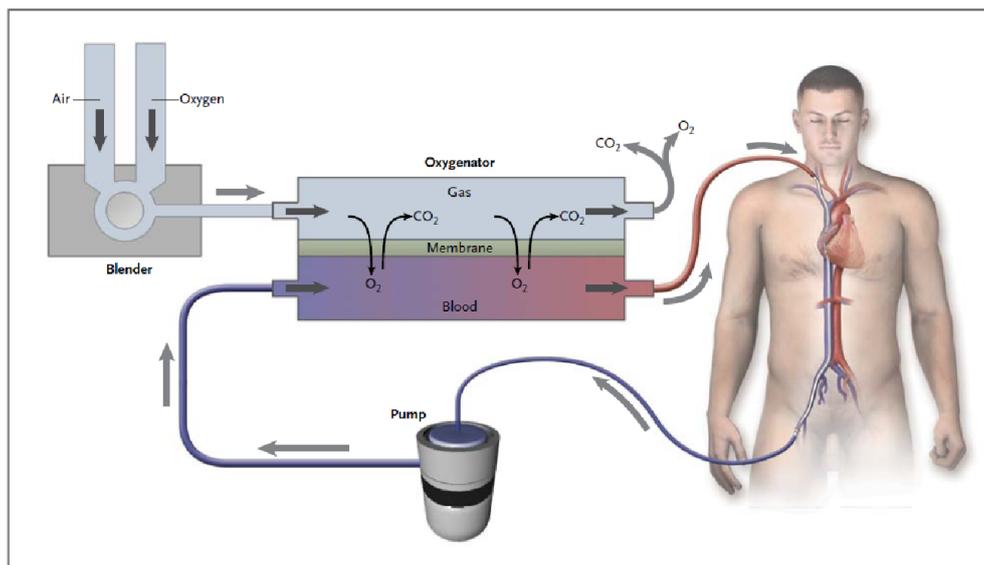


Figura 10: Circuito ECMO. NEJM 2011; 365:1905-14

2.2.5. Circuito básico del ECMO. Componentes

Circuito básico

El circuito básico de ECMO consiste en una bomba centrífuga, un oxigenador de

membrana, tubuladuras, cánula de drenaje y cánula de retorno. Además del circuito, se requiere el motor de la bomba y su consola correspondiente, un mezclador de gases y un intercambiador de calor. Es un circuito cerrado sin interfaz sangre/aire (figura 8).

La zona del circuito previa a la bomba centrífuga es una zona de presión negativa debida a la succión de la bomba de sangre no oxigenada. A partir de la bomba centrífuga, todas las presiones del ECMO son positivas. La región previa al oxigenador de membrana es de sangre no oxigenada y una vez la sangre ha circulado por el oxigenador de membrana, la sangre ya habrá sido depurada de CO₂ y oxigenada gracias a la conexión de este con toma de aire y oxígeno. Una vez la sangre haya atravesado el oxigenador será entregada al paciente por la cánula de retorno.

El circuito dispone de unos sensores de presión que nos ayudan al funcionamiento de este y a detectar cualquier anomalía (56).

Las presiones que se monitorizan son tres:

1. Presión venosa (pre bomba). Localizada en rama de drenaje, previa a la bomba centrífuga. Valor en condiciones normales entre -10 mmHg y -60 mmHg.
2. Presión interna. Se localiza entre la bomba y el oxigenador de membrana. En condiciones normales son presiones muy positivas. Son las generadas por la bomba centrífuga. Su valor en condiciones normales se sitúa entre 150 mmHg y 300 mmHg.
3. Presión arterial. Se localiza tras atravesar el oxigenador de membrana. Su valor en condiciones normales es similar a los de la presión interna algo menor al no tener la presión que ofrece el oxigenador de membrana.

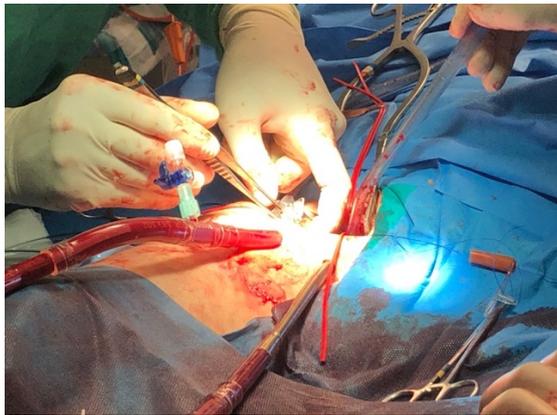
Componentes

Cánulas:

El circuito contiene dos cánulas que se introducen en el sistema vascular del paciente:

Una cánula venosa de drenaje, que se conectará a la línea venosa del circuito y recoge la sangre venosa desde la aurícula derecha o vena cava inferior y generalmente se inserta por acceso femoral y otra cánula de retorno que se conectará a la línea arterial del circuito, a través de una arteria en caso de asistencia con ECMO-VA, o a través de una vena en caso de asistencia con ECMO-VV, generalmente arteria femoral o vena yugular o femoral respectivamente. Aunque la canulación puede ser central, generalmente la canulación es periférica: Su acceso es más rápido y menos agresivo con menores complicaciones para unos flujos similares (figura 11).

A)



B)

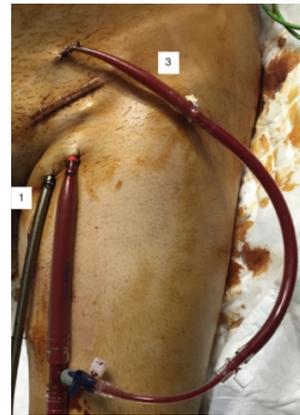


Figura 11: Imágenes A) Canulación periférica de ECMO-VA por acceso fémoro-femoral por técnica de Semi-Seldinger. B) 1. Cánula de drenaje venoso femoral; 2. Cánula de retorno arterial; 3. Cánula de perfusión distal del miembro.

Están compuestas por poliuretano reforzadas con alambre de acero inoxidable. Esto les da flexibilidad y resistencia para prevenir posibles acodamientos, además les confiere visibilidad al ser radiopacas y así comprobar su correcta colocación o si se desplaza mientras el paciente esté asistido con ECMO.

Están preparadas para ser insertadas de modo percutáneo por la técnica de Seldinger. Hay de varios tamaños y longitudes, que alcanzan hasta los 60 cm para la cánula de drenaje

femoral, aunque generalmente se emplea de 50 cm, y de unos 20-25 cm para la cánula de retorno arterial, generalmente de 18 cm de uso. El diámetro también es variable. Los diámetros más habituales que se suelen emplear para la cánula de drenaje varían entre 21-25 Fr (1 Fr = 1/3 mm), más habitual 23 Fr, y entre 18-21 Fr de diámetro para la cánula de retorno. Solo si la arteria es de gran calibre se suele elegir una cánula de 20 Fr, en caso contrario, se emplean cánulas de menor calibre para evitar roturas o disecciones arteriales. Generalmente se suelen insertar las de mayor calibre para poder asistir con mayor flujo en caso de ser requerido. Además, pueden ser multiperforadas, para poder realizar un mayor drenaje o bien, solo perforadas en su extremo distal si su objetivo es solo para el retorno arterial (figura 12). En alguna ocasión se asocia una segunda cánula de drenaje o de retorno para aumentar el flujo sanguíneo si este es insuficiente y el paciente lo requiere. En alguna ocasión, favorecido por el aumento de la postcarga que supone el ECMO-VA, puede haber una dilatación ventricular izquierda por aumento de postcarga. En este caso, uno de los métodos de descarga empleados, es introducir una nueva cánula en ápex del ventrículo izquierdo que a su vez se conectará a la línea venosa del ECMO. Este abordaje se realiza a través de una mini toracotomía izquierda.



Figura 12: Imagen de la cánula venosa multiperforada (color azul) de drenaje y cánula de retorno (color rojo). Sistema de canulación para inserción percutánea por técnica de Seldinger

Para evitar problemas de isquemia en el miembro inferior donde se ha insertado la cánula arterial, se implanta una cánula mucho más fina (8-10 Fr) para perfundir distalmente el miembro canulado y así asegurar una correcta perfusión de este (figura 13).

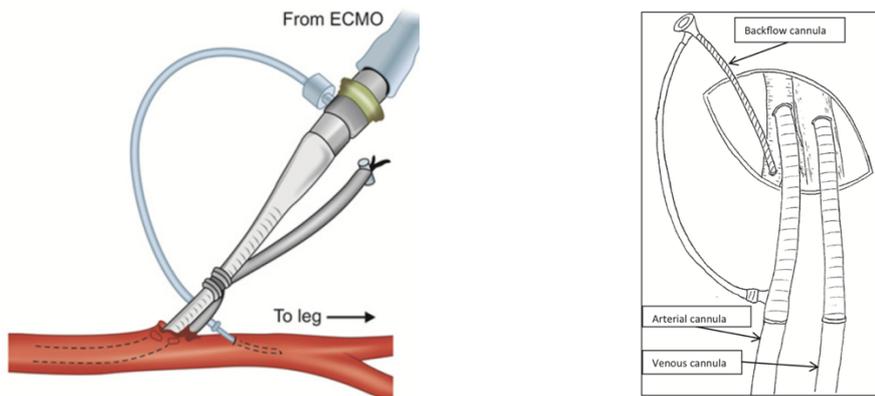


Figura 13: Imagen de la cánula de perfusión distal del miembro.

Líneas venosa y arterial:

Es un sistema de tubos que conectan las cánulas con el sistema. También dispone de dos líneas: línea venosa, a través de la cual la sangre no oxigenada del paciente circula hacia la bomba y línea arterial, a través de la cual la sangre oxigenada vuelve a la cánula de retorno una vez ya ha pasado por el oxigenador de membrana. Está realizado por materiales biocompatibles pre-heparinizados exentos de plastificante DEHP. El material suele ser de cloruro de polivinilo que le confiere transparencia, flexibilidad y resistencia al acodamiento.

Las empleadas en el estudio son del fabricante Maquet®. Están revestidas por albúmina humana recombinante unida por enlace covalente (pasivación) y heparina

(anticoagulante) (BIOLINE Coating®). El volumen de cebado del circuito que se emplea en el circuito del estudio es de 600 ml.

Bomba centrífuga:

Son bombas no oclusivas de suspensión magnética para reducir el riesgo de hemólisis y formación de trombos. Consisten en un propulsor que, al rotar, genera una presión negativa en el eje central por donde aspira sangre en su conexión central y la propulsa por su pared lateral con una presión positiva, de este modo genera un flujo continuo no pulsátil. Al no ser oclusivas, cuando la bomba se detiene o se enlentece en exceso, la sangre fluirá en sentido retrógrado, dando lugar al fenómeno de flujo retrógrado o *backflow*.

El flujo sanguíneo resultante dependerá no solo de las revoluciones de la bomba, sino también del gradiente de presiones que exista entre la conexión de la entrada y de salida y por lo tanto de un aumento de la precarga o una reducción de la postcarga que condiciona una reducción de gradiente de presiones.

Ecuación que determina el rendimiento de una bomba centrífuga

$$\Delta P = K_1 \times N^2 - K_2 \times Q^2$$

Donde:

ΔP = diferencia de presión generada entre la conexión de entrada y la de salida.

N = revoluciones por minuto del propulsor de la bomba

Q = flujo de fluido generado por la bomba

K_1 y K_2 = constantes propias de una determinada bomba

Las bombas más utilizadas son la bomba centrífuga Rotaflow® con un volumen de llenado de 32 ml (figura 14), la bomba centrífuga Levitronix® Centrimag (figura 15) con un volumen de cavado de 32 ml y la bomba centrífuga Rotassist 9.9® con un volumen de cebado es muy reducido (29 ml) y el flujo que alcanza el modelo HLS Set Advanced 7.0 es de 0,5-7 l/min. Está compuesta por policarbonato. Tiene una superficie de 190 cm². El estudio ha sido realizado con este tipo de bomba.



Figura 14 : Bomba centrífuga Rotaflow® (izquierda). Bomba centrífuga Rotassist 9.9® (derecha)

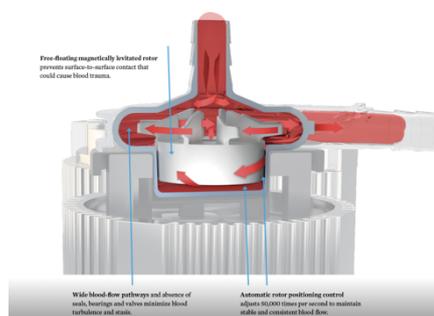


Figura 15 : Bomba centrífuga Levitronix Centrimag®

Son bombas de larga duración que permiten un empleo igual o superior a los 14 días y de unos 30 días para la bomba de Levitronix® Centrimag.

Oxigenador de membrana:

El oxigenador de membrana no solo transfiere oxígeno y elimina dióxido de carbono, sino que, además, al incorporar un serpentín metálico por donde circula agua a temperatura variable, permite enfriar o calentar la sangre según se precise.

Está compuesto de una fase gaseosa formada por fibras micro porosas huecas y una fase sanguínea. El gas circula por las fibras huecas y se transfiere en un sentido u otro por difusión, de modo que, habrá mayor o menor transferencia de gases en proporción al gradiente de presión parcial del gas en la dirección de la difusión (ley de Fick). Está insertado en la porción distal de la bomba y supone la mayor superficie de contacto entre la sangre y el circuito ECMO (figura 16).

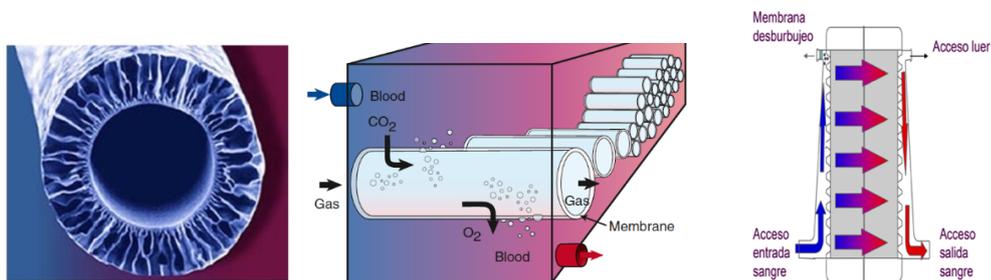


Figura 16: Composición del oxigenador de membrana. Fibra porosa hueca (izquierda) e intercambio con sangre (imagen derecha y central)

Hay varios oxigenadores de este tipo. Los más utilizados son Jostra Quadrox[®] PLS con una superficie de contacto de 1.8 m², revestido de BIOLINE Coating[®] con un volumen de cebado de 250 ml y el integrado en el circuito Maquet HLS *module Integrated centrifugal pump* con un área de superficie de contacto también de 1.8 m² y un volumen de cebado de 273 m². Ambos están compuestos por polimetilpenteno (PMP). En el trabajo que

presentamos el sistema mayormente empleado ha sido el Maquet HLS® *module Integrated centrifugal pump* (figura 17).



Figura 17: Jostra Quadrox® PLS (izquierda). Maquet HLS® *module Integrated centrifugal pump* (derecha).

Al tratarse de un circuito extracorpóreo, el paciente puede perder temperatura. Para evitar esta pérdida de temperatura, o incluso reducir la temperatura del paciente en caso de tener fiebre, se puede acoplar un intercambiador de calor. Su uso no es imprescindible y no aporta ninguna variación de volumen al paciente.

Consola:

Cada bomba funciona con su propia consola, de modo que se podría afirmar que hay tantos sistemas ECMO como consolas hay en el mercado. Se encargan de suministrar energía a la bomba y hacer posible su funcionamiento. Nos aportan información, no solo del flujo sanguíneo suministrado, sino también, gracias a los sensores integrados, nos dan información sobre el funcionamiento del sistema ayudándonos a su correcto manejo y diagnóstico de posibles complicaciones.

Los tipos de consolas más empleadas son:

- El sistema ECMO MAQUET que combina la bomba sanguínea Rotaflow® y el oxigenador Jostra Quadrox PLS®. Tiene un empleo aprobado de 14 días de uso continuo. Su desventaja es que solo aporta información de las revoluciones que usamos y del flujo resultante con dichas revoluciones y que al no estar integrados todos sus componentes, el transporte interhospitalario es más dificultoso.



Figura 18: ECMO MAQUET con bomba sanguínea Rotaflow y oxigenador Jostra Quadrox PLS (imagen izquierda) y ECMO MAQUET CARDIOHELP (imagen derecha)

- Sistema ECMO MAQUET CARDIOHELP, que integra bomba de levitación magnética Rotassist® y oxigenador Quadrox® sin tuberías entre estos dos componentes. Se acopla directamente a la consola formando un sistema muy compacto que lo hacen de elección para los transportes interhospitalarios. A diferencia del sistema previo, dispone de los tres sensores de presiones descritos previamente, de un sensor de burbujas y un sensor de temperatura. También incorpora un sensor que nos informa de la saturación venosa de oxígeno, de la concentración de hemoglobina y de la temperatura del paciente. Su uso está aprobado para un periodo de 30 días (figura 18).

- El LEVITRONIX (CentriMag ®Thoratec Corp., Pleasanton, CA, EE. UU.), es un sistema de asistencia mecánica circulatoria de media duración que utiliza una bomba que funciona por levitación magnética con el objetivo de reducir la hemólisis al minimizar la fricción y la generación de calor (figura 19). Su asistencia se puede mantener durante al menos 30 días, aunque hay casos publicados con una mayor duración del dispositivo. Es una buena alternativa como puente al trasplante en aquellos pacientes en los que se prolonga el uso del ECMO. Aunque su circuito no lleva incorporado un oxigenador de membrana, se puede incorporar en serie en caso de ser necesario. Su desventaja es el coste. Su consola solo nos aporta información de flujo y revoluciones pautadas (figura 20).

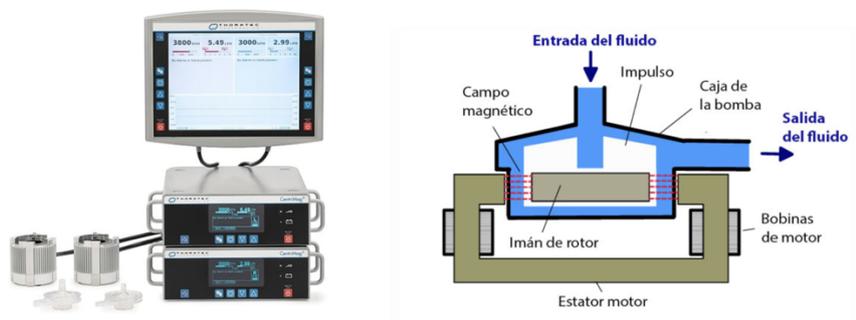


Figura 19: Consola y detalle de la bomba Levitronix Centrimag

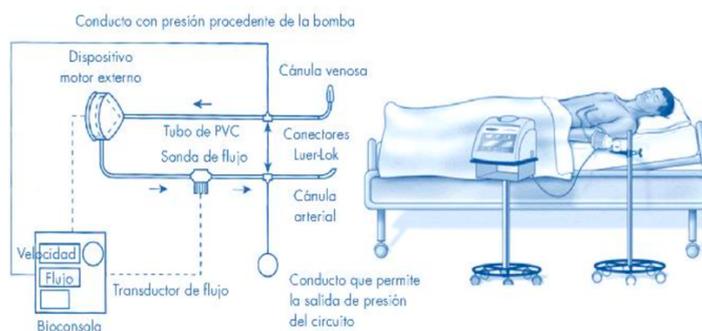


Figura 20 : Esquema del circuito Levitronix® Centrimag.

Mezclador de aire-oxígeno:

El empleado es de la casa comercial Sechrist Industries Inc. Anaheim, CA. Regula la proporción de oxígeno/aire por medio del uso de un caudalímetro. Tiene conexiones a tomas de oxígeno y aire de forma independiente. El aporte de oxígeno y la eliminación de carbónico son independientes. La eliminación de carbónico se realiza variando el flujo del gas con el mezclador de modo que, a mayor flujo, mayor eliminación de CO₂ y el control de aporte de oxígeno se realiza aumentando o reduciendo su gas por el mezclador (figura 21).



Figura 21: Imagen de mezclador de aire/oxígeno. En la parte trasera (figura izquierda) se puede ver la conexión a las tomas de aire y oxígeno. En su parte delantera (imagen de la derecha) se puede ver cómo se regula flujo de aire (izquierda) o aporte de oxígeno suministrado (derecha).

2.2.6. Tipos de asistencia: Modalidades de aplicación e indicaciones

Los tipos de asistencia posible son la asistencia veno-venosa (ECMO-VV) o la asistencia arterial (ECMO-VA).

Asistencia veno-venosa: ECMO-VV

Está indicada cuando se precisa exclusivamente una asistencia respiratoria y el paciente padece un distrés grave refractario a otras medidas convencionales.

Al drenar y re infundir la sangre al sistema venoso del paciente, está conectado en serie al corazón y los pulmones.

La repercusión hemodinámica según la asistencia realizada es diferente. El circuito de sangre en el ECMO VV es CERRADO, es decir, se extrae el mismo volumen de sangre del sistema venoso que se incorpora, por lo tanto, el impacto sobre la precarga es mínimo. Se trata de pacientes con hipoxia y/o hipercapnia y por lo tanto, con vasoconstricción pulmonar y aumento de la postcarga del ventrículo derecho (VD), a su vez agravada por una ventilación posiblemente no protectora previo al inicio de la asistencia. Con el inicio del ECMO, al mejorar la oxigenación y reducir el carbónico, se reducirá en teoría la vasoconstricción pulmonar y por tanto la sobrecarga del VD que se verá también beneficiada de un inicio de ventilación ultra protectora. El efecto que se produce sobre el ventrículo izquierdo es mucho menor y puede mejorar por mejoría de la sobrecarga del VD y su posible efecto sobre la interdependencia ventricular con efecto sobre el ventrículo izquierdo (VI) además de la mejoría del rendimiento del VD con mejor oxigenación y mayor rendimiento global miocárdico (59).

De este modo además de una monitorización global se deberá monitorizar:

- Contractilidad: Función VD y mejoría de interdependencia del VI
- Postcarga y precarga: Sin apenas cambios

La canulación generalmente puede ser de dos formas (figura 22):

- Yugulo-Femoral: Cánula de drenaje por acceso femoral con la punta hasta 5-10 cm por debajo de la unión aurícula derecha-vena cava inferior y retorno con cánula en vena yugular interna hasta la unión de aurícula derecha-vena cava superior.

- Femoro-Femoral: Cánula de drenaje en cava inferior a través de la vena femoral y cánula de retorno en aurícula derecha a través de la vena femoral normalmente contralateral y avanzada hasta la aurícula derecha. La cánula de drenaje suele ser multiperforada con orificios laterales y en punta, mientras que la cánula de retorno solo tiene orificio en la punta.

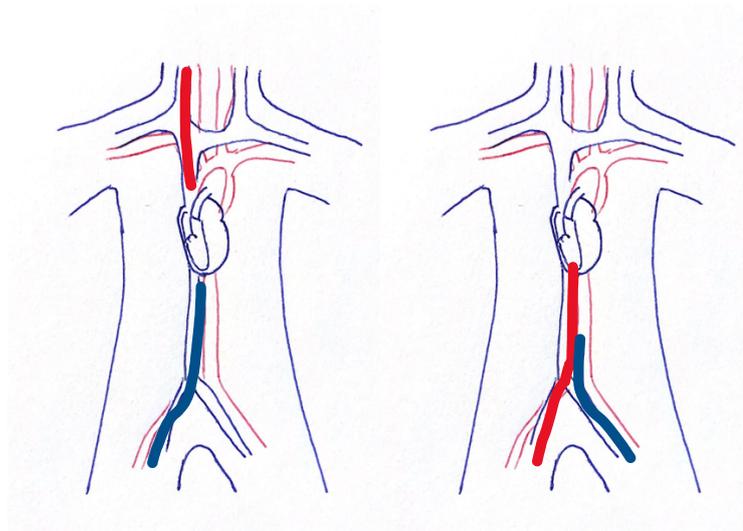


Figura 22: ECMO-VV: Canulación yugulo-femoral (izquierda) y canulación fémoro-femoral (derecha)

Indicaciones y contraindicaciones de ECMO-VV publicadas en Medicina Intensiva, 2018 (43).

Indicaciones de ECMO-VV

- SDRA: neumonía de cualquier etiología, síndromes de aspiración, proteinosis alveolar, patología obstétrica, síndromes de inhalación
- Obstrucción de la vía aérea, contusión pulmonar, fistula broncopleurales
- TP: puente, soporte intraoperatorio respiratorio, DPI (< 7 días)
- *Estatus asmático*
- Hemorragia pulmonar o hemoptisis masiva

- Hipercapnia ($\text{pH} < 7,20$) y/o $\text{PaCO}_2 > 80$ mmHg
- Imposibilidad para mantener Presión meseta < 30 cmH₂O
- Vasculitis pulmonar

Contraindicaciones de ECMO-VV

- Enfermedad pulmonar sin recuperación predecible de la función pulmonar si no está indicado un TP
- Contraindicaciones para la anticoagulación
Edad > 65 años (evidencia más limitada en este grupo de edad). Es contraindicación relativa
- FMO con SOFA > 15 puntos
- VM > 7 días (especial consideración con Presión meseta > 30 cmH₂O, imposibilidad para PEEP > 10 cmH₂O, $\text{FiO}_2 > 90\%$). Es contraindicación relativa
- Inmunosupresión grave farmacológica (neutrófilos $< 400/\text{mm}^3$)
- Coma tras parada cardíaca
- Comorbilidades: enfermedad maligna activa, enfermedad cardíaca crónica, enfermedad pulmonar no reversible y/o no trasplantable, cirrosis con ascitis, enfermedad neurológica irreversible
- Lesiones hemorrágicas o potencialmente hemorrágicas del SNC
- Canulación imposible

DPI: disfunción primaria del injerto; FMO: fracaso multiorgánico; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SNC: sistema nervioso central; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*; TP: trasplante de pulmón; VM: ventilación mecánica

Asistencia veno-arterial: ECMO-VA

Este tipo de asistencia está indicada para soporte cardíaco con o sin fallo respiratorio.

La cánula venosa se coloca habitualmente en la vena femoral hasta alcanzar la aurícula derecha y la arterial, habitualmente, en la arteria femoral común (figura 23).

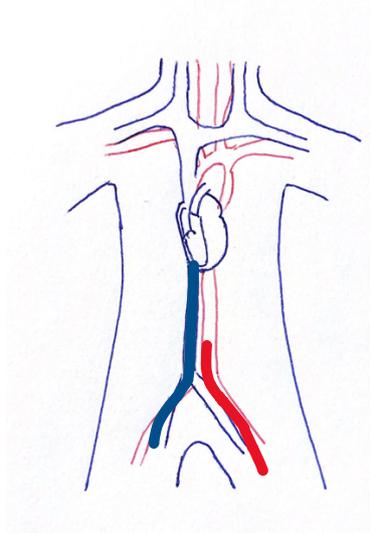


Figura 23: ECMO-VA: Canulación fémoro-femoral

A diferencia del ECMO-VV, el ECMO-VA tiene cambios más importantes sobre la fisiopatología del paciente. La función cardíaca del paciente está gravemente afectada y la sangre oxigenada se devuelve a la aorta desde aorta distal hasta aorta proximal, lo que conlleva dos aspectos importantes: Por un lado no se devuelve a cavidades derechas, lo que implica una reducción de la precarga y por otro lado y más importante, el retorno de la sangre en aorta, con flujo retrógrado, implica un aumento de la postcarga, que puede derivar en una posible sobrecarga VI con distensión, edema pulmonar y formación de trombos en VI o aparato valvular. Estos cambios e implicaciones en la fisiopatología del paciente no son estáticos y cambian según se recupera la función cardíaca del paciente en caso haberse indicado el ECMO como puente a recuperación, de modo que, al inicio de la asistencia, con disfunción cardíaca grave, apenas hay “lucha” entre los dos flujos, propio y paciente, con desplazamiento de la sangre mixta (mezcla de la sangre eyectada

por el enfermo y la entregada por el ECMO) más próxima al corazón del enfermo, pero, conforme la función cardiaca del paciente mejora, y la eyección de sangre del corazón nativo es más importante, habrá más “lucha” con el flujo contracorriente del ECMO e implica un desplazamiento de la sangre mezclada (paciente y ECMO) más distal al corazón del paciente (59,61).

En principio, si la función respiratoria está preservada, no hay consecuencias, no obstante, en caso de no haber una correcta función pulmonar, la sangre eyectada por el corazón nativo será “derivada” de la circulación pulmonar y no estará oxigenada, lo que podría conducir en hipoxia coronaria y cerebral, con parte superior del cuerpo mal oxigenado frente una mitad inferior dependiente del ECMO, bien oxigenada, lo que se conoce como Síndrome de Arlequín, con diferencias en la oxigenación en parte inferior hiperoxigenada frente a la superior mal oxigenada (60).

Indicaciones y contraindicaciones de ECMO-VA. Recomendaciones SEMICYUC (43).

Indicaciones de ECMO-VA

- *Shock* cardiogénico secundario a infarto de miocardio que no responde al tratamiento y se ha realizado revascularización mediante intervencionismo coronario.
- Pacientes en lista de espera para trasplante cardiaco que sufran deterioro hemodinámico.
- Miocarditis fulminante o aguda.

- Descompensación clínica de un cuadro de insuficiencia cardiaca aguda o crónica reagudizada que no responden al tratamiento y sobre los que se plantea una actuación resolutive de su etiología.
- Intoxicación aguda por fármacos cardiodepresores.
- Pacientes con tormenta eléctrica que no responden a tratamiento antiarrítmico y/o ablación por radiofrecuencia.
- Tromboembolismo pulmonar con disfunción grave del ventrículo derecho y *shock*.
- Disfunción miocárdica asociada a la sepsis en casos muy determinados.
- Pacientes que tras cirugía cardiaca no pueden ser desconectados de la circulación extracorpórea a pesar de una adecuada corrección quirúrgica.
- *Shock* cardiogénico poscardiotomía refractario en los que existe una posibilidad razonable de recuperación o bien de reintervención quirúrgica.
- Pacientes con fallo primario del injerto tras trasplante cardiaco.
- Como soporte circulatorio durante la realización de ciertos procedimientos en pacientes de alto riesgo (intervencionismo coronario percutáneo, colocación de endoprótesis aórtica vía percutánea).
- Parada cardiaca en casos muy concretos*.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave que precisarían de ECMO venenoso pero que presentan una disfunción uni o biventricular asociada.

* Es una indicación con muchas controversias en la actualidad. Es importante conocer el momento de parada y la realización de maniobras de resucitación por testigos. Posiblemente se benefician más pacientes con parada secundaria a ritmos desfibrilables y en paradas intrahospitalarias con disponibilidad inmediata de la técnica. Si no hay recuperación de ritmo efectivo hay que considerar la ECMO como sistema de mantenimiento de la perfusión de órganos para la posible donación de los mismos.

Contraindicaciones de ECMO-VA

Absolutas

- Enfermedad crónica terminal.
- Neoplasia no controlada.
- Daño neurológico irreversible diagnosticado.
- Insuficiencia aórtica grave.
- Disección aórtica no corregida.
- Sepsis con fracaso multiorgánico (definido como ≥ 2 órganos con al menos ≥ 2 puntos en la escala SOFA sin contar el cardiovascular).
- Corazón no recuperable y no candidato para trasplante ni para colocación de otro tipo de asistencia ventricular.

Relativas

- Edad.*
- Contraindicaciones absolutas de anticoagulación.
- Obesidad mórbida (IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$)

IMC: índice de masa corporal; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*.

* Debe individualizarse y considerar la edad biológica. En pacientes mayores de 65 años, las escalas de gravedad (APACHE II o SAPS II) son útiles para identificar los candidatos a ECMO. En los casos de puente al trasplante la edad límite será en un principio 65 años.

2.3. Conceptos de farmacocinética clínica

La farmacocinética (PK) estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio que debe ejercer su efecto biológico en cada momento, a

partir de la aplicación del fármaco sobre el organismo vivo (Flórez *et al.*) (63). Para poder ejercer su acción, se debe de alcanzar una concentración crítica en el medio a la cual es capaz de interactuar con sus receptores y poder realizar su efecto biológico. Para ello, debe penetrar en el organismo y llegar al plasma (proceso de absorción) y distribuirse por los tejidos (proceso de distribución). Tan pronto penetra en el organismo, se somete a procesos de eliminación, bien excretado por vías naturales o bien metabolizado (biotransformación). De este modo, dependiendo del equilibrio dinámico entre estos cuatro procesos (absorción, distribución, biotransformación y eliminación), su concentración alcanzada en la biofase no será constante y variará a lo largo del tiempo (figura 24).

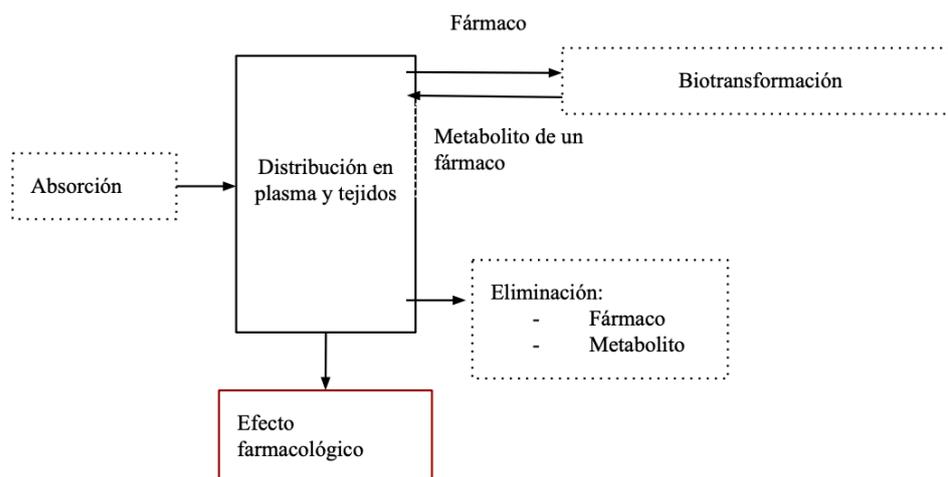


Figura 24: Procesos farmacocinéticos de un fármaco (Adaptado Farmacología Humana, Flórez *et al.*, 2013. 6ª edición)

La misma dosis de un fármaco no alcanza las mismas concentraciones sanguíneas y, por tanto, no produce efectos iguales en todos los individuos. Esto es debido a factores fisiológicos como puede ser la edad o el peso, a factores patológicos como disfunción hepática y/o renal o factores iatrogénicos como la interacción con otros fármacos o la incorporación de dispositivos de asistencia médica. Por todo ello, el estudio del curso

temporal de las concentraciones plasmáticas de los fármacos en la especie humana y la influencia que ejercen diversos factores fisiológicos, patológicos o iatrogénicos, se conoce como farmacocinética clínica.

Se puede seguir la evolución de un fármaco en el organismo a través de la curva de los niveles plasmáticos y observar cómo varía su concentración en sangre desde su administración hasta su completa eliminación en el organismo. En la representación gráfica de esta curva de evolución de los niveles, se distinguen varios parámetros clínicos importantes: Concentración máxima o C_{max} , tiempo en el que se alcanza el C_{max} o T_{max} , área bajo la curva o AUC, concentración mínima eficaz o CME, concentración mínima tóxica o CMT, periodo de latencia o PL, duración del efecto o TE, e intensidad del efecto o IE (figura 25).

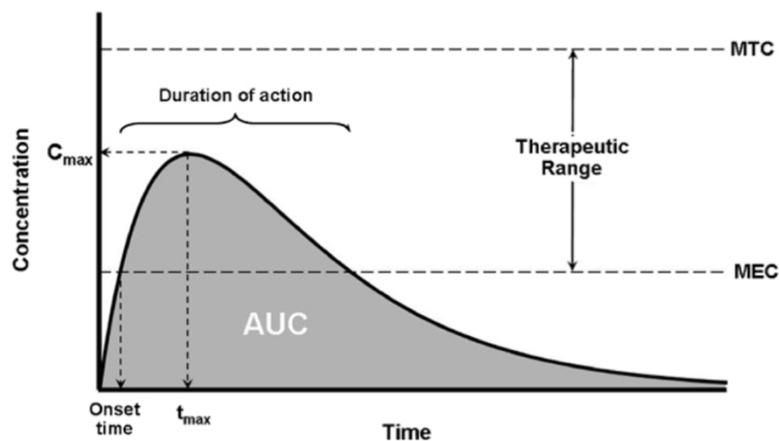


Figura 25: Información aportada por la curva de niveles plasmáticos de un fármaco tras su administración.

Las moléculas de un fármaco pueden transportarse disueltas en plasma, incorporadas a las células o fijadas a las proteínas plasmáticas. La albúmina es la proteína plasmática mayoritaria y con mayor capacidad de fijación. Su fijación no solo depende de la cantidad

de proteínas plasmáticas totales y del número de sitios de fijación disponibles por molécula de proteína, sino también de su constante de disociación y como es lógico, de la fracción libre de fármaco (cantidad de fármaco disuelto en plasma y no unido a proteínas). Se suele cuantificar en términos de porcentaje. Si la fracción unida a las proteínas supera el 80%, como en el caso de la anidulafungina que es mayor del 99%, cambios en la unión a proteínas repercutirán significativamente sobre la fracción libre y sobre su efecto. Este factor es importante dada la frecuencia de hipoalbuminemia que acontece en el paciente grave.

Dado que el agua corporal se distribuye en compartimentos diferentes que a su vez tienen un determinado nivel de proteínas, el volumen de distribución será diferente. Cuanto mayor capacidad de unión a las proteínas tenga un fármaco, menor volumen aparente de distribución tendrá.

$$V_d = \text{Cantidad total del fármaco administrado (D)} / \text{Concentración plasmática del fármaco (C)}$$

Un fármaco no se distribuye de forma uniforme por todo el organismo. Se dice que un fármaco se adapta a un modelo compartimental si se distribuye de forma rápida y uniforme por todo el organismo como un único compartimento, bicompartimental si el fármaco difunde con rapidez al compartimento central y más lentamente se alcanza el equilibrio con el compartimento periférico que sería el resto del organismo y modelo tricompartmental si además el fármaco continúa acumulándose en algunos tejidos específicos con mayor capacidad de retención de modo que su efecto por un lado tardará más tiempo en aparecer pero más tiempo también en desaparecer. La mayor parte de los fármacos se adaptan al modelo bicompartimental.

En administraciones únicas de un fármaco, como la anidulafungina, los niveles plasmáticos aumentan, alcanzan un máximo (C_{max}) en un determinado tiempo (T_{max}) y

después disminuyen. La C_{max} y el T_{max} dan forma a la curva, mientras el AUC define la cantidad del fármaco disponible. Al administrarse por vía endovenosa, no hay absorción, de modo que la cantidad absorbida es igual a la dosis administrada. Su penetración es instantánea, por lo que la C_{max} se alcanza en tiempo cero y la cantidad absorbida es la misma a la dosis administrada que puede expresarse por el AUC.

En el modelo monocompartimental hay un paralelismo entre las concentraciones plasmáticas y los efectos farmacológicos. Según el modelo bicompartimental, se puede hablar de un volumen aparente de distribución del compartimento central, del compartimento periférico y total. La concentración máxima del fármaco estará en función de la dosis y del volumen de distribución del compartimento central. (C_{max} = Existen dos constantes de distribución: la constante de paso del compartimento central al periférico (K_{12}) y la constante de retorno del compartimento periférico al central (K_{21}) (figura 26).

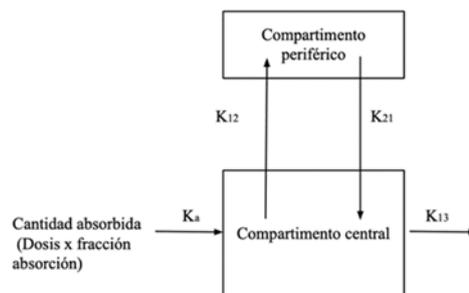


Figura 26: Modelo bicompartimental. K_{12} : Constante de distribución del compartimento central al periférico. K_{21} : Constante de distribución del compartimento periférico al central. K_{13} : Constante de eliminación en el modelo bicompartimental. (Adaptado Farmacología Humana, *Flórez et al, 1989*).

2.4. ECMO y farmacocinética clínica.

Desde que se inició en el Hospital la Fe en diciembre del 2006 a tratar pacientes con ECMO, se vio que, con dosis habituales de sedación, los pacientes permanecían

despiertos. Fue entonces cuando se planteó la duda sobre el resto de los fármacos administrados en los que no se podía evaluar ni por clínica ni por niveles si se administraban o no de modo correcto.

A pesar del auge en las últimas décadas en el uso de dispositivos de oxigenación extracorpórea y de equipos de asistencia ventricular tipo Levitronix®, apenas hay estudios de parámetros farmacocinéticos en este grupo de pacientes.

El uso de estos dispositivos no está exento de complicaciones, incluido el riesgo de infecciones. Se ha estimado que la tasa de infección asociada a estos dispositivos en adultos oscila entre 12 y 75 por 1.000 días de ECMO (158) con una tasa de mortalidad superior al 50% (160).

La colocación de estos dispositivos conlleva el desarrollo de un proceso inflamatorio asociado con liberación de citoquinas proinflamatorias y activación del complemento, simulando un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica descrito por Millar *et al.* como *SIRS-like* (62) e introduce una nueva variable a considerar en la dosificación de antimicrobianos.

El secuestro o adsorción de los fármacos al circuito, la reducción en el aclaramiento y el aumento de volumen de distribución que se genera en estos pacientes, contribuye a una farmacocinética alterada que será diferente dependiendo de las características fisicoquímicas de cada fármaco, de las interacciones que generen en contacto con el circuito y del material de cada uno de sus componentes.

A continuación, se analizan las posibles causas que pueden afectar a la farmacocinética durante la asistencia con ECMO.

2.5 Posibles causas que interfieren en la farmacocinética de pacientes asistidos con ECMO

Secuestro de fármacos en el circuito

La unión de los fármacos a los diferentes componentes del circuito y su “secuestro” depende múltiples factores, dependientes de las características del fármaco, del material del circuito empleado, el líquido de purgado y el tiempo de uso del sistema de asistencia. Su estudio se puede realizar no solo *in vivo* sino también *ex vivo* y valorar diferentes componentes del circuito por separado (66).

Dependiendo del tamaño molecular del fármaco, grado de ionización, lipofilia y capacidad de unión a las proteínas habrá una mayor o menor fijación del fármaco a cada uno de los componentes del circuito. Es un fenómeno inespecífico, e influyen las interacciones electrostáticas e hidrofóbicas del fármaco con el circuito, las características fisicoquímicas, afinidad y tamaño del fármaco a la superficie de contacto. Condiciona tanto la elección como la dosificación de un determinado fármaco e incluso puede desaconsejar el uso de alguno de ellos.

Existe una considerable variabilidad en el secuestro de diferentes fármacos en función de la capacidad de unión a las proteínas y características lipofílicas, siendo mayor para aquellos fármacos más lipofílicos y aquellos con una capacidad de unión a las proteínas superior al 80% (67,68). Estas dos circunstancias no influyen de modo aislado, e incluso podrían tener un efecto sumatorio de modo que habrá un mayor secuestro para aquellos fármacos más lipofílicos que además tengan una alta capacidad de unión a proteínas (69,70) con secuestro incluso de los mismos por fijación directa a las paredes del circuito. Esta capacidad de secuestro de los fármacos no solo depende del fármaco, sino también de la composición de cada uno de los elementos del circuito (71), del material que los recubre (72,73) y de la temperatura del paciente (74,75). No todos los estudios están

realizados con circuitos de un mismo material ni con un mismo tipo de bomba. Actualmente las bombas que se utilizan son centrífugas, muchas de ellas funcionan por levitación y el material que se emplea para su fabricación es el PMP para la membrana de oxigenación y el PVC para tubuladuras y cánulas (76). Sin embargo, hace años las bombas eran de rodillos y predominaba la silicona en su fabricación, con una mayor capacidad de absorción sobre los materiales que se emplean actualmente, de modo que no se puede extrapolar estudios.

A pesar de la gran superficie del oxigenador de membrana, no todos los estudios conducen a pensar que el mayor depósito de un fármaco se produzca en el oxigenador de membrana, e incluso se considera que el mayor depósito se podría realizar en las tubuladuras de PVC, con una diferencia adicional de solo el 6% de pérdida de fármacos como el fentanilo en un circuito completo, sobre una pérdida global del 80% en circuitos no provistos de oxigenador de membrana (77).

Es probable que además haya una mayor pérdida de fármacos en función de los días de uso. Dagan *et al.* documentaron una pérdida significativa de morfina, gentamicina, vancomicina, fenobarbital y fenitoína en circuitos de cinco días de uso en comparación con circuitos nuevos (70) y unos años más tarde, Metta *et al.*, documentaron una mayor pérdida de fentanilo, voriconazol y heparina con tan solo circuitos de 24 horas de utilización (78), e incluso, de forma impredecible, se ha descrito que podría haber una liberación del fármaco fijado al plástico del circuito y paso de nuevo a la sangre tras el cese de su administración (74), con una pérdida diferente también en circuitos con distintos líquidos de purgado en función de su mayor o menor unión a proteínas (75,80) (figura 27).

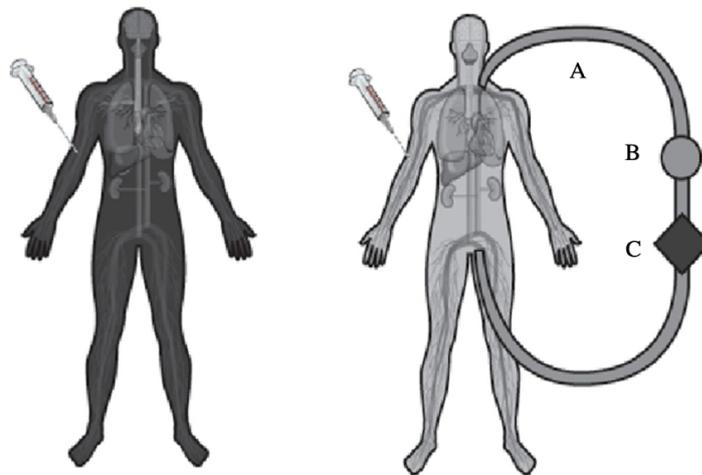


Figura 27: Secuestro de fármacos por el ECMO. El aumento en el volumen de distribución conlleva una concentración subóptima del fármaco en el paciente. A. tubo de PVC; B. Bomba y C. Oxigenador de membrana (K. Shekar et al. *Journal of Critical Care*, 2012)

Alteración en el volumen de distribución

El volumen de distribución de un determinado fármaco es el valor teórico de volumen de líquido total en el que un fármaco debe diluirse para obtener una concentración igual a la observada en el plasma.

El ECMO puede aumentar el volumen de distribución de los fármacos administrados por varios mecanismos: Secuestro o adsorción de fármacos, hemodilución y cambios fisiológicos en relación con el uso del ECMO y en relación con el paciente crítico (75,81).

La mayor parte de los estudios publicados hasta el momento, se han realizado en recién nacidos, por lo que tampoco se pueden inferir los resultados a los adultos. En ellos la proporción de grasa corporal es menor y la de agua mayor. Esto altera en sentido inverso el volumen de distribución en relación con las características de cada fármaco administrado, de modo que un aumento del agua corporal conlleva un aumento del volumen de distribución de fármacos hidrofílicos y la reducción de grasa corporal

conlleva una reducción en el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos. En este grupo de fármacos podríamos incluir fármacos hidrofílicos como los betalactámicos y aminoglucósidos y fármacos lipofílicos como los macrólidos (82,83). Por otro lado, también influye la capacidad de unión a proteínas, de modo que, si esta capacidad de fijación a proteínas es mayor, habrá un aumento del fármaco libre y por lo tanto, del volumen de distribución (84). Esta podría ser la causa de la alteración en el volumen de distribución de fármacos de uso común como la ceftriaxona y en menor grado de uso, de la teicoplanina (85).

Se podría resumir que además del secuestro del fármaco por el circuito, como se ha comentado, que puede aumentar el Vd, también lo aumenta la hemodilución, en relación con el aumento del volumen circulante, administración del volumen con el purgado del sistema, transfusiones frecuentes, volumen administrado concomitante con toda la medicación del paciente y administración de fluido puntual para garantizar flujo de ECMO en su manejo diario (86).

En último lugar, los cambios en relación con el estado crítico de los pacientes y los producidos por el uso del ECMO: Los pacientes tratados con ECMO son pacientes graves con alteraciones en muchas ocasiones del equilibrio ácido-base, con SIRS y fracaso renal agudo. Estas alteraciones comunes al paciente grave que conlleva a una alteración en la capacidad de unión a las proteínas en función del pH del paciente, o a un aumento en el volumen de distribución en relación con el SIRS de alguno de ellos o al fracaso renal, deben sumarse a las propias del uso del ECMO, en relación con la respuesta inflamatoria que puede generar o, en caso del ECMO-VA, la activación del eje renina-angiotensina con aumento del volumen de distribución, favorecido por la circulación no pulsátil (87).

Aclaramiento de los fármacos

La disfunción renal es frecuente en estos enfermos, y se estima en un 30% de modo global según datos recogidos de la ELSO con mayor frecuencia en pacientes asistidos con ECMO-VA sobre ECMO-VV (47% vs 32%) (81). La posible asociación de otros circuitos extracorpóreos como la diálisis, añade mayor complejidad y contribuye a una reducción en el aclaramiento de fármacos de uso común con predisposición a una mayor toxicidad en especial a aquellos fármacos con escaso margen terapéutico. Los pocos estudios realizados dan un enfoque más teórico que clínico con gran variabilidad en los resultados (82,83) con diferencias incluso del tipo de asistencia VV o VA por la pérdida de la actividad pulsátil en el flujo renal (87).

La alteración en flujos regionales del hígado y reducción de flujo pulmonar (84) también ha sido descrito como causa de un metabolismo deficiente y alteración en el aclaramiento de muchos fármacos sedantes y analgésicos (88).

En la figura 28 se describen todos los factores implicados en el impacto del ECMO y la posibilidad de realización de estudios *ex vivo* o *in vivo* para ampliar su conocimiento.

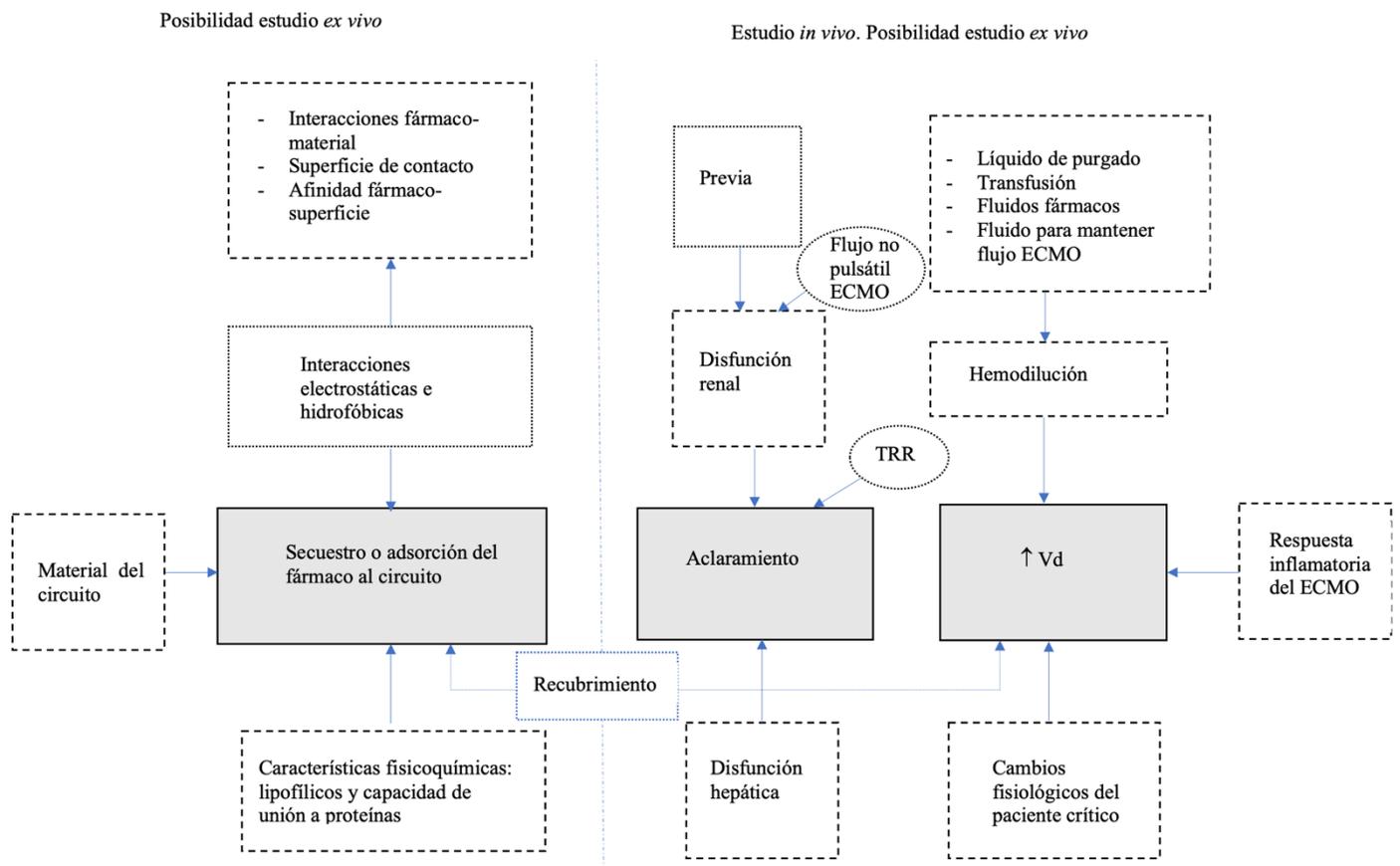


Figura 28: Esquema de posibles causas de impacto del ECMO en la farmacocinética y posibilidad de estudio *ex vivo* (izquierda) o *in vivo* (derecha).

2.6. Impacto del ECMO en la farmacocinética por grupos de fármacos: Estudios realizados

La falta de comprensión del impacto del ECMO sobre los fármacos puede aumentar la probabilidad del fracaso terapéutico o de toxicidad de los fármacos administrados. Su conocimiento es crucial para la seguridad de los pacientes. Una administración correcta, no solo mejora la probabilidad de curación de los pacientes, sino también, en el caso de los antibióticos, reducirá la aparición de microorganismos multirresistentes.

En la actualidad, la proporción de artículos de PK en ECMO en adultos, es muy reducida en relación con los artículos publicados en general de ECMO. A continuación, se recoge la información existente por categorías y grupos de fármacos.

2.6.1. Impacto del ECMO en sedación y analgesia

El efecto del ECMO en la farmacocinética de los sedantes es complejo. Además de lo observado en nuestra experiencia profesional, donde comprobamos, al inicio de tratar pacientes con ECMO, que se precisaba de mayores dosis de fármacos para alcanzar unos niveles de sedación y analgesia adecuados, estudios publicados en adultos informan de esta misma inquietud y necesidad de ser estudiado.

En una comparación retrospectiva de dos grupos de pacientes con distrés con o sin ECMO, publicada por Nigoghossian *et al.* (89) se vio que los pacientes jóvenes tratados con ECMO precisaron mayores dosis sobre los no tratados con ECMO. Otro estudio observacional caracterizó los requerimientos de sedación y analgesia en los pacientes tratados con ECMO, y, tras realizar un análisis de regresión, comprobó que había una mayor administración de midazolam y morfina sobre los que no eran asistidos con ECMO (90). A mayor escala, se realizó una amplia encuesta de centros experimentados en el manejo del ECMO y, más de la mitad de los encuestados, un 58%, respondió que los requerimientos de sedación en pacientes con ECMO eran más altos o mucho más altos, que lo pacientes no asistidos con ECMO (91).

Sin las limitaciones de estos estudios, donde, además de ser retrospectivos o resultados de una encuesta, no titulan niveles de fármacos, hay otros trabajos que sí muestran una

titulación de estos. En un paciente con distrés descrito por Shekar *et al.* se midieron niveles de morfina, midazolam y propofol antes y después del inicio de la asistencia, y se comprobó cómo a pesar de aumentar las dosis de estos fármacos, hubo una disminución en su concentración plasmática y en la de sus metabolitos activos (92). Este mismo autor, en 2012, recogió muestras durante 24 horas de 4 circuitos *ex vivo* donde se añadió fentanilo, morfina y midazolam, además de vancomicina y meropenem: Hasta un 70% de fentanilo y un 50% de midazolam se perdieron en la primera hora de inicio de ECMO, con niveles de fentanilo indetectables a las 24 horas tras iniciar la asistencia. Por contra, la morfina, menos lipofílica que el fentanilo, se mantuvo más estable (88).

Se plantea incluso la posibilidad que, a pesar de ser los mismos circuitos los empleados en ECMO-VV y en el ECMO-VA, los pacientes tratados con ECMO-VV necesiten más opiáceos en su tratamiento, aunque podría ser debido a otras circunstancias ajenas al tipo de asistencia empleada (89,90).

Aunque según un estudio observacional retrospectivo descrito por Dallefeld *et al.* no hubo necesidad de administrar mayor dosis de dexmedetomidina en los pacientes tratados con ECMO (91), otros estudios realizados *in vitro*, sí muestran una pérdida del fármaco. Esta pérdida podría estar en relación con el material de fabricación y, sobre todo, con las tubuladuras más que con el oxigenador de membrana, hecho no apoyado por otro estudio *in vitro* que considera que es oxigenador de membrana la zona de circuito la que provoca una mayor pérdida del fármaco. Dados los estudios publicados, se sugiere que la selección del material de fabricación del circuito es vital para la fijación de los fármacos. En cualquier caso, apenas hay literatura publicada al respecto ni estudios de niveles del fármaco en pacientes (92).

Los datos publicados sobre el propofol son contradictorios. Lemaitre *et al.* han descrito una pérdida del fármaco de hasta un 70% a los treinta minutos de cebado (93). Esta pérdida podría ser explicada por su naturaleza lipofílica, no obstante, otros estudios posteriores no confirman estos resultados y no describen un aumento de las dosis medias de propofol en relación con el tiempo de uso del dispositivo (94).

No solo hay datos contrarios en cuanto a su farmacocinética, sino también en la repercusión sobre la longevidad de la membrana extracorpórea por depósito del fármaco en el circuito. Estudios realizados por Bakdach *et al.* no han mostrado fallos en el oxigenador en relación con grupos control no tratados con propofol (95) e incluso se ha visto que los circuitos de los pacientes tratados con propofol, tienen una vida útil más larga sin más necesidad de cambio de los circuitos de los habituales (96).

2.6.2. Impacto del ECMO en los antibióticos

Para alcanzar el objetivo deseado de un determinado antibiótico, es necesario administrar una dosis adecuada. Se ha demostrado de modo fehaciente que un tratamiento antibiótico inapropiado durante las primeras fases del proceso infeccioso incrementa de forma notable el riesgo de muerte (12). Los pacientes críticos presentan grandes cambios fisiopatológicos que afectan al efecto alcanzado en gran número de fármacos. Es conocido que estos pacientes presentan cambios en el volumen de distribución y aclaramiento de antibióticos, afectando a la concentración alcanzada tanto en sangre como en el lugar de acción. Las consecuencias de alcanzar concentraciones subóptimas son graves. A diferencia de la sedación y analgesia donde pueden ser útiles escalas clínicas, con el uso de antimicrobianos, el único modo de saber si la dosis administrada

es la correcta, es midiendo sus niveles y ajustar su dosis en función de las características clínicas de cada paciente y posibles sistemas de soporte extracorpóreo asociados. A pesar de haber un número creciente de estudios en los últimos años, todavía la información que disponemos es escasa y su conocimiento en la actualidad es limitado. Es esencial comprender los cambios que puede haber en su PK para ajustar la dosis y alcanzar un resultado óptimo. Las diferentes características farmacológicas alteran de modo diferente su PK con el uso del ECMO, de modo que dependiendo de sus características hidrofílicas y/o lipofílicas, se altera en mayor o menor medida el volumen de distribución, su aclaramiento y penetración intracelular, condicionando la PK de los diferentes antibióticos, con dudas si estas diferentes características tienen o no un efecto sumatorio (84).

La capacidad de unión a las proteínas juega un papel importante. De hecho, para unas características lipofílicas similares, la capacidad de unión a las proteínas determinará la pérdida del antibiótico en el circuito, de modo que antibióticos como la ceftriaxona (95% unión a proteínas), vancomicina (55% unión a proteínas) y caspofungina (97% unión a proteínas) tienen una mayor propensión al secuestro por el circuito sobre otro grupo de fármacos (97).

Se repasa el impacto del ECMO en la PK de diferentes grupos de fármacos:

Betalactámicos:

Su uso es habitual en el tratamiento de pacientes con infección por bacterias Gram negativas. Tienen una características químicas que le predisponen a un comportamiento diferente en los pacientes tratados con ECMO: Son relativamente hidrofílicos y tienen una unión variable a las proteínas, de bajo a moderada. Además, muestran un volumen de distribución bajo y se eliminan principalmente por eliminación renal.

Mané *et al.* en un estudio reciente realizado en cerdos, vieron una reducción del 37% del tazobactam sin cambios significativos en la concentración de ceftolozane, no sugiriendo cambios en la dosificación habitual (98).

Booke *et al.* mostró recientemente que, a pesar de administrar una misma dosis de cefazolina en pacientes asistidos con ECMO, la concentración sérica alcanzada fue muy variada con un mayor aclaramiento del fármaco si la función renal estaba preservada sobre aquellos pacientes que precisaron de medidas de depuración renal (99). Kang *et al.* recomiendan una mayor dosis de otro β -lactámico de uso no tan común, la ceftiroma, al comprobar un aumento de su aclaramiento y del volumen de distribución (100). Por contra, un estudio realizado en doce pacientes tratados con cefotaxima no mostró cambios en relación con el uso del ECMO (101), por lo que, a falta de más estudios, se podría concluir que las cefalosporinas tienen un comportamiento dispar.

El uso de carbapenémicos (meropenem, imipenem) es habitual en los pacientes graves ingresados en la UCI. Sus concentraciones plasmáticas muestran una alta variabilidad durante la terapia con ECMO. Su perfil farmacocinético es muy variable en el paciente crítico y es tiempo dependiente. La evidencia científica no es concluyente sobre si se debe ajustar la dosis en los pacientes con ECMO. Mientras algunos estudios sugieren un aumento de sus dosis (102,103), otros estudios realizados por Andresen *et al.*(104) y Gijssen *et al.* (103) no lo sugieren y en cambio, sí que se sugiere aumento de dosis de imipenem tras detectar niveles más bajos en pacientes asistidos con ECMO que en los no asistidos (105).

Donatello *et al.* estudiaron la PK de la piperacilina/tazobactam en pacientes asistidos con ECMO (106) y concluyeron que, aunque la PK es similar a la de los pacientes no tratados con ECMO, administrada a dosis habituales, en solo un 40% se alcanza el nivel objetivo

frente *P. aeruginosa*, con reducción también en su concentración sérica en 30 pacientes asistidos con ECMO frente los no asistidos (107).

Vancomicina:

La mayor parte de los estudios se han realizado en neonatos y niños. Su concentración efectiva se considera que podría estar influenciada por un menor aclaramiento y un mayor volumen de distribución, hecho no demostrado en todos los estudios realizados en adultos tratados con ECMO, donde no se ha podido demostrar que se afecte la PK de forma significativa y posiblemente sea adecuada una dosis estándar (108). La dosis recomendada por Park *et al.* (109) es de una dosis de carga de 30 mg/kg con monitorización posterior entre 2 y 8-12 horas para dirigir un tratamiento posterior.

Aminoglucósidos:

También hay datos limitados con resultados contradictorios del impacto del ECMO en los aminoglucósidos. La serie más larga publicada por Gélise *et al.* sobre 46 pacientes asistidos con ECMO (110) concluyó que el ECMO no afectaba la PK de la amikacina. Estudios posteriores, sí que han demostrado su variación en pacientes tratados con ECMO: Uno de ellos publicado por Touchard *et al.* realizado en 106 pacientes, sugirió un aumento de dosis inicial en aquellos pacientes con un IMC bajo o con balance hídrico positivo con el objetivo de alcanzar dosis idóneas (111). Otro estudio observacional realizado en el Hospital la Fe (112), donde se incluyeron un total de 12 pacientes, 9 con circuito ECMO y tres con Levitronix® Centrimag que se comparó con un grupo control, se vio cómo los pacientes con ECMO tenían un volumen de distribución mayor y un menor aclaramiento de la amikacina, a considerar en la administración de la dosis inicial.

No hay estudios en adultos con gentamicina, salvo un paciente aislado donde se alcanzó la concentración deseada tras administrar dosis habitual (82).

Otros antibióticos:

Linezolid:

El tratamiento con ECMO se ha asociado a una concentración sérica insuficiente de linezolid del 33% frente 15% de los pacientes sin ECMO. Se sugiere un aumento de dosis solo si la CMI deseada es mayor de 1 mg/L, y para el resto, dosis habitual de 600 mg dos veces al día (107,113).

Tigeciclina:

Los datos sobre la PK de tigeciclina y ECMO son muy limitados. Solo se dispone del caso de un paciente adulto, en el que la concentración plasmática del fármaco fue similar a la de cualquier paciente crítico. A pesar de la falta de información, se sugiere mantener la misma dosis que en pacientes no tratados con ECMO (114).

Oseltamivir:

Es el antivírico más estudiado. Su estudio comenzó con su uso durante la pandemia por gripe A H1N1. En un estudio realizado por Mulla *et al.* realizado en 14 pacientes adultos, se vio como la concentración alcanzada del oseltamivir era similar a la alcanzada en los pacientes no portadores de ECMO y muy por encima de la dosis requerida para un tratamiento eficaz, guardando más relación su cambio en la PK para aquellos pacientes con HDFVVC por fracaso renal (115) con aumento en el volumen de distribución en los asistidos con HDFVVC y ECMO de forma simultánea (116).

Antifúngicos:

Las infecciones por *Candida* causan una alta morbilidad y mortalidad. Además del tratamiento antifúngico, se aconseja la retirada de dispositivos por su posibilidad de adherencia. Las cánulas del ECMO en ocasiones son imposibles de retirar. La dificultad de accesos vasculares de grueso calibre ya en uso, limitan esta posibilidad, siendo solo factible la retirada de otros dispositivos como vías de perfusión o catéteres arteriales. Por ello es fundamental una correcta dosificación del tratamiento antifúngico en un intento de erradicar la infección.

No hay suficientes estudios del fluconazol para aconsejar una pauta de administración en adultos. Un estudio realizado *ex vivo* por Watt *et al.* no reveló ni extracción ni secuestro del fármaco por el circuito, por lo que en principio se sugirió que se podría administrar el fluconazol a las dosis habituales (117).

Tampoco hay suficientes estudios sobre la PK de voriconazol y caspofungina en pacientes con ECMO. El voriconazol solo se ha estudiado en casos aislados y los resultados son discordantes y posiblemente guardan más relación con una reducción del aclaramiento más que por el uso del dispositivo ECMO, no obstante, tras no detectarse un aumento de sus niveles con dosis mayores, se sugiere que podría haber secuestro del fármaco por el circuito y saturación de los sitios de unión, por lo que se aconseja su monitorización (118-119).

Los pocos estudios realizados con caspofungina en pacientes tratados con ECMO no permiten dar recomendaciones para una correcta administración. Su capacidad de unión a las proteínas sugiere que podría ser secuestrada por el circuito, pero tampoco se han visto cambios durante la terapia con ECMO al mantener niveles estables durante la asistencia, de modo que se podría aconsejar no modificar la dosis habitual (120).

Dentro del grupo de las equinocandinas, la micafungina se considera una opción terapéutica válida por su capacidad de actuar en el *biofilm*. Su capacidad alta de unión a proteínas plantea también dudas sobre su alteración en pacientes tratados con ECMO, aunque en una serie publicada de 12 pacientes adultos, su farmacocinética no se alteró con el uso del ECMO (121).

Revisada la bibliografía, sólo se describe por Aguilar *et al.* el caso de un único paciente tratado con anidulafungina y ECMO, donde no se sugiere un aumento de dosis (122).

2.7. Enfermedades infecciosas nosocomiales en la UCI

La infección nosocomial (IN) es aquella que aparece durante el ingreso hospitalario, que se manifiesta transcurridas 72 horas o más del ingreso del paciente en el hospital, y que en el momento del ingreso del paciente no estaba presente ni tampoco se encontraba en el periodo de incubación. Son las principales amenazas para los pacientes hospitalizados. Conllevan un elevado coste sanitario y se acompañan de cifras elevadas de morbilidad y mortalidad (123,124).

Su prevalencia es elevada e incluso se pueden considerar una consecuencia inevitable de las UCIs derivada de la necesidad de dispositivos invasivos necesarios para el manejo de pacientes críticos.

El ENVIN-HELICS nos aporta una información específica y detallada de las infecciones a nivel nacional y evolución anual, con una tasa de incidencia actual por ejemplo de neumonía asociada a ventilación mecánica de 7,51% en el 2020 desde una inicial de 20,1% en 1997 al inicio del programa (4). Por otro lado, el registro EPINE, otro instrumento de vigilancia de las IN, donde participan de modo voluntario más de 250 hospitales del territorio nacional y nos permite conocer la evolución de la IN con el paso

de los años, según su último registro publicado del 2019 (125), se muestra una prevalencia de la IN de 7,03% (IC 95% 6,82-7,23) sobre una prevalencia de infecciones comunitarias de 17,77% (IC 17,46-18,07), con una proporción mayor en los hospitales de más de 500 camas del 46,06% frente a hospitales de 200 camas o menos que fue de 18,13% de tipo terciario sobre primario (57,04% vs. 8,15%) y de hospitales públicos frente a privados (81,27% vs. 4,90%). Conlleva estancias prolongadas de más de 15 días en un 18,05% de los casos. Todos estos programas nos informan que las IN son cada vez más prevalentes asociadas a gérmenes cada vez más resistentes y asociadas a peores resultados.

A mayor escala, en 1992, con el soporte de la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM), se realizó el primer estudio de prevalencia de la infección en Cuidados Intensivos (EPIC) para conocer no solo la prevalencia, sino también el origen, foco de infección, factores de riesgo, microorganismos causales y tratamiento antibiótico empleado. Desde entonces, se han realizado otros dos registros y nos ofrecen una descripción general de los cambios de las infecciones en las UCIs en los últimos 25 años. El EPIC realizado en 2009, EPIC II, incluyó 14.414 pacientes provenientes de 1.265 UCIs de 75 países europeos de los cuales un 51% presentaba algún tipo de infección, con mayor prevalencia de infección pulmonar sobre el resto (63,5%), demostrando que las infecciones suponen un problema común en los pacientes de la UCI con una fuerte relación entre la presencia de infección, estancia prolongada y mortalidad (3,126). El último EPIC realizado, en 2017, EPIC III, mostró una distribución similar al previo con la aparición de cada vez gérmenes más resistentes con un porcentaje de infección por hongos del 16,4% (127).

Las infecciones por hongos son cada vez más comunes y con mayor patrón de resistencia frente antimicrobianos, como las infecciones por *C. auris*, consecuencia de haber un mayor porcentaje de pacientes inmunodeprimidos con implante y uso de accesos venosos centrales (128-131). Asocian también cifras altas de mortalidad y coste sanitario, con una prevalencia de 6,9 por 1000 pacientes recogidos en EPIC II con una tasa bruta de mortalidad de 42,6% (131,132).

2.8. Infección fúngica invasora. Candidemia nosocomial.

El paciente crítico sin una grave inmunosupresión es una población en la que la infección fúngica se ha identificado como una patología en alza. El aislamiento de *Candida spp.* y con menor frecuencia de *Aspergillus spp.* en los pacientes ingresados en la UCI es frecuente. De entre las formas infecciosas más frecuentes en la población general y en concreto en el paciente crítico, la infección por *Candida albicans* alcanza un 5.1% dentro de las infecciones nosocomiales en las UCIs (123,133).

El tratamiento crónico con corticoides, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la cirrosis hepática son factores de riesgo repetidamente identificados en las series publicadas.

La gravedad de los pacientes críticos, la presencia de catéteres venosos, la nutrición parenteral, los antibióticos de amplio espectro, la transfusión, la pancreatitis aguda, la cirugía abdominal o las fistulas intestinales, favorecen que pacientes colonizados posteriormente, tengan infección (134). Supone un gran peso de las IN y asocian una alta tasa de mortalidad y uso de recursos en el manejo del paciente crítico.

Su diagnóstico a menudo es difícil. La inespecificidad de los síntomas y signos en el paciente crítico y la relativa baja capacidad diagnóstica de las pruebas complementarias, contribuyen a que su diagnóstico sea un reto para el especialista en medicina intensiva. Con objeto de poder identificar a los pacientes críticos no neutropénicos con sospecha de candidemia que se podrían beneficiar de tratamiento antifúngico, se creó un sistema de puntuación llamado *Candida score* (anexo VIII), basado en el valor predictivo de diferentes factores de riesgo previamente demostrados que son el uso de nutrición parenteral, antecedentes de cirugía previa, colonización multifocal por *Candida* y sepsis grave. Según sus autores (135), una puntuación superior a 2,5 puede seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de tratamiento antifúngico temprano con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 74%. En aquellos pacientes con aislamiento de *Candida* en un hemocultivo y aquellos con colonización multifocal y una puntuación de *Candida score* > 3 puntos se debe iniciar el tratamiento de forma precoz.

El microorganismo más frecuentemente implicado en las infecciones por hongos en pacientes críticos es *Candida* spp. siendo *C. albicans* la especie que causa el mayor número de episodios (136,137). Las infecciones por *Candida* spp. pueden originar un gran número de cuadros clínicos que pueden dividirse en 2 clases fundamentales: las infecciones superficiales (piel y mucosas) e invasiva, que son las que afectan a órganos o se encuentran en la sangre (136). La colonización por *Candida* spp. se documenta en casi un 60% de los pacientes críticos no neutropénicos con más de una semana de estancia en la UCI, pero solo el 5% desarrollará candidiasis invasiva (134,138).

La infección por *Candida* spp. asocia una alta mortalidad (25-60%), estancias prolongadas y elevados costes (139,140).

Existen diversas opciones eficaces para el tratamiento de la candidemia, que incluyen el fluconazol, formulaciones lipídicas de anfotericina B, voriconazol o equinocandinas.

El fluconazol se reserva para aquellos pacientes sin criterios de gravedad que no han sido tratados con azoles. Las equinocandinas (anidulafungina, caspofungina o micafungina) son opciones de tratamiento para pacientes inestables o con antecedentes de exposición a fluconazol. Se consideran como primera opción en el tratamiento de la candidemia o candidiasis invasiva grave, o si el enfermo ha recibido previamente fluconazol. El tratamiento con anfotericina B liposomal podría ser una buena opción terapéutica, pero la tasa de efectos adversos, la relegan a un papel secundario. La anidulafungina supone una potencial alternativa de extremado interés para el tratamiento de estos pacientes (136,138).

Las equinocandinas se utilizan como tratamiento primario para pacientes con candidiasis invasiva o candidemia. La anidulafungina es una de las tres equinocandinas disponibles actualmente en el mercado. Son antifúngicos activos frente al *biofilm*, lo que les convierte en especialmente útiles en infecciones asociadas a catéter. Dentro de las posibilidades de tratamiento antifúngico, el fluconazol y nuevos triazoles (posaconazol y voriconazol) carecen de actividad sobre el biofilm de *Candida albicans* (140,141). Las formulaciones lipídicas de la anfotericina B han mostrado mayor actividad contra el *biofilm* (142), pero con dudas sobre la dosis necesaria y su posible toxicidad a las dosis necesarias administradas (137). La inhibición de la síntesis del β -1,3-D-glucano de la pared de los hongos que es una molécula esencial para la adhesión en la pared de las superficies, hacen de las equinocandinas una gran opción terapéutica (143,144).

Los *biofilms* o biopelículas son comunidades celulares, de una o varias especies de microorganismos, embebidas en una matriz polisacárida altamente hidratada, adherida sobre superficies biológicas o inertes y comunicadas con el exterior mediante canales de agua (145) que permiten la entrada de oxígeno y nutrientes y favorecen la eliminación de productos de desecho. Hay muchos microorganismos implicados capaces de desarrollar biopelículas y entre ellos, las especies de *Candida*, sobre todo *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* son las más frecuentes capaces de generar estas biopelículas, lo que supone en muchas ocasiones un foco de diseminación de la infección (145,146). El desarrollo de la biopelícula fúngica proporciona un santuario seguro al actuar como reservorio y los gérmenes que la forman, ofrecen una resistencia al tratamiento farmacológico de hasta 1000 veces mayor que en caso de no formar parte de ninguna biopelícula (147).

A pesar de tratarse de cánulas por donde circula la sangre con un flujo elevado, este mecanismo de colonización microbiana también es posible en las cánulas de ECMO, pues los gérmenes se adhieren a la superficie de los dispositivos, proliferan y forman biopelículas que posteriormente liberan más gérmenes a la circulación y provocan un rápido deterioro en el paciente, con desarrollo de un cuadro séptico. En un estudio reciente, Yeo H *et al.* confirmó la presencia de biopelículas en las superficies de las cánulas de ECMO de pacientes con insuficiencia cardiorrespiratoria aguda, con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Candida parapsilosis* y *tropicalis* (147). Recientemente se publicó el caso número 8 del presente estudio, con candidemia y detección de *biofilm* por *Candida auris* en las cánulas centrales del ECMO (148). El reemplazo de las cánulas del ECMO no es siempre una posibilidad viable, de modo que es fundamental la

administración de un tratamiento antifúngico adecuado con capacidad de acción en el posible *biofilm* formado.

Diversos estudios muestran una excelente actividad *in vitro* de la anidulafungina sobre la *Candida spp.*, con valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) menores a que los obtenidos con caspofungina y micafungina (149) con una mayor actividad de la anidulafungina sobre las biopelículas de *C. albicans* de 24 horas de maduración con una disminución notable de la actividad metabólica entre 32-43% para biopelículas de 48 horas de maduración, pero sin actividad frente las biopelículas por *Candida tropicalis* (149,150).

Se ha sugerido que el perfil farmacocinético de anidulafungina en pacientes críticamente enfermos podría ser diferente al de voluntarios sanos. Aunque no se requieren adaptaciones de dosis para pacientes en diversas situaciones clínicas, como insuficiencia renal o hepática y terapia de reemplazo renal (151,152), no se dispone prácticamente en la actualidad de información en pacientes asistidos con ECMO.

La presente investigación se centra en la farmacocinética de la anidulafungina y elabora los conocimientos existentes y nuevos sobre el comportamiento de este fármaco.

2.9. Infecciones en pacientes con ECMO

Hasta octubre del 2021, según el informe de la ELSO, se han realizado 18.260 tratamientos en todo el mundo (153). Este aumento notable de implantes en los últimos años no está exento de complicaciones, siendo las más frecuentes las hemorragias, las trombosis y las infecciones asociadas habitualmente al soporte mecánico circulatorio. La aparición de complicaciones infecciosas está asociada a unos peores resultados en pacientes asistidos con ECMO (154).

Basándose en la definición de infección nosocomial de la CDC (*Centers for Disease Control*), y considerando infección asociada al ECMO a aquella infección confirmada que sucede tras 48 horas desde el inicio de la asistencia y tras 24 horas de su retirada, se ha visto una incidencia de infección nosocomial en población adulta sometida a ECMO de 43,3 casos por 1.000 días de uso del dispositivo (155).

La tasa de infecciones oscila entre 15 y 45 infecciones por 1000 días de uso de dispositivos extracorpóreos y son fundamentalmente la bacteriemia relacionada con catéter y la neumonía asociada con la ventilación mecánica sus principales causas (154-159), con desarrollo de sepsis y necesidad de uso de antibióticos de amplio espectro en un amplio número de pacientes (160).

Los pacientes con ECMO son especialmente susceptibles de padecer infecciones nosocomiales. A los factores habituales que pueden influir y favorecer las infecciones en el paciente crítico condicionadas por su patología de base con escalas de SOFA elevadas superiores a diez, o uso de otros dispositivos como el uso de catéteres centrales o intubación orotraqueal asociada (161) , se han descrito otros factores que favorecen la infección en estos pacientes. Entre ellas, la población adulta frente los neonatos o población pediátrica (160) y los días de uso del dispositivo de ECMO, parecen ser las más relevantes, con tasas de infección de hasta un 20% en adultos frente un 6% en neonatos o población pediátrica y una tasa de infección que puede variar desde más de 64% de casos por 1000 días de ECMO para tiempo de uso del dispositivo entre 21 y 30 días, frente un 9% para duraciones inferiores a los diez días, con una mayor incidencia para asistencia con ECMO-VA frente al ECMO-VV según algunos estudios (162).

No obstante, la trascendencia de esta entidad va más allá de su alta incidencia. Los pacientes que fallecen tras la retirada del ECMO tienen un mayor porcentaje de infecciones frente los pacientes que sobreviven, con una mortalidad del 57,6% en los pacientes que tienen alguna infección frente al 41,5% en los pacientes que no la tiene, según datos publicados en 2011 del registro de a ELSO realizados sobre 20.741 pacientes (160). A estos datos se debe sumar también los costes en términos de mortalidad y consumo de recursos relacionados con una estancia prolongada.

Las bacteriemias y las neumonías asociadas a ventilación mecánica son las infecciones que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes asistidos con ECMO, de modo que la neumonía supone el origen de la sepsis en un porcentaje de un 55% frente un 18% de bacteriemias. En un 11% de los casos de infección, el origen se inicia en el lugar de inserción de las cánulas (156).

Entre los gérmenes responsables, la mayoría de las infecciones son causadas por *Staphylococcus* coagulasa negativo en los recién nacidos, mientras que los hongos del género *Candida* (*albicans*, *glabrata* y *tropicalis*) predominan en la población pediátrica y adulta, con candidemia en un 12,7% de los pacientes, lo que condiciona en parte un peor pronóstico (158).

En un análisis retrospectivo realizado en un único centro sobre 88 pacientes adultos con más de 48 horas de asistencia con ECMO desde 2008 hasta 2014, el *Staphylococcus* se aisló en 54 pacientes y en 18 casos (20,4%) el *Staphylococcus aureus* fue el agente causal. La infección por hongos se detectó en 37 pacientes y la mayor parte en no supervivientes (157). En otro estudio retrospectivo australiano realizado en 139 pacientes desde 2005

hasta 2011, las enterobacterias fueron el germen más frecuentemente aislado (16 pacientes sobre 46 aislamientos) y la *Candida* fue el germen que con más frecuencia se detectó en sangre (en 9 pacientes de 24) con predominio de *Candida albicans* (6 de 9) frente otras especies (157), lo que indica que las infecciones por *Candida* en pacientes con ECMO ocupan un papel relevante. Esta misma tendencia también ha quedado registrada en series mayores de pacientes. En este sentido, en un análisis retrospectivo con datos recogidos de la ELSO de pacientes adultos del 2006 al 2016 que incluyó 2.129 pacientes, un 10,8% estaba colonizado o padecía infección por hongos, y 245 pacientes, un 1,2%, tuvo candidemia que asoció a su vez a cifras elevadas de mortalidad con una supervivencia solo del 35,9% de los pacientes. Dentro de las infecciones por hongos, la *Candida* spp. es el patógeno más común, con una mayor frecuencia de *Candida albicans* con un aislamiento entre el 5,66-6,7% de los casos (162,163).

Por todo ello, podemos concluir que las infecciones nosocomiales son una complicación frecuente en los pacientes con ECMO, con una mayor frecuencia de bacteriemias y de neumonías asociadas a la ventilación mecánica y si bien, los gérmenes difieren según la epidemiología local, la infección por *Candida* spp. ocupa un puesto relevante.

Además de los factores de riesgo inherentes al paciente crítico ingresado en la UCI con empleo de múltiples vías centrales, uso de antibióticos de amplio espectro y la nutrición parenteral total, se ha asociado los propios relacionados con la asistencia. En tal sentido, la sepsis previa, la terapia de reemplazo renal, el tipo de asistencia y la duración de la misma, son factores de riesgo para su desarrollo con una mayor incidencia en las dos primeras semanas de asistencia en caso de empleo de ECMO-VA, especialmente si el

paciente ha sido tratado previamente con carbapenem (164) y a partir de la tercera semana en pacientes con ECMO-VV (165) .

Según datos nacionales, en 196 pacientes sometidos a ECMO recogidos en el registro ENVIN-HELICS de las UCIs españolas entre 2016 a 2018, la tasa de infección fue de 13,8‰ días de dispositivo con una mayor tasa de infecciones en relación con el empleo de nutrición parenteral ($p = 0,046$) y con una mayor estancia en UCI ($p < 0,001$) siendo este factor el único factor de riesgo independiente con una OR:1,01 (95% CI: 1.03 a 1.08) (166).

En 39 pacientes tratados en el Hospital La Fe entre 2014-2015 asistidos durante más de 48 horas con ECMO-VV o VA con una mediana de empleo de ECMO de 11 (7-19) días y de 21 días de estancia en UCI (8-27), se detectaron 6 infecciones, con una densidad de infección relacionada con ECMO de 12,76 por mil días de dispositivo con mayor tasa de infección en terapia VV frente VA (4,8% vs 41,77%) respectivamente, con mayor tasa de infección en relación con una mayor duración de la estancia en UCI, siendo esto último el único factor de riesgo independiente de infección con una OR: 1,33 (95% CI: 1,05 a 1,69) (167).

Ante la dificultad de monitorizar niveles plasmáticos de antimicrobianos en la práctica clínica, nos planteamos este trabajo de investigación cuyo objetivo es estudiar el impacto del ECMO en el tratamiento antifúngico, lo que podría contribuir a una correcta administración de este.

2.10. Tratamiento con equinocandinas. Propiedades farmacocinéticas

Tratamiento con equinocandinas

Las tres equinocandinas disponibles, caspofungina, micafungina y anidulafungina, presentan una estructura lipopeptídica con un peso molecular elevado. Se obtienen de forma natural de algunos hongos y posteriormente se modifican en el laboratorio: La anidulafungina de *Aspergillus nidulans*, la caspofungina de *Glarea lozoyensis* y la micafungina de *Coleophoma empetri*. Tienen una estructura química central similar de aminoácidos que consiste en dihidroxiornitina-4, dihidroxi-prolina, dihidroxihomotiroxina y 3- hidroxil-4-metilprolina, además la anidulafungina presenta un alcoxi-trifenilo.

Son los únicos antifúngicos activos frente al *biofilm*, lo que les convierte en especialmente útiles en infecciones asociadas a catéter (168-170). La anidulafungina pertenece al grupo de las equinocandinas. Es un antifúngico lipopéptido semisintético del núcleo de la equinocandina B obtenido a partir de productos de la fermentación del hongo *Aspergillus nidulans*.

Está formada por compuestos cíclicos macrolipopeptídicos con cadena lateral acil-lipídica unida al N, sujeta a distintos patrones de hidroxilación (figura 29). Su peso molecular es de 1140,2 Da, y su coeficiente en octanol-agua es de 2,9, lo que indica alta lipofilia (171).

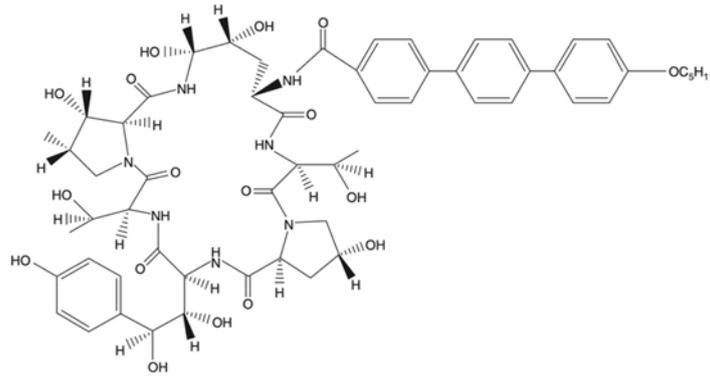


Figura 29: Estructura química de la anidulafungina (*Aspergillus nidulans*).

Su mecanismo de acción es la inhibición no competitiva e irreversible de la 1,3-β-D glucanosintetasa. La resistencia estructural de la pared celular de los hongos se mantiene mediante polisacáridos fibrilares, principalmente β-1,3-glucano, y en menor cantidad el β-1,6-glucano y quitina que se unen entre sí mediante enlaces covalentes. La síntesis de β-1,3-glucano es catalizada por un complejo de glucano sintasa en la membrana plasmática. Una vez generado, el glucano pasa por el periplasma y se incorpora a la pared celular. El 1,3-β-D-glucano es un importante componente estructural de la pared fúngica necesario para mantener la integridad de la pared de la *Candida* y *Aspergillus*. El complejo de glucano sintasa es inhibido por equinocandinas, lo que resulta de una pérdida de formación de glucano y por lo tanto, de la pérdida de la integridad estructural de la pared celular. Se cree que una subunidad de la glucano sintasa, denominada Fks1p, es el objetivo de la equinocandina (figura 30). La ventaja de este mecanismo de acción es que el glucano no se encuentra en los mamíferos, por lo que no tiene efectos tóxicos en el hombre y explica sus pocos efectos adversos en relación con otros tratamientos antifúngicos como los azoles o la anfotericina B (172). Rompe la estructura de la pared celular condicionando inestabilidad osmótica y lisis de la célula fúngica.

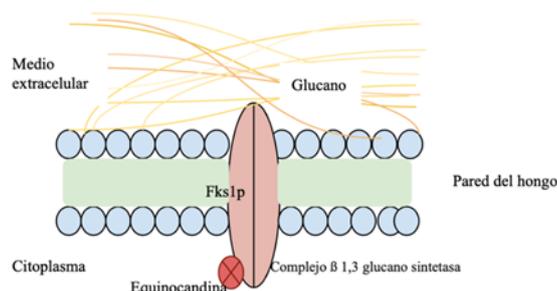


Figura 30: Mecanismo de acción de la anidulafungina. Modificado N Eng J Med 2006. 335:1154-9

Su actividad es sobre todo fungicida frente la mayoría de *Candida* spp. y fungistática sobre *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos (174,175).

Su actividad *in vitro* no es homogénea frente a todas las especies de *Candida*, con CMI superior para *C. parapsilosis* frente a otras especies de *Candida*. El Comité Europeo sobre pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (EUCAST) ha establecido una técnica normalizada para analizar la susceptibilidad de las especies de *Candida* a anidulafungina, así como puntos de corte para su interpretación.

La anidulafungina es la única equinocandina que no está metabolizada por el citocromo p450 sino por degradación espontánea, por lo que no se conocen interacciones importantes (176).

Se debe administrar solo vía intravenosa. Su alto peso molecular le confiere poca biodisponibilidad oral. La dosis estándar recomendada es de 200 mg una vez el día 1 (dosis de carga) y 100 mg una vez al día los días siguientes (dosis de mantenimiento) con una duración de tratamiento en función de la respuesta clínica del paciente. Se reconstituye con agua para preparaciones inyectables y posteriormente se infunde a 0,77 mg/ml. La velocidad de perfusión no debe exceder de 1,1 mg / min (equivalente a 1,4

ml/min de la dilución). Por tanto, se requiere un tiempo de infusión mínimo de 3 h para la dosis de carga y un tiempo de infusión de 90 min para la dosis de mantenimiento (176). No se debe administrar en bolo (tabla 2).

Al igual que todas las equinocandinas, tiene una alta capacidad de unión a las proteínas (>90%) lo que contribuye a una larga vida media. Como consecuencia de su alto peso molecular y su alta capacidad de fijación a las proteínas, no penetra en el cerebro, ni en el líquido cefalorraquídeo, ni en la conjuntiva del ojo, aunque sí en los pulmones, hígado y bazo (176).

No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, ni tampoco requiere ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal ni tan siquiera en aquellos pacientes sometidos a diálisis e incluso se puede administrar con independencia del momento que se realice la diálisis. Tampoco requiere ajuste de dosis en función del sexo, peso, raza, VIH positivo ni pacientes con insuficiencia renal avanzada.

Tabla 2: Dilución y perfusión para la administración de anidulafungina. La concentración de la solución para perfusión es de 0,77 mg/ml. Datos recogidos de Ficha técnica (AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Revisión marzo 2021.

Dosis	Volumen total reconstituidos	Volumen de diluyente para perfusión	Volumen total para perfusión	Velocidad de perfusión	Duración de la perfusión
100 mg	30 ml	100 ml	130 ml	1,4 ml/min	90 min
200 mg	60 ml	200 ml	260 ml	1,4 ml/min	180 min

Se aconseja monitorizar la función hepática durante el tratamiento porque se ha visto como efecto hepático relacionado, un aumento de las enzimas hepáticas en voluntarios sanos y en pacientes tratados con anidulafungina. No es ni sustrato, ni inductor, ni inhibidor clínicamente relevante, de ninguna isoenzima del citocromo P450 (1A2, 2B2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A).

Se consideran un tratamiento de primera línea frente a la candidiasis invasiva (176-177).

Propiedades farmacocinéticas

Se ha caracterizado en sujetos sanos, poblaciones especiales y en pacientes, y se ha observado una baja variabilidad interindividual en la exposición sistémica (coeficiente de variación $\approx 25\%$), con estado estacionario al día siguiente tras administrar dosis de carga (176).

La farmacocinética plasmática de la anidulafungina se ha estudiado en voluntarios sanos y en diversas poblaciones de pacientes. En un análisis farmacocinético poblacional realizado en 225 sujetos, se ha informado una $t_{1/2}$ media de 25,6 h, un V_d de 32,5 L (0,54 L / kg) y un CL de 0,93 L / h (15 ml / h / kg) (179). Con régimen de dosis diaria 200/100 mg y un índice de perfusión de 1,1 mg/min, la C_{max} media y la C_{min} en estado estacionario, pueden alcanzar valores aproximados de 7 y 3 mg/L con un promedio de $AUC_{0-\infty}$ estacionaria de 106-110 mg/h/l (176,178).

La anidulafungina se abre espontáneamente en forma de anillo, se degrada por hidrólisis y N-acetilación y es eliminada principalmente por las heces. Según datos recogidos de su ficha técnica, se caracteriza por una rápida semivida de distribución (0,5-1 hora) y volumen de distribución de 30-50 l, similar al volumen total del fluido corporal. Se une $> 99\%$ a las proteínas plasmáticas humanas. No se ha observado metabolismo hepático ni es inductor ni sustrato o inhibidor relevante de las isoenzimas del citocromo P450.

Experimenta una lenta degradación química a temperatura y pH fisiológico dando lugar a un péptido de anillo abierto carente de actividad antifúngica. La semivida de degradación de anidulafungina *in vitro* bajo condiciones fisiológicas es de 24 horas aproximadamente. *In vivo*, el producto con anillo abierto es posteriormente transformado a péptidos de degradación y eliminado principalmente mediante excreción biliar. Su aclaramiento es de alrededor de 1 l/h. Tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 24 horas, que caracteriza la mayor parte del perfil de concentraciones plasmáticas frente al tiempo, y una semivida terminal de 40-50 horas que caracteriza la fase de eliminación terminal (176).

Los datos con referencia a establecer un índice PK / PD son escasos para la anidulafungina y el objetivo óptimo para un índice PK / PD puede variar entre diferentes grupos de pacientes. Entre los posibles factores que pueden influir en su PK, la obesidad, el fracaso renal con necesidad de terapia de reemplazo renal y la insuficiencia hepática, son los más importantes, no obstante, tiene un excelente perfil de seguridad y en líneas generales no es necesario ningún ajuste de dosis en cualquiera de estos escenarios.

Aunque el aumento del aclaramiento de la anidulafungina, la reducción del volumen de distribución y la reducción del AUC en voluntarios sanos con sobrepeso en relación con el peso corporal, sugieren un cambio de dosis en los pacientes con obesidad, no se han publicado estudios concluyentes sobre la influencia de la obesidad en la farmacocinética de la anidulafungina y no se considera aumentar su dosis para pacientes de hasta 150 Kg de peso (184) no obstante, se sugiere que el AUC disminuye con el peso corporal (179-180). Revisada la bibliografía, sólo consta un paciente de 240 kg que precisó de mayor dosis (150 mg) para lograr unos niveles similares en relación con otros pacientes de peso

normal sin quedar claro que se debiera a la obesidad (180), de modo que no se puede generalizar un aumento de dosis para todos los pacientes obesos.

Tampoco influye la insuficiencia renal en su eliminación y no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con fracaso renal sin diálisis o con diálisis asociada (151,152,176, 182).

Tampoco se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La reducción de unión a proteínas y el aumento en el volumen de distribución que puede haber en pacientes con insuficiencia hepática grave puede conducir a una reducción de sus niveles, lo que podría ser por lo tanto debido a la ascitis y edema que padecen estos pacientes más que por la influencia de la disfunción hepática de forma directa (181, 182).

Apenas hay interacciones descritas en caso de uso concomitante con otros fármacos. Como la anidulafungina no tiene ninguna implicación del citocromo P450 (CYP450), se pueden esperar pocas interacciones medicamentosas metabólicas clínicamente relevantes (183).

2.11. Anidulafungina y ECMO

Los antifúngicos son un grupo heterogéneo de fármacos. Su farmacocinética, como en el resto de los fármacos, será diferente en función del grado de unión a las proteínas y su lipofilia.

Según ficha técnica, la capacidad de unión de la anidulafungina a las proteínas es del 99%. Esta alta capacidad de unión a las proteínas junto a su lipofilia, son propiedades que le confieren la posibilidad de ser el sustrato ideal para secuestrar por el circuito del

ECMO. Este hecho podría conllevar una concentración infra terapéutica del fármaco en plasma y una dosificación insuficiente.

Revisada la literatura sólo se dispone del caso de un paciente de 69 años portador de ECMO-VV por cuadro de distrés, tratado con anidulafungina por cuadro de *shock* séptico secundario a una peritonitis. En este caso no hubo impacto del ECMO sobre la farmacocinética de la anidulafungina y a raíz de este único caso, se sugiere administrar la misma dosis de tratamiento en pacientes tratados con ECMO a falta de realizar nuevos estudios para confirmar este resultado (122).

3. OBJETIVOS

Las equinocandinas son fundamentales para la prevención y tratamiento de enfermedades fúngicas en pacientes UCI, entre ellas, la anidulafungina ha demostrado un perfil de eficacia y seguridad mejor que el resto y supone el tratamiento de primera línea frente a candidemia o candidiasis invasiva en el paciente grave. La respuesta al tratamiento antifúngico en el paciente crítico con infección fúngica está determinada por el perfil farmacocinético y farmacodinámico (PK/PD) alcanzado por el mismo. El equipo ECMO para asistencia en UCI mejora la disponibilidad de oxígeno y el flujo sanguíneo permitiendo la recuperación de los pacientes, pero su instalación supone la ampliación del sistema vascular con un circuito artificial y un volumen plasmático extraordinario, lo que puede modificar la cantidad disponible de los fármacos administrados, bien por promover la interacción entre ellos y/o con el equipo (adsorción a los componentes del circuito, tubos o membranas) o bien por alterar su estabilidad.

Objetivo General:

- Analizar el perfil farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de la anidulafungina en el paciente crítico asistido con ECMO.

Objetivos Específicos:

- Validar un método analítico para la determinación de anidulafungina por HPLC.

- Analizar la cinética de degradación y estudiar la adsorción de la anidulafungina, de forma ex vivo, en un circuito de ECMO sin conexión a paciente.
- Estudiar la farmacocinética de la anidulafungina en enfermos de la unidad de cuidados intensivos asistidos con ECMO.
- Analizar las variables dependientes del tratamiento extracorpóreo sobre la PK de la anidulafungina.
- Analizar de forma preliminar, las potenciales variables clínicas que modifiquen la PK de la anidulafungina en pacientes con ECMO.
- Establecer la posología del tratamiento antifúngico con anidulafungina, reduciendo el posible fracaso del tratamiento de infección fúngica en pacientes UCI asistidos por ECMO.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Pacientes. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron aquellos pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos médicos del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, mayores de 18 años sin limitaciones de peso y sexo, asistidos con ECMO según criterio médico, a los que se le iba a iniciar tratamiento con anidulafungina. No se incluyeron pacientes asistidos menos de 48 horas con ECMO sin sospecha de infección fúngica en el estudio al no considerar un tiempo de exposición suficiente con escasa probabilidad de infección por hongos.

Se evaluó la probabilidad de muerte por escalas SOFA, APACHE II y SAPS III (Anexos IV, V y VI).

4.2. Diseño del estudio

Estudio prospectivo observacional unicéntrico con sospecha de infección por *Candida*, según el sistema de evaluación *Candida Score*, con sistema de evaluación *Candida score* superior a tres puntos, para pacientes no neutropénicos, ingresados en la UCI (Anexo VIII) durante el período de tiempo comprendido desde abril de 2015 hasta mayo de 2018.

El Hospital Universitari i Politècnic La Fe es una institución terciaria de 992 camas perteneciente al Servicio Nacional de Salud Pública de España. Cuenta con un amplio programa de trasplantes con una unidad fundamentalmente médica de 36 camas de cuidados intensivos para adultos y ofrece asistencia médica a una población mixta urbana y rural de alrededor de 300.000 personas en Valencia, España.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario La Fe de Valencia redactado de acuerdo con la Declaración de

Helsinki (Código PFI-ANI-2013-01) (Anexo I) con la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Anexo II) con la colaboración del servicio de farmacia (Anexo III). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

Las consolas empleadas fueron:

a) Sistema CardioHelp (*Maquet Cardiopulmonary GmbH; Rastatt, Germany*) con circuito HLS Set Advanced 7.0 con Bioline Coating (*Maquet Cardiopulmonary GmbH; Rastatt, Germany*) con tiempo de uso del oxigenador de membrana de hasta 30 días, según recomendación de la casa comercial y flujos sanguíneos que podían alcanzar hasta los 7.0 lpm diseñada especialmente para el traslado.

b) Sistema PLS (*Permanent Life Support*) con consola Rotaflow, con oxigenador de membrana Quadrox para un tiempo de aplicación prolongado de hasta 14 días con recubrimiento Bioline de Maquet (*Maquet Cardiopulmonary GmbH; Rastatt, Germany*), ambos con oxigenador de membrana compuesto de polimetilpenteno con una superficie de 1.8 m² e intercambiador de calor con un área de superficie de 0.4 m² especialmente diseñada para traslado, o

c) Sistema de asistencia ventricular Levitronix® Centrimag.

Se reservó la consola de traslado para aquellos pacientes que el equipo ECMO tuvo que desplazarse e iniciar la asistencia en otro centro y el sistema PLS, según disponibilidad, para los pacientes asistidos desde el primer momento en nuestro centro

sin necesidad de realizar traslado interhospitalario. El sistema Levitronix® Centrimag se reservó para aquellos pacientes con asistencia circulatoria prolongada como dispositivo de media duración.

En caso de terapia de reemplazo renal, se realizó con máquina Fresenius *multiFiltrate machine* con filtro Ultraflux 1000s (Fresenius SE & Co; Bad Homburg, Germany).

La dosificación de anidulafungina se seleccionó según lo recomendado en ficha técnica (183). La preparación e infusión fue la misma para el estudio *ex vivo* e *in vivo*. Se reconstituyó cada vial con agua para preparaciones inyectables. A continuación, se transfirió la preparación a una bolsa de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) para perfusión. La concentración del fármaco obtenida fue de 0,77 mg/ml. Todo se realizó con condiciones de asepsia.

El primer día se administraron 200 mg (2 viales de polvo) de anidulafungina con un volumen de reconstitución de 50 ml y un diluyente de 200 ml con un volumen total para perfusión de 250 ml. La concentración obtenida fue de 0,77 mg/ml. El segundo, tercer y cuarto día se administraron 100 mg del fármaco que se reconstituyen con 30 ml de agua para soluciones inyectables en un volumen de 70 ml de diluyente con volumen total de 100 ml (concentración 1 mg/ml) con un tiempo total de infusión de 4 h.

De cada paciente se tomaron 9 muestras el primer día y otras nueve el cuarto día tras el inicio del tratamiento. Las concentraciones séricas se midieron el primer y cuarto día a las 0 horas, 15 minutos, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas después del inicio del tratamiento. Se extrajo una alícuota de sangre del paciente y se homogeneizó suavemente en tubos de extracción de suero (BD Vacutainer® SST), que contienen activador de coagulación aplicado por aspersión en la pared del tubo para acelerar la formación y

retracción del coágulo en un tiempo de 30 minutos, a continuación, se centrifugó a 2000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se conservó y almacenó en tubos de Eppendorf® fabricados con polipropileno en un congelador de -80° hasta poder ser analizado.

La cuantificación de anidulafungina se realizó mediante la técnica de HPLC-UV validada. Se recogieron datos demográficos y analíticos.

4.3. Método cromatográfico para la determinación de concentraciones plasmáticas de anidulafungina

Los reactivos empleados para los ensayo de extracción, separación y análisis cromatográfico fueron anidulafungina (Shelleck Chemicals), voriconazol (sigma-aldrich), acetonitrilo y metanol de calidad HPLC (Scharlau).

El equipo de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) está compuesto de cuatro módulos: bomba isocrática Shimadzu LC-10ADvp, inyector automático Shimadzu SIL-10ADvp, detector de fluorescencia Shimadzu RF10Avp y controlador Shimadzu SCL-10Avp que integra todos los módulos con el programa informático Shimadzu LCMSolutions (figura 31).

La fase móvil utilizada fue una mezcla de tampón fosfato amónico $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ K_2HPO_4 0,005 M a pH 4,6, y metanol en proporción 55:45 (V/V). Como fase estacionaria se empleó una columna Zorbax SB-C8 5 μm (4,6 x 250mm) con precolumna C18 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). La columna y la fase móvil se mantuvieron a T^a ambiente y el autoinyector en modo refrigeración a 10°C.



Figura 31: Equipo de cromatografía líquida de alta resolución (Shimadzu) empleado para la determinación de anidulafungina por fluorescencia.

Se tomaron 100 μ L de muestra de suero de pacientes congelados a -80°C y se mezclaron con 25 μ L de patrón interno (voriconazol 25mg/L) y 350 μ L de metanol. Se mezcló con ayuda de un agitador de tubos a máxima potencia durante 20 s y dejó en hielo durante 5 min para facilitar la precipitación de proteínas; a continuación, se centrifugó a 3.600 g durante 10 min a 4°C . El sobrenadante se filtró 0.22 μ m y se almacenó en un vial de HPLC con inserto.

Se utilizaron 10 μ L de cada muestra como volumen de inyección. El flujo seleccionado fue de 1 ml/min, la longitud de onda de excitación fue 273 nm, mientras que la de emisión fue 464 nm, ya que fueron éstas las que generaron la máxima intensidad de señal en la fase móvil seleccionada. El análisis se realizó a temperatura ambiente y las muestras se mantuvieron a 10°C . El tiempo de retención de la anidulafungina en estas condiciones es de 5.5 minutos. Mientras que el tiempo de retención del voriconazol (patrón interno) es de 1,9 minutos. Los valores de concentración de las distintas muestras se obtienen

mediante interpolación en una curva de calibración construida a partir de una solución patrón de anidulafungina en un pool de cinco plasmas control de pacientes de cuidados intensivos sin tratamiento con anidulafungina ni voriconazol. Se utilizaron ocho diluciones de 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10 µg/mL.

4.3.1 Validación del método analítico

Las áreas obtenidas en los cromatogramas se representaron frente a las concentraciones y se ajustaron linealmente por mínimos cuadrados, según la siguiente ecuación:

$$y = b \cdot x + a$$

donde y es el área del pico de anidulafungina que proporciona el cromatograma, x la concentración, b la pendiente de la recta y a la ordenada en el origen. Para los cálculos matemáticos se utilizó el programa GraphPadPrism5®.

La *linealidad* se ha expresado mediante el coeficiente de correlación (r^2) de cada recta, que representa la dependencia lineal entre áreas y concentraciones.

La *sensibilidad* se puede definir como “la capacidad para distinguir (análisis cuantitativo) pequeñas variaciones en las concentraciones de analito en la muestra”. Se ha calculado como $b \pm sb$, siendo sb la desviación estándar de la pendiente.

El *límite de detección* es la concentración de analito que origina una señal que puede diferenciarse estadísticamente del blanco. Se ha cuantificado como $3 s_y/x/b$, donde s_y es la desviación estándar de la concentración, x es la concentración y b la pendiente de la recta.

La *precisión* se expresa a través del coeficiente de variación (CV%) de la media de las áreas obtenidas de varias concentraciones de anidulafungina.

La *exactitud* se expresa a través del error relativo de distintas concentraciones de anidulafungina.

Los dos últimos parámetros se calculan preparando cuatro curvas de al menos cuatro patrones por curva, durante un mismo ensayo (análisis intraensayo o intradía) o en ensayos distintos (interensayo o interdía).

4.4. Modelado de los datos de concentración plasmática en función del tiempo

El fármaco objeto de estudio, al igual que muchos otros, se administra en régimen de dosis múltiples, es decir, de forma repetida, a una dosis y a un intervalo posológico concreto, lo que permite mantener las concentraciones plasmáticas en su rango terapéutico adecuado. En el caso de la anidulafungina, se requiere una dosis de choque con el objetivo de alcanzar las concentraciones terapéuticas desde la primera dosis, tal como se describe para otros fármacos. Las concentraciones de fármaco en el organismo sufren un incremento progresivo hasta alcanzar el estado de equilibrio, en el cual se espera que la velocidad de incorporación del fármaco sea igual a la velocidad de excreción.

La administración de un fármaco por vía intravenosa (i.v) mediante perfusión, en la práctica clínica, requiere de un ajustado matemático que prediga el tipo de cinética que sigue el fármaco. En este sentido, los datos de concentración plasmática tiempo se utilizaron para el ajuste por regresión no lineal por mínimos cuadrados de los modelos monocompartimental y bicompartimental en régimen de dosis múltiples. El ajuste se realizó en el software Phoenix Winnonlin V. 8.3 (Certara, USA)

El **Modelo Monocompartimental** asume que el fármaco se distribuye de forma rápida y uniforme por todo el organismo como si éste estuviera formado por un único compartimento (Figura 32). En el caso actual, se administran dosis de manera repetida,

por tanto, la ecuación matemática que describe el proceso de infusión y eliminación del fármaco se representa en la Figura 32.

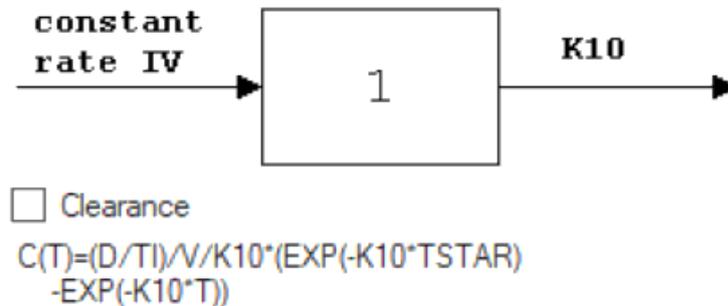


Figura 32 : Esquema de comportamiento monocompartimental de un fármaco(arriba); Ecuación que describe la infusión repetida del fármaco (abajo).

Donde:

D=dosis

V= volumen de distribución

K10= constante de velocidad de eliminación

TSTAR= tiempo de inicio de la perfusión

TI=Duración de la perfusión

T=Tiempo

C(T)= Concentración plasmática

El volumen de distribución de un fármaco no es un volumen real, es un volumen aparente de distribución, es decir, una constante de proporcionalidad entre la cantidad de fármaco que hay en el organismo y la concentración observada experimentalmente. De hecho, si el 60% del peso corporal de un adulto es líquido (intersticial, intracelular y plasmática), el otro 40% lo constituyen estructuras tisulares de diversa naturaleza que según sus características fisicoquímicas tienen capacidad de unirse de forma reversible a los fármacos. Es esta última fracción, la que genera la posibilidad de obtener volúmenes de distribución mayores que el volumen corporal total, lo que ocurre para muchos fármacos.

La K_{10} es constante de eliminación por paciente, y se obtiene teniendo en cuenta la dosis inicial y sucesivas.

Por tanto, para predecir el modelo que sigue la anidulafungina en nuestros pacientes, se incluyeron los siguientes datos experimentales en el software de modelado: dosis inicial (200 mg) y las subsiguientes (100 mg), tiempo de inicio de la perfusión, duración de la perfusión o tiempo de perfusión y por último, las concentraciones plasmáticas obtenidas tras primera y cuarta dosis. De manera que, aportada la ecuación y todos los parámetros anteriormente descritos, el software resuelve la K_{10} y el VD realizando una regresión no lineal por mínimos cuadrados.

Como hemos comentado, estas dos constantes resueltas asumen un comportamiento monocompartimental del fármaco, pero en farmacocinética, definir al organismo humano como un solo compartimento es una simplificación excesiva. Normalmente se valora la posibilidad de definir el proceso no sólo con un modelo monocompartimental, como se ha hecho hasta el momento, sino también con otro modelo de dos compartimentos o bicompartimental.

Modelo Bicompartimental

El modelo bicompartimental, en el cual el fármaco transita por dos compartimentos, consiste en un compartimento central (compartimento 1), al cual se accede y se retorna a partir de otro compartimento, compartimento periférico (2). El compartimento central (1) lo componen los tejidos más irrigados y el compartimento periférico (2) son aquellas zonas menos irrigadas o zonas dónde tiene tendencia a acumularse el fármaco.

Por tanto, el proceso se puede describir en función del esquema y la ecuación recogidos en la Figura 33.

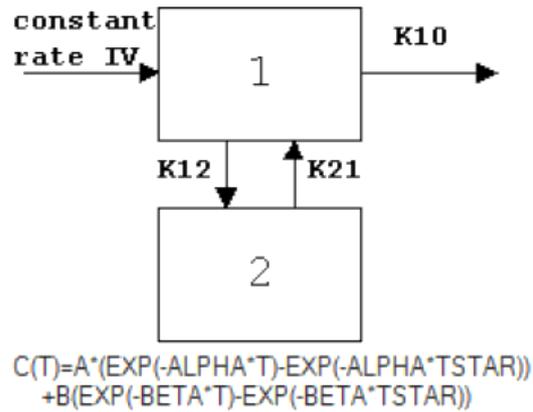


Figura 33: Esquema de comportamiento bicompartimental de un fármaco con la ecuación que describe la infusión repetida del fármaco (abajo).

Donde,

K12= constante de velocidad de acceso al compartimento periférico

K21= constante de velocidad de retorno desde compartimento periférico

Alpha= constante de disposición rápida

Beta= constante de disposición lenta

La relación entre macroconstantes (Alpha y Beta) y las microconstantes (K12 y K21) es la siguiente:

$$Alpha + Beta = K12 + K21 + K10$$

$$Alpha \cdot Beta = K21 \cdot K10$$

$$\frac{C0}{K10} = \frac{A0}{Alpha} + \frac{B0}{Beta}$$

En las que C0=Dosis/Volumen compartimento central y A0 y B0 son respectivamente los valores extrapolados de las fases de disposición rápida y lenta tras una administración intravenosa.

Lo que procede es ajustar mis datos a ambos modelos y ver cuál ajusta mejor a los datos experimentales, para decidir cuál de los dos modelos representa mejor el proceso que sufre el fármaco en el organismo de pacientes UCI con ECMO.

De forma preliminar se podría definir el mejor modelo mediante observación del ajuste de los datos experimentales a la línea de la cinética de cada uno de los modelos, tal como se mostrará en el apartado de resultados, pero de manera definitiva, para conocer el modelo que presenta un mejor ajuste se deben seguir unos criterios estadísticos para la selección del modelo. Estos son:

1. Valor de la suma de cuadrados:

Constituye una medida directa de la bondad del ajuste puesto que se obtiene a partir de las diferencias de los puntos experimentales y los teóricos. Aquel modelo que produce una menor suma de cuadrados se ajusta mejor a los datos experimentales. Si los modelos en comparación tienen el mismo número de parámetros y por tanto los mismos grados de libertad, las sumas de cuadrados pueden compararse directamente. Cuando los modelos en comparación difieren en el número de parámetros debe tenerse en cuenta que los modelos más complejos permiten en general obtener sumas de cuadrados menores. Si el modelo más sencillo permite obtener una suma de cuadrados más pequeña es un indicativo claro de que el modelo de mayor complejidad no supone ninguna mejora en el ajuste. En aquellos casos en los que el modelo de más complejidad proporciona una suma de cuadrados más pequeña, se debe contrastar si esta reducción en la suma de cuadrados tiene o no significación estadística. Para ello se dispone de dos pruebas adicionales que se describen a continuación.

2. Criterio de información de Akaike:

El denominado valor AIC (*Akaike's information criteria*) es un parámetro que se calcula a partir de la suma de cuadrados mediante la siguiente expresión:

$$AIC=n*\ln SSR+2*p$$

Expresión en la que SSR es la suma de cuadrados residual, n el número de puntos experimentales utilizados y p el número de parámetros del modelo.

El término 2p es el encargado de “penalizar” a los modelos de mayor complejidad puesto que se considera mejor modelo aquel que proporciona un valor de AIC más pequeño.

3. Coeficiente de correlación:

El coeficiente de correlación no debe utilizarse nunca como criterio de selección ya que si aumenta en complejidad el modelo (por ejemplo, incrementando el número de compartimentos) este coeficiente va a aproximarse cada vez más a la unidad, pero es posible que la información disponible sobre el fármaco en estudio no permita la utilización de un número excesivo de compartimentos.

4. F de Snedecor

La prueba F de Snedecor (o Fisher ratio) se utiliza para comparar varianzas (sumas de cuadrados divididas por sus grados de libertad).

Para establecer si la mejora producida por el modelo más complejo es estadísticamente significativa se calcula el estadístico F mediante la siguiente ecuación:

$$F_{calc} = \frac{(SC_s - SC_c)/(v_s - v_c)}{SC_c / v_c}$$

SCs y SCc corresponden a las sumas de cuadrados residuales del modelo sencillo y complejo respectivamente, V_s son los grados de libertad del ajuste sencillo y V_c los del modelo más complejo. Para calcular los grados de libertad asociados a las sumas de cuadrados residuales se resta el número de puntos experimentales-número de parámetros.

El valor de F calculado se contrasta con el correspondiente valor tabulado para el valor de probabilidad escogido (en general 0.05) y los grados de libertad del numerador y del denominador. De manera que, si la F calculada es menor que la F tabulada se considera que la mejora producida por la incorporación de un mayor número de parámetros (modelo más complejo) no presenta significación estadística, por tanto, se utilizará el método sencillo. Por el contrario, si la F calculada es mayor que la F tabulada se concluye que la mejora que ofrece el modelo más complejo es estadísticamente significativa. En este último caso, se selecciona el método complejo (modelo bicompartimental).

4.5. Análisis farmacocinético en un circuito *ex vivo*

Previo al análisis con pacientes, para determinar el impacto de los componentes del circuito de ECMO, se realizó el estudio farmacocinético de la anidulafungina con un circuito *ex vivo* idéntico al utilizado para los pacientes.

Se utilizó un sistema CardioHelp (*Maquet Cardiopulmonary GmbH*; Rastatt, Germany) con circuito HLS Set Advanced 7.0 con Bioline Coating (*Maquet Cardiopulmonary GmbH*; Rastatt, Germany), unido a un oxigenador de membrana compuesto de polimetilpenteno con una superficie de 1.8 m². Se purgó previamente con suero salino 0.9% y se conectó a un intercambiador de calor que se mantuvo a 36°C para simular la

temperatura corporal. Se inició un flujo de bomba a 3.5 lpm constante que se mantuvo durante todo el periodo del estudio.

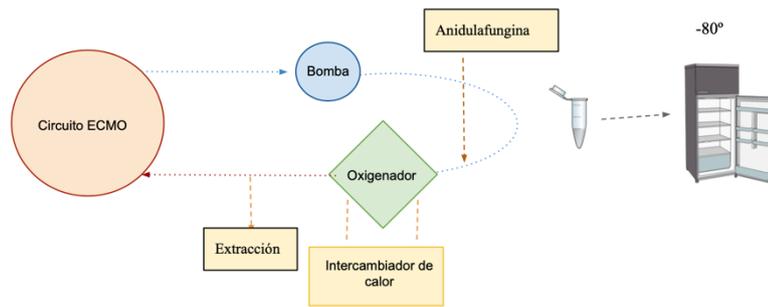


Figura 34: Reproducción estudio *ex vivo*. Extracción y procesamiento de las muestras.

El fármaco se introdujo en el circuito a través de un puerto justo antes del oxigenador de membrana con las mismas dosis, concentración y ritmo de infusión que en los pacientes. Según lo recomendado en ficha técnica, se reconstituyó cada vial en agua para preparaciones inyectables y a continuación se transfirió la preparación a una bolsa de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) para perfusión. Todo se realizó con condiciones de asepsia (figura 34).

El primer día se administraron 200 mg (2 viales de polvo) de anidulafungina con un volumen de reconstitución de 50 ml y un diluyente de 200 ml con un volumen total para perfusión de 250 ml. La concentración obtenida fue de 0,77 mg/ml. Se infundió en 240 min. El segundo, tercer y cuarto día se administraron 100 mg del fármaco que se reconstituyeron con 30 ml de agua para soluciones inyectables en un volumen de 70 ml de diluyente con volumen total de 100 ml. Mismo tiempo de infusión.

Se tomaron muestras del circuito a través de un puerto de salida justo detrás del oxigenador de membrana. Se transfirieron a 4 tubos de Eppendorf® de polipropileno que se almacenaron en un congelador de - 80° hasta poder ser analizadas. Las extracciones se realizaron el primer y cuarto día a las 0 horas, 15 minutos, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas (figura 35).

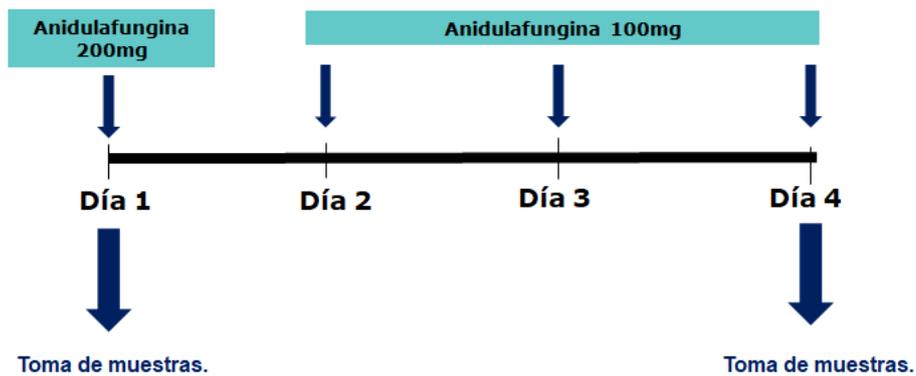


Figura 35: Esquema de dosificación y toma de muestras en el ensayo *ex vivo* e *in vivo*.

4.5.1. Modelado de los datos de concentración en el sistema ECMO

Para modelar las concentraciones en salino observadas en el sistema ECMO sometido a perfusiones intermitentes, fue necesario considerar la disminución de la concentración de anidulafungina en salino por degradación. Para estimar esta degradación se utilizaron los datos explorados por Tobudic *et al.* recogidos en la tabla 3.

A partir de los datos de porcentaje de anidulafungina remanente en función del tiempo en salino y utilizando un modelo de degradación de tipo paralelo mediante un proceso rápido y otro lento, se obtuvieron las constantes de primer orden de degradación y el porcentaje de la dosis que sigue cada una de las vías de degradación. Estas variables se utilizarán en

el modelo de las concentraciones para el ensayo *in vitro* de adsorción en el circuito ECMO.

Tabla 3: Concentraciones dependientes del tiempo de Anidulafungina (\pm SD) preparada en cloruro sódico al 0,9% y mantenida a 37°C. Ensayo realizado por duplicado (SD= 0.0) por Tobudic et. al.

<i>T (h)</i>	<i>Concentraciones (%)</i>
0	98,9
2	97,6
4	95,8
6	94,6
8	96,1
24	87,3
48	82,2
72	81,1
168	72,7
336	71,9

De esta manera, para llevar a cabo el ajustado a una cinética de degradación de dos procesos paralelos de primer orden, uno rápido y uno lento, se empleó la siguiente ecuación:

$$Ft = frac \cdot 100 \cdot e^{-k1 \cdot t} + (1 - frac) \cdot 100 \cdot e^{-k2 \cdot t}$$

Donde *frac* es la fracción de la dosis que sigue cada ruta de degradación, *Ft* son las fracciones remanentes de Anidulafungina, y *k1* y *k2* son respectivamente las constantes de degradación de primer orden rápida y lenta expresadas en unidades de tiempo recíproco.

De forma gráfica, tras el tratamiento matemático, podemos comprobar como la degradación del fármaco se ajusta de forma adecuada a un modelo de degradación paralelo (figura 36).

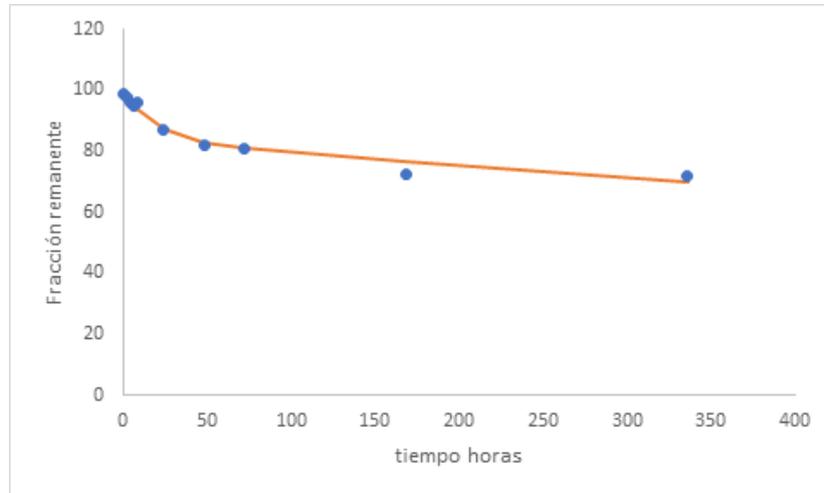


Figura 36: Fracciones de Anidulafungina remanentes en salino a 37°C reportados por Turbick et. al (puntos azules) y ajuste al modelo de degradación paralela (línea naranja).

A su vez, se programó el modelo de degradación en el software Berkeley Madonna V8.3 y se obtuvieron las dos constantes de degradación, con sus fracciones correspondientes de degradación k_1 y k_2 (tabla 4).

Tabla 4: Constantes de degradación de primer orden, rápida y lenta, con las fracciones de degradación correspondientes.

	h^{-1}	<i>frac</i>
k_1 (rápida)	0.0524	0.162
k_2 (lenta)	0.000545	0.838

Con estos datos se ha creado un modelo de perfusión múltiple en el sistema ECMO cuyo volumen inicial es de 600 ml. Se hacen perfusiones de 250 ml a tiempo cero, y de 100 mL a las 24, 48 y 72 horas (perfusiones de una duración de 4 horas).

La ecuación que describe la evolución de las cantidades de Anidulafungina en el sistema son las siguientes:

$$\frac{dA}{dt} = \left(i \cdot \frac{Dosis}{Tinf} + input \right) - (A \cdot frac \cdot k1 + A(1 - frac) \cdot k2)$$

Donde A son cantidades de Anidulafungina, $Tinf$ es el tiempo de duración de las infusiones intermitentes, $k1$ y $k2$ son las constantes determinadas anteriormente de degradación y $frac$ la fracción que sigue cada proceso degradativo.

El factor $input$ son las perfusiones cortas intermitentes y $Dosis/Tinf$ corresponde con la primera perfusión cuya dosis es el doble y que se activa/desactiva con la variable i , la cual tiene valor 1 para tiempos inferiores a 1 hora.

Las cantidades A se transformaron en concentraciones dividiendo por el volumen a cada tiempo en el sistema, según la siguiente relación:

$$C = A / \text{Volumen}$$

El Volumen a cada tiempo en el sistema, se calculó asumiendo un volumen inicial de 600 mL, considerando la primera perfusión de 250 mL y las tres de 100 mL subsiguientes y las extracciones de 15 mL realizadas cada día de forma previa a la infusión, con el objetivo de reducir ligeramente la presión del sistema y no se activará el sistema de alarma por exceso de presión.

El código completo ejecutado en con Berkeley Madonna, queda recogido de forma especificada en el anexo IX.

4.6. Análisis farmacocinético de anidulafungina en pacientes asistidos con asistencia extracorpórea veno-venosa

Para pacientes con distrés respiratorio con función cardiaca conservada, se realizó asistencia con ECMO-VV con canulación femoro-femoral o yugulo-femoral según criterio médico. La asistencia se realizó con el sistema CardioHelp (*Maquet Cardiopulmonary GmbH; Rastatt, Germany*) con circuito HLS Set Advanced 7.0 con Bioline Coating (*Maquet Cardiopulmonary GmbH; Rastatt, Germany*) o con sistema PLS ambos compuestos con oxigenador de membrana realizados con polimetilpenteno con una superficie de 1.8 m² e intercambiador de calor con un área de superficie de 0.4 m². Se reservó el sistema CardioHelp para los pacientes con inicio de ECMO en otro centro y traslado posterior por equipo de transporte de ECMO. En caso de fracaso renal y necesidad de inicio de terapia de reemplazo, máquina Fresenius multiFiltrate machine con filtro Ultraflux 1000s (*Fresenius SE & Co; Bad Homburg, Germany*). Se estimó el flujo de ECMO y de la TRR con la media durante la infusión del fármaco.

La dosificación de anidulafungina se seleccionó de acuerdo ficha técnica. El primer día se administraron 200 mg (2 viales de polvo) de anidulafungina con un volumen de reconstitución de 50 ml y un diluyente de 200 ml con un volumen total para perfusión de 250 ml. La concentración obtenida fue de 0,77 mg/ml. Se infundió en 4h. El segundo, tercer y cuarto día se administraron 100 mg del fármaco que se reconstituyeron con 30 ml de agua para soluciones inyectables en un volumen de 70 ml de diluyente con volumen total de 100 ml que se infundieron en el mismo tiempo que la dosis inicial.

Las concentraciones séricas se midieron el primer y cuarto día a las 0 horas, 15 minutos, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas después del inicio del tratamiento. Se extrajo una alícuota de sangre del paciente que inmediatamente se centrifugó a 2000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se conservó y almacenó en tubos de Eppendorf® fabricados con polipropileno en un congelador de -80° hasta poder ser analizado (figura 37).

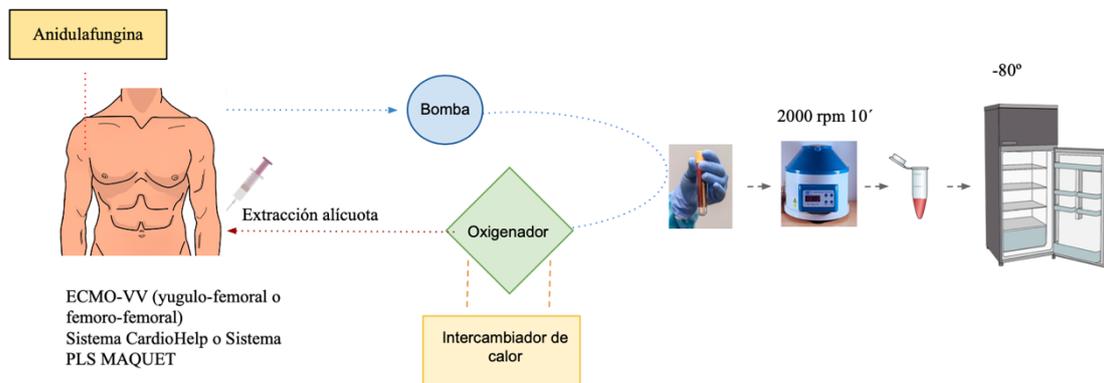


Figura 37: Reproducción del estudio *in vivo* ECMO-VV. Extracción y procesamiento de las muestras.

4.7. Análisis de la farmacocinética de anidulafungina en pacientes asistidos con asistencia extracorpórea veno-arterial

Para pacientes con *shock* cardiogénico con disfunción cardíaca grave, se realizó asistencia con ECMO-VA con canulación periférica femoro-femoral o canulación central con drenaje apical del ventrículo izquierdo y retorno axilar según criterio médico. La asistencia podía ser realizada bien por acceso periférico femoro-femoral o bien por acceso central con drenaje desde ápex del ventrículo izquierdo con retorno axilar según criterio médico. Para canulación periférica los sistemas de asistencia que podían ser empleados eran o bien el sistema CardioHelp (*Maquet Cardiopulmonary GmbH*; Rastatt, Germany)

con circuito HLS Set Advanced 7.0 con Bioline Coating (*Maquet Cardiopulmonary GmbH*; Rastatt, Germany) para pacientes asistidos inicialmente en otro centro y trasladados al Hospital La Fe o con sistema PLS ambos compuestos con oxigenador de membrana realizados con polimetilpenteno con una superficie de 1.8 m² e intercambiador de calor con un área de superficie de 0.4 m². En caso de canulación central sin insuficiencia respiratoria asociada, se empleó el sistema Levitronix Centrimag. En caso de fracaso renal y necesidad de inicio de terapia de reemplazo, máquina Fresenius multiFiltrate machine con filtro Ultraflux 1000s (Fresenius SE & Co; Bad Homburg, Germany). Se estimó el flujo de ECMO y de la TRR con la media durante la infusión del fármaco.

La dosificación de anidulafungina se seleccionó de acuerdo ficha técnica. El primer día se administraron 200 mg (2 viales de polvo) de anidulafungina con un volumen de reconstitución de 50 ml y un diluyente de 200 ml con un volumen total para perfusión de 250 ml. La concentración obtenida fue de 0,77 mg/ml. Se infundió en 4h. El segundo, tercer y cuarto día se administraron 100 mg del fármaco que se reconstituyeron con 30 ml de agua para soluciones inyectables en un volumen de 70 ml de diluyente con volumen total de 100 ml que se infundieron en el mismo tiempo que la dosis inicial.

Las concentraciones séricas se midieron el primer y cuarto día a las 0 horas, 15 minutos, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas después del inicio del tratamiento. Se extrajo una alícuota de sangre del paciente que inmediatamente se centrifugó a 2000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se conservó y almacenó en tubos de Eppendorf[®] fabricados con polipropileno en un congelador de -80° hasta poder ser analizado (figura 38).

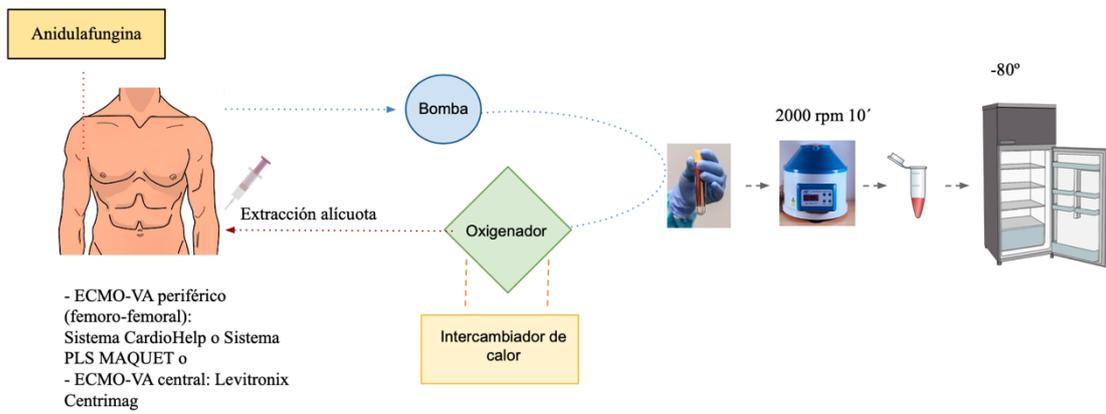


Figura 38: Reproducción del estudio *in vivo* ECMO-VA. Extracción y procesado de las muestras.

5. RESULTADOS

5.1 Descripción de los casos

Caso Clínico 1

Paciente varón de raza blanca, de 51 años, sin antecedentes de interés, ingresado en la unidad de cuidados intensivos de otro centro por traumatismo torácico grave tras atropello. Desarrolló un cuadro de SDRA secundario con volet costal asociado. Se trasladó el equipo ECMO del Hospital La Fe y se inició asistencia con ECMO-VV yugulo-femoral derecha con ventilación mecánica ultra protectora con flujo sanguíneo de 3,5 lpm y flujo de 2 lpm de gas. En su evolución, presentó cuadro de sepsis con sospecha de infección fúngica a los 21 días de asistencia con ECMO con *Candida score* de 4,058 puntos. Se pautó anidulafungina según criterio médico a la dosis habitual. Tolerancia de la anidulafungina sin efectos relevantes. Se recogieron muestras a los 0, 15 y 30 minutos y tras 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas tras su inicio que se repitió al cuarto día del inicio del tratamiento con la misma secuencia.

Evolución lenta pero favorable. Preciso tratamiento quirúrgico por hemotórax complicado y traqueotomía por ventilación prolongada. Desarrolló NAVM con bacteriemia secundaria por *Pseudomona aeruginosa* que se resolvió con tratamiento antibiótico dirigido con colistina y aztreonam. Mejoría posterior con retirada del ECMO. Tras 61 días de estancia el paciente pudo ser trasladado a la sala y a los 73 días de estancia hospitalaria total, dado de alta a su domicilio.

Caso Clínico 2

Paciente varón de raza blanca, de 60 años, y con antecedentes personales de dislipemia y cardiopatía isquémica, que ingresó en la unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico de *shock* cardiogénico secundario a miocardiopatía dilatada terminal de origen isquémico. Tras intervención quirúrgica con plastia de la válvula mitral, plicatura de un aneurisma postero-basal con cierre de orejuela y ablación por taquicardia ventricular recurrente, evolucionó a cuadro de *shock* y se inició asistencia cardiocirculatoria con ECMO-VA fémoro-femoral con 4 lpm de flujo sanguíneo y 3 lpm de flujo de gas. Tras el implante se trasladó al Hospital La Fe por el equipo de ECMO. A los diez días del inicio de la asistencia con ECMO, el paciente desarrolló un cuadro de sepsis. Se inició tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam y antifúngico con anidulafungina según criterio médico por *Candida score* elevado de 3.942 puntos. Tras la resolución del cuadro de sepsis, el paciente se incluyó en código 0 para trasplante cardíaco. A los 15 días de estancia el paciente fue trasplantado. Evolución posterior desfavorable con disfunción primaria del injerto y dependencia de la asistencia extracorpórea. Tras mejoría inicial y retirada del ECMO, el paciente desarrolló nuevo cuadro de sepsis con NAVM por *Klebsiella pneumoniae* betalactamasa de espectro extendido que se trató con colistina y meropenem. Posteriormente, el paciente presentó un cuadro de deterioro neurológico secundario a múltiples infartos cerebrales en ambos núcleos lenticulares, lóbulo occipital izquierdo y parietal izquierdo inmediatamente superior a la cisura de Silvio. Finalmente, el paciente fue *exitus*.

Caso Clínico 3

Paciente varón de 61 años de raza blanca, con antecedentes de dislipemia e HTA, que ingresó por neumonía por Gripe A H1N1. Tras estabilidad clínica inicial presentó

deterioro clínico y necesidad de intubación orotraqueal. Tras cinco días de ventilación mecánica y mayor deterioro respiratorio con cuadro de distrés, se inició asistencia cardiocirculatoria con ECMO-VV con canulación yugulo-femoral. El circuito empleado fue el PLS de Maquet con flujo sanguíneo 3.5 lpm y flujo de gas de 3 lpm. A los 19 días de estancia y 6 de asistencia extracorpórea, el paciente presentó cuadro de sepsis con SIRS asociado. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro y antifúngico con anidulafungina por sospecha de infección fúngica asociada. *Candida score* 3,15 por colonización multifocal de *Candida spp.* y sepsis severa. Se aisló *Klebsiella pneumoniae* betalactamasa de espectro extendido en muestras de exudado rectal y orina. Tras inicio del cuadro antimicrobiano, mejoró el cuadro de sepsis y tras 10 días de asistencia, coincidiendo con la segunda extracción para ver niveles del fármaco se pudo retirar el ECMO, por lo que no se pudo realizar la segunda extracción. El paciente pudo ser dado de alta tras 31 días de estancia y 13 días de asistencia total con ECMO.

Caso Clínico 4

Paciente varón de 59 años, de raza blanca, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, HTA, dislipemia, tabaquismo y cardiopatía isquémica crónica, que ingresó por un infarto de miocardio con BRIHH. La coronariografía realizada de urgencia mostró enfermedad de TCCI y tres vasos con posibilidad de revascularización quirúrgica a arteria descendente anterior que se realizó de urgencia. Tras intervención quirúrgica urgente, tuvo una evolución inicial favorable y el paciente pudo ser trasladado a la sala de hospitalización. No obstante, tras presentar de nuevo un cuadro de insuficiencia cardíaca e inestabilidad hemodinámica, reingresó en la UCI. Evolución tórpida posterior con dependencia de drogas vasoactivas. Se inició asistencia con Levitronix® tras 31 días de estancia hospitalaria con drenaje en ápex del ventrículo izquierdo y retorno en arteria

subclavia izquierda con 3 lpm de flujo sanguíneo sin oxigenador de membrana ensamblado al circuito. El séptimo día de asistencia, el paciente presentó cuadro de sepsis. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro y tratamiento con anidulafungina según criterio médico con puntuación por *Candida score* de 5,055 puntos. Desarrolló NAVM por *Acinetobacter baumannii* con bacteriemia secundaria que se trató con amikacina y ampicilina-sulbactam. Tras mejoría inicial, el paciente presentó deterioro neurológico brusco con midriasis arreactiva. Se realizó un TC cerebral que mostró una lesión isquémica occipital izquierda con lesiones también isquémicas en ambos lóbulos parietales, con ausencia de reactividad y signos de afectación difusa grave en el EEG. Finalmente, tras 52 días de estancia hospitalaria y 20 días de asistencia cardiocirculatoria, el paciente fue exitus.

Caso Clínico 5

Paciente varón de 49 años, con antecedentes de tabaquismo y hábito enólico moderado, que ingresó por SDRA secundario a traumatismo torácico. La evolución en su hospital de procedencia fue desfavorable. Desarrolló un cuadro de distrés grave y a los cinco días de evolución, se inició asistencia con ECMO-VV. Se trasladó a nuestro centro (equipo ECMO). Tras canulación yugulo-femoral se inició asistencia con flujo sanguíneo de 3,5 lpm y 4 lpm de flujo de gas. Evolución desfavorable condicionada por cuadro de sepsis, fracaso renal agudo y coagulopatía intravascular diseminada. Se inició HDFVVC y tratamiento antibiótico de amplio espectro y antifúngico con anidulafungina según criterio médico con *Candida score* de 4,058 puntos. Precisó de nueva canulación con acceso yugular derecho con cánula de doble luz por infección en acceso vascular femoral. En herida quirúrgica se aisló *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* que se trató con

tigeciclina. A pesar de todas las medidas realizadas el paciente presentó cuadro de shock séptico refractario y fue exitus a los 27 días de estancia y asistencia con ECMO.

Caso Clínico 6

Paciente varón de 17 años, de raza blanca, con antecedente de asma extrínseca, que ingresó con el diagnóstico de SDRA y disfunción cardiaca severa secundaria a gripe A H1N1. Se inició asistencia con ECMO-VA femoro-femoral y se trasladó a nuestro centro por el equipo ECMO. Su evolución posterior fue inicialmente desfavorable. A los dos días de iniciar terapia con ECMO, desarrolló dilatación ventricular izquierda. Se colocó cánula de descarga en ápex del ventrículo izquierdo. Complicación posterior con trombosis de la cánula de drenaje femoral y reimplante de cánula venosa por vena femoral contralateral. Tras nueva trombosis de la nueva cánula femoral, se retiró y se pasó a asistencia extracorpórea con drenaje por ápex del ventrículo izquierdo y retorno por arteria femoral. Desarrolló un cuadro de sepsis posterior. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro y antifúngico con anidulafungina según criterio médico. Solo se aisló *Klebsiella pneumoniae* betalactamasa de espectro extendido en múltiples muestras de exudado rectal en cultivos de vigilancia. No se pudo completar el cuarto día la extracción de niveles de anidulafungina, por estar el paciente de nuevo en el quirófano. Ese mismo día se implantó sistema Levitronix® y nuevo sistema ECMO-VA por deterioro respiratorio. El ECMO-VA se pudo retirar a las 48 horas. Quedó asistido desde entonces solo con Levitronix®. Tras inclusión en código 0 para trasplante cardíaco y con resolución del cuadro sepsis, el paciente fue trasplantado. Evolución posterior favorable y fue dado de alta a sala de hospitalización tras 50 días de estancia en UCI.

Caso Clínico 7

Mujer de 50 años, con antecedentes de depresión, que ingresó por cuadro de *shock* cardiogénico secundario a infarto agudo de miocardio por lesión de TCCI. Se complicó con nueva obstrucción del TCCI por disección proximal del *stent* implantado. Su evolución inicial fue desfavorable y precisó de asistencia con ECMO-VA fémoro-femoral con flujo de sangre 3,5 lpm y 4 lpm de flujo de gas. Al décimo día de estancia en UCI presentó cuadro de sepsis. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro con amikacina, daptomicina y meropenem y tratamiento antifúngico con anidulafungina. No se extrajeron niveles de anidulafungina al cuarto día por cambio del circuito y transferencia a asistencia con Levitronix®. Complicación posterior con desarrollo de SDRA por sangrado pulmonar. Se intercaló oxigenador de membrana y se inició ventilación mecánica protectora. Tras la resolución del cuadro de distrés pudo ser retirado sin incidencias. Presentó bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasas con aislamiento también en punta de catéter, que se trató con meropenem y cambio del catéter.

Tras inclusión en Código 0 la paciente se trasplantó. Se retiró asistencia extracorpórea. Evolución posterior favorable y traslado a sala de hospitalización tras 98 días de estancia. No obstante, en el contexto de hipertrigliceridemia grave y sospecha de pancreatitis, la paciente evolucionó a fracaso multiorgánico y finalmente fue *éxitus*.

Caso Clínico 8

Varón de 44 años, con antecedentes de tabaquismo, que ingresó por *shock* cardiogénico tras infarto agudo de miocardio. Se realizó intervencionismo coronario urgente con implante de *stent* en la arteria coronaria descendente anterior en su porción media y en la arteria circunfleja en su porción proximal. Su evolución posterior fue desfavorable con

cuadro de *shock*. Se inició perfusión de drogas vasoactivas y se implantó un balón de contrapulsación. Por persistencia del cuadro de *shock* con disfunción grave del ventrículo izquierdo, se inició asistencia con ECMO-VA por acceso femoro-femoral. Tras estabilidad clínica inicial, el paciente presentó cuadro de sepsis. Se inició tratamiento antibiótico empírico con piperacilina/tazobactam y amikacina y posteriormente con anidulafungina por persistencia del cuadro de sepsis con colonización multifocal por *Candida* spp. con Candida score de 4,058. A los 18 días de asistencia con ECMO, se retiró y se inició asistencia con Levitronix®.

Su evolución posterior continuó siendo desfavorable, condicionada por múltiples infartos cerebrales tanto en la circulación anterior como posterior de causa tromboembólica, como por un proceso séptico concomitante con aislamiento de *Candida auris* en sangre y en accesos vasculares, con aislamiento, incluso, en la misma cánula apical de drenaje del Levitronix®. Se trató con recambio del circuito y biterapia con anidulafungina e isavuconazol.

Tras mejoría del cuadro, el paciente fue incluido en lista de código 0 para trasplante cardíaco y fue trasplantado. Su evolución posterior continuó siendo desfavorable. Al segundo día del trasplante presentó un infarto agudo de miocardio con estenosis completa de la arteria coronaria descendente anterior. Se liberó un *stent* y se inició doble antiagregación con AAS y clopidogrel. Precisó de perfusión de heparina sódica por trombosis de vena braquial del miembro superior derecho. Se inició HDFVVC por insuficiencia renal. A pesar del tratamiento antifúngico, a los 18 días del trasplante, el paciente presentó de nuevo candidemia por *Candida auris*. Tras presentar nuevo deterioro neurológico, se realizó un TC cerebral que mostró una transformación hemorrágica de los infartos cerebrales previos. Evolución posterior a fracaso multiorgánico con desarrollo

además de ictericia no obstructiva y disfunción cardíaca por posible rechazo del injerto. Finalmente, tras 189 días de estancia hospitalaria el paciente falleció. Sus cánulas se analizaron mediante microscopía electrónica de barrido criogénico (cryo-SEM) con un microscopio JEOL JSM-5410 (Jeol, Tokio, Japón) y se encontró *Candida auris* en el *biofilm* (figura 39) de forma abundante (148).

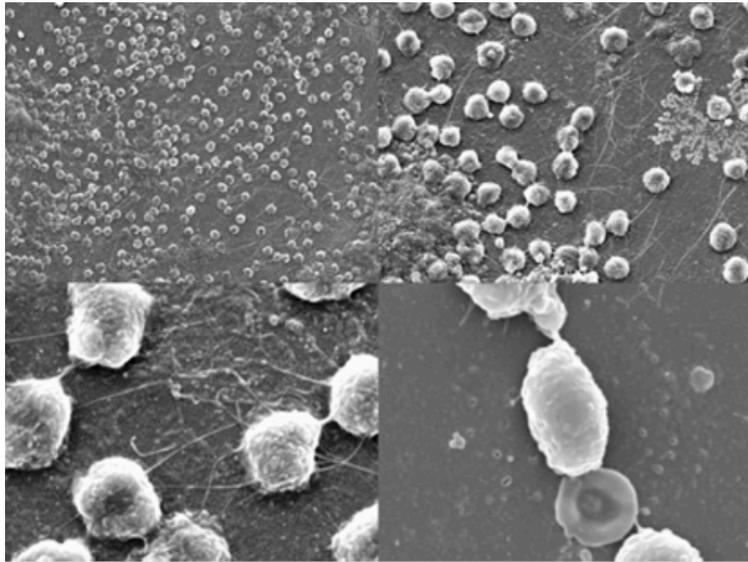


Figura 39: *Biofilm* por *Candida auris* en cánula central del ECMO del Caso Clínico 8. Gimeno Costa R et al. Biomed J Sci & Tech Res 31(2)-2020

Caso Clínico 9

Mujer de 33 años, con antecedentes de conectivopatía indiferenciada en tratamiento con metotrexate y ácido fólico, que ingresó por SDRA secundario a hemorragia alveolar y fracaso renal agudo. Se trató inicialmente con corticoides e inmunoglobulinas y posteriormente con plasmaféresis y ciclofosfamida sin respuesta clínica inicial. Preciso de HDFVVC por fracaso renal agudo. Tras detección de autoanticuerpos compatibles (ANCA positivos, patrón P-ANCA) se diagnosticó de poliangeítis microscópica con capilaritis renal y pulmonar. Ante la mala evolución clínica, con SDRA grave, se inició

asistencia extracorpórea con ECMO-VV femoro-femoral con inicio de ventilación mecánica ultraprotectora y se trasladó al Hospital La Fe (equipo ECMO). Su evolución posterior fue lenta pero favorable. Se completaron hasta ocho sesiones de plasmaféresis y se continuó el tratamiento con corticoides. Como complicación posterior, presentó un cuadro de sepsis con SIRS asociado. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro con piperacilina-tazobactam que posteriormente se sustituyó por meropenem además de asociar amikacina y linezolid por persistencia de fiebre y aumento de los reactantes de fase aguda. Se amplió con tratamiento con anidulafungina por sospecha de infección fúngica con múltiple colonización por *Candida especies* y sepsis severa con Candida score elevado de 3,15 puntos. En múltiples muestras de cultivos de vigilancia se aisló *Klebsiella pneumoniae* betalactamasa de espectro extendido. Finalmente se trató con tigeciclina y gentamicina. Tras 28 días de asistencia con ECMO, pudo ser retirado sin incidencias. Inicialmente precisó de HDFVVC que, tras mejoría de la función renal, pudo ser suspendida. También se trató con ciclosporina y dexametasona por presentar síndrome hemofagocítico.

La paciente finalmente mejoró de forma progresiva y tras 61 días de estancia fue dada de alta a la sala de hospitalización.

Caso Clínico 10

Varón de 43 años, sin antecedentes personales de interés, que ingresó por SDRA secundario a neumonía por gripe A H1N1. Tras cuadro de distrés grave refractario al tratamiento habitual, se inició asistencia cardiocirculatoria con ECMO-VV por acceso femoro-femoral y se inició ventilación mecánica ultraprotectora. Tras el inicio de la asistencia, se trasladó al Hospital La Fe (equipo ECMO). Su evolución inicial fue tórpida marcada por inestabilidad hemodinámica con disfunción ventricular derecha. Tras

canular la arteria subclavia derecha se convirtió el ECMO-VV en ECMO-VA. Se usaron las dos cánulas femorales para el drenaje venoso. Desarrolló isquemia en el miembro superior derecho y se cambió la cánula de retorno de la arteria subclavia derecha a la arteria axilar izquierda. Se inició tratamiento con óxido nítrico por hipertensión pulmonar grave y HDFVVC por deterioro de la función renal. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro con piperacilina/tazobactam y linezolid por cuadro de sepsis y se retiró la ceftriaxona que llevaba pauta desde su hospital de origen. Por persistencia de la sepsis y con colonización múltiple por *Candida krusei*, *glabrata* y *auris* en cultivos de vigilancia, se inició tratamiento con anidulafungina. En el momento del tratamiento antifúngico el paciente ya no precisaba de diálisis y la configuración del ECMO era VA. Se aisló *Klebsiella pneumoniae* betalactamasa de espectro extendido en muestras respiratorias. Se modificó pauta antibiótica y se inició tratamiento con meropenem y amikacina.

Finalmente, mejoría progresiva y retirada del ECMO tras 9 días desde su inicio. No se extrajo una segunda determinación por haberse retirado el dispositivo.

Caso Clínico 11

Varón de 40 años, VIH no conocido, que ingresó por SDRA secundario a neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Su evolución fue desfavorable desde el principio con SDRA grave refractario al tratamiento. Se inició asistencia con ECMO-VV yugulo-femoral y se inició ventilación mecánica ultraprotectora. Se trasladó al Hospital La Fe (equipo ECMO). Se trató con trimetropin/sulfametoxazol y metilprednisolona y se inició tratamiento antirretroviral (lamivudina y raltegravir) y ganciclovir (carga viral CMV 36.390 copias/mL). Se sustituyó la anticoagulación de heparina por bivalirudina por desarrollar trombocitopenia inducida por heparina. Su evolución posterior continuó

siendo desfavorable condicionada por cuadro de sepsis y hemorragia pulmonar. Se aisló en muestras respiratorias *Pseudomona aeruginosa* que se trató con ceftolozane/tazobactam y ciprofloxacino, *Enterococcus faecalis* en sangre con linezolid y *Candida auris* en sangre que se trató inicialmente con anidulafungina y posteriormente en combinación con isavuconazol. Preciso de múltiples fibrobronoscopias para retirada de coágulos del árbol bronquial y diálisis por fracaso renal que no coincidió en el momento del estudio. En el momento de la extracción de la sangre para la determinación de anidulafungina, se había cambiado el circuito por uno nuevo por disfunción de este y tenía 12 días de antigüedad.

Finalmente, en el contexto de hemoneumotórax masivo, y en situación de fracaso multiorgánico, el paciente fue exitus tras 38 días de estancia en UCI y de asistencia con ECMO.

5.2 Análisis clínico de los pacientes

Se incluyó un total de once pacientes. Cinco fueron asistidos con ECMO-VV y seis con ECMO-VA. Todos completaron la curva farmacocinética del primer día y seis completaron también la curva del cuarto día. En dos de los pacientes que no se realizó el estudio el cuarto día fue por retirada previa del dispositivo por mejoría clínica (casos 3 y 10), otros dos por coincidir la extracción de sangre con intervención quirúrgica y transferencia del paciente al quirófano (casos 6 y 7) y el quinto por haber fallecido antes de que se realizara la segunda extracción (caso 11). Se extrajeron un total de 153 muestras (99 correspondientes al primer día de tratamiento y 54 al cuarto día).

En todos los pacientes se administró la misma dosis según recomendación de ficha técnica con 200 mg de dosis de carga el primer día y 100 mg días sucesivos incluido el cuarto día de la extracción de muestras. Diez pacientes eran portadores de dispositivos ECMO

periféricos con oxigenador de membrana y uno con canulación central asistido con sistema de asistencia Levitronix® sin oxigenador de membrana. Dos de los pacientes asistidos con ECMO llevaban asociado en paralelo un sistema de hemodiafiltración continua con máquina Fresenius multiFiltrate machine con filtro Ultraflux 1000s.

Las características basales demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 5. Nueve pacientes (81,8%) eran hombres. Todos los pacientes eran jóvenes con una media de edad de 46 años. El paciente más joven tenía 17 y el mayor 61 años. A excepción de un paciente de raza negra, todos eran de raza caucásica. El IMC medio fue de 26,67 (DE 2,45) Kg/m². Cuatro pacientes tenían una función renal normal y el resto disfunción renal con AKIN-III en tres de ellos (27,3%) y diálisis en dos (11,2%). Todos tenían hipoalbuminemia, diez pacientes con cifras inferiores a 2,4 g/l y uno de ellos con cifras inferiores a 1,5 g/l. Todos los pacientes mostraron escalas de gravedad elevada con medias de APACHE de 20,63 (DE 8,72), SOFA 8,54 (DE 8,54) y SAPS III 66,36 (DE 11,82).

No hubo diferencias ni en edad, sexo e IMC entre los dos grupos (tabla 6). De los cinco pacientes asistidos con ECMO-VV, en dos fue por traumatismo torácico, en uno por neumonía secundaria a *Pneumocystis jiroveci*, otro por hemorragia alveolar autoinmune y el quinto por neumonía por gripe A H1N1. Dos de los pacientes asistidos con ECMO-VA tenían disfunción cardíaca por gripe A H1N1. En uno de ellos (caso 3) la asistencia fue directamente con ECMO-VA y el otro paciente (caso 10) se convirtió el ECMO-VV inicial a ECMO-VA tras desarrollar disfunción cardíaca más tarde. Otros tres de los pacientes asistidos con ECMO-VA presentaban cardiopatía isquémica y el quinto, la causa del *shock* cardiogénico era una miocardiopatía dilatada terminal. Los dos pacientes que precisaron de diálisis fueron asistidos con ECMO-VV. Seis pacientes fallecieron (54,5%) cuatro de ellos asistidos con ECMO-VA y dos con ECMO-VV con una

supervivencia global del 45,5% (60% para los pacientes asistidos con ECMO-VV y 33,4% para los asistidos con ECMO-VA).

Tabla 5: Características basales demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. IMC: Índice de masa corporal; AKI: *Acute Kidney Injury* según clasificación AKIN (*Acute Kidney Injury Network*). TRR: Terapia de reemplazo renal; APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*

	ECMO (n = 11)
Características demográficas	
Género	
Hombres, n (%)	9 (81,8%)
Mujeres, n (%)	2 (18,2%)
Edad, años (media, DE)	46 (DE 13,03)
Raza	
Caucásica (n, %)	10 (90,9%)
Negra (n, %)	1 (9,1%)
IMC (Kg/m ²)	26,67 (DE 2,45)
Características clínicas	
Función renal/TRR	
Normal	4 (36,36%)
AKIN-I	3 (27,27%)
AKIN-II	1 (9,1%)
AKIN-III	3 (27,27%)
TRR	2 (11,2%)
Hipoalbuminemia (g/dl)	
2,5-3 g/dl	1 (9,1%)
1,5-2,4 g/l	9 (81,8%)
<1,5 g/l	1 (9,1%)
Escalas de gravedad	
APACHE II (media, DE)	20,63 (8,72)
SOFA (media, DE)	8,54 (4,18)
SAPS III (media, DE)	66,36 (11,82)

Tabla 6: Características de los pacientes incluidos en el estudio según tipo de asistencia. SDRA: *Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto*. APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*. SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*.

	ECMO (n = 11)	ECMO-VV (n = 5)	ECMO-VA (n = 6)
Datos demográficos			
Edad, media (DE)	46,18 (DE 13,02)	43,6 (DE 8,34)	47,9 (DE 15,5)
Hombres, n (%)	9 (81,8%)	3 (75%)	6 (85,7%)
IMC, media (DE) (Kg/m ²)	26,67 (DE 2,45)	27,8 (DE 2,89)	26 (DE 2,12)
Motivo de ingreso n (%)			
Cardiopatía isquémica, n (%)	3 (27,3%)	-	3 (50%)
Cardiopatía dilatada terminal, n (%)	1 (9,1%)		1 (16,6%)
Gripe A H ₁ N ₁ , n (%)	3 (27,3%)	1 (20%)	2 (33,3%)
Traumatismo torácico, n (%)	2 (11,2%)	2 (40%)	-
Hemorragia alveolar, n (%)	1 (9,1%)	1 (20%)	-
<i>Pneumocystis jiroveci</i> , n (%)	1 (9,1%)	1 (20%)	-
Escalas de gravedad			
SAPS III, media (DE)	66,09 (DE 11,821)	74,25 (DE 5,56)	61,4 (DE 12,79)
APACHE II, media (DE)	20,63 (DE 8,72)	21,5 (DE 7,77)	20,14 (DE 9,79)
SOFA, media (DE)	8,54 (DE 4,18)	12,67 (DE 6,66)	6,85 (DE 1,57)
Terapia reemplazo renal, n (%)	2 (18%)	2 (40%)	0
Mortalidad, n (%)	6 (54,5%)	2 (40%)	4 (66,6%)
Parámetros ECMO			
Flujo sanguíneo (lpm) media (DE)	3,5 (DE 0,9)	4,2 (DE 1,1)	3,2 (DE 0,6)
Flujo de gas (lpm), media (DE)	3,9 (DE 2,4)	5,4 (DE 2,9)	3 (DE 1,7)

Los datos clínicos, tipo de conexión y canulación para cada paciente estudiado se muestran en la tabla 7.

En cuatro pacientes de los cinco asistidos con ECMO-VV la canulación fue yugulo-femoral y solo en uno fémoro-femoral. A excepción del caso número 4 que fue asistido con sistema Levitronix® con canulación de drenaje desde ápex del ventrículo izquierdo y retorno a través de arteria subclavia izquierda, en el resto de los pacientes, los accesos vasculares fueron femoro-femoral tanto para drenaje como para retorno de la sangre oxigenada. El sistema mayoritariamente empleado fue el HLS y solo se empleó un sistema PLS para un paciente (caso 3). De los 11 pacientes, en seis de ellos se desplazó el equipo ECMO a otro centro, se inició la asistencia y posteriormente se trasladaron a nuestro centro por medio de transporte terrestre o aéreo (helicóptero).

Todos los pacientes tratados con anidulafungina tenían sospecha clínica de candidemia o candidiasis invasiva con puntuación superior a 3 de *Candida score* con una media de 3,89 (DE 0,56) (Tabla 8). En 2 pacientes (caso 8 y 11) el agente causal fue *Candida auris*.

Todos los pacientes tuvieron asistencia con ECMO prolongada. La media de días totales de asistencia fue de 36,6 días (DE 30,1) con una media de 14,8 días de uso del dispositivo en el momento de la administración de anidulafungina y extracción de las muestras. El circuito más joven en el momento del estudio tenía 4 días (caso número 10) y el más antiguo 30 (caso número 8). Todos los pacientes tuvieron una estancia prolongada en UCI con una media de 60,45 días (DE 45,48) siendo la estancia más corta la del paciente número cinco con 27 días de estancia y la más prolongada la del paciente número 8 con una estancia total de 189 días.

Tabla 7: Datos clínicos, tipo de conexión y tipo de canulación para cada paciente estudiado. IMC: Índice de masa corporal; SDRA: Síndrome de distrés del adulto; VV: Veno-venoso; VA: Veno-arterial; HDFVVC: Hemodiafiltración veno-venosa continua; HLS: *CardioHelp*; PLS: *Permanent Life Support*; VI: Ventrículo izquierdo.

Paciente	Edad (años)	Sexo	IMC	Raza	Diag. Principal	ECMO	Canulación	Sistema	Oxigenador de Membrana	HDFVVC
1	51	Varón	32,1	Caucásica	Traumatismo torácico SDRA	VV	Yugular-Femoral	HLS	Si	No
2	60	Varón	22,5	Caucásica	<i>Shock</i> cardiogénico. Miocardiopatía dilatada terminal de origen isquémico	VA	Fémoro-femoral	HLS	Si	No
3	61	Varón	23,9	Caucásica	Neumonía por Gripe A H1N1	VV	Yugular-Femoral	PLS	Si	No
4	59	Varón	28,3	Caucásica	<i>Shock</i> cardiogénico. Cardiopatía isquémica	VA	Ápex VI-Arteria subclavia izquierda	Levitronix®	No	No
5	49	Varón	26,8	Caucásica	Traumatismo torácico. SDRA	VV	Yugular-Femoral	HLS	Si	Si
6	17	Varón	26,1	Caucásica	Gripe A H1N1. SDRA. Disfunción cardíaca	VA	Fémoro-Femoral	HLS	Si	No
7	50	Mujer	27,3	Caucásica	<i>Shock</i> cardiogénico. Cardiopatía isquémica	VA	Fémoro-Femoral	HLS	Si	No
8	44	Varón	26,2	Caucásica	<i>Shock</i> cardiogénico. Cardiopatía isquémica	VA	Fémoro-Femoral	HLS	Si	No
9	33	Mujer	25,7	Caucásica	Hemorragia alveolar. Poliangeítis microscópica con capilaritis renal y pulmonar	VV	Fémoro-Femoral	HLS	Si	Si
10	43	Varón	27,8	Caucásica	Gripe A H1N1. Disfunción cardíaca derecha	VA	Fémoro-Femoral	HLS	Si	No
11	40	Varón	26,7	Negra	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> . SIDA	VV	Yugulo-Femoral	HLS	Si	No

Tabla 8: Característica clínicas de los casos tratados con ECMO. APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*. SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*. SAPS: *Simplified Acute Physiology Score III*.

Paciente	APACHE II	SOFA	SAPS III	Candida Score	Días de antigüedad del circuito	Días totales de ECMO	Días de estancia total en la UCI
1	31	5	77	4,058	15	23	61
2	32	7	85	3,942	10	15	45
3	11	8	61	3,15	7	13	31
4	16	5	50	5,055	16	20	52
5	22	16	66	4,058	8	22	27
6	13	5	52	4,147	17	48	50
7	15	8	52	4,058	20	80	80
8	36	6	66	4,058	30	107	189
9	21	17	76	3,15	14	28	61
10	18	9	67	3,15	4	9	31
11	12	8	78	4,058	22	38	38
Media (DE)	20,63 (8,72)	8,54 (4,18)	66,36 (11,82)	3,89 (0,56)	14,82 (7,50)	36,63 (30,82)	60,45 (45,48)

En la tabla 9 se desglosan las escalas pronósticas, días de estancia en UCI, días de asistencia en ECMO y días de antigüedad del circuito en el momento de extracción de las muestras, según la asistencia ECMO-VV o ECMO-VA empleada. No hubo diferencias en las escalas de gravedad APACHE II (ECMO-VA 20,14 (DE 9,79) vs ECMO-VV 21,5 (DE 7,77), $p = 0,69$), SAPS III (ECMO-VA 61,4 (DE 12,79) vs ECMO-VV 74,25 (5,56), $p = 0,26$) ni SOFA (ECMO-VA 6,85 (6,66) vs ECMO-VV 12,67 (DE 6,66), $p = 0,10$) entre los dos grupos según la diferente asistencia empleada.

Tabla 9: Característica clínicas de los casos separados por grupos ECMO-VV y ECMO-VA. APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*. SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*. SAPS: *Simplified Acute Physiology Score III*.

	APACHE II	SOFA	SAPS III	Días totales de ECMO	Candida Score	Días de antigüedad del circuito	Días de estancia total en la UCI
ECMO VV	21,5 (7,77)	12,67(6,66)	74,25 (5,56)	24,8 (9,14)	3,95 (0,61)	13,2 (6,05)	68,28 (55,72)
ECMO-VA	20,14 (9,79)	6,85 (1,57)	61,4 (12,79)	46,5 (39,71)	3,83 (4,45)	16,16 (8,86)	46,75 (17,05)
Media (DE)	20,63 (8,72)	8,54 (4,18)	66,36 (11,82)	36,63 (30,82)	3,89 (0,56)	14,81 (7,50)	60,45 (45,48)

Los grupos también fueron similares en cuanto estancia en UCI, días totales de asistencia con ECMO y días de antigüedad del circuito en el momento del estudio. Aunque la estancia en la UCI fue más prolongada para los pacientes asistidos con ECMO-VV que en los pacientes asistidos con ECMO-VA, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos con asistencia de 68,28 (DE 55,72) para asistencia VV y 46,75 (DE 17,05) para asistencia VA, $p=0,28$, con una estancia media global en la UCI de 60,45 días (DE 45,48). La duración de la asistencia con ECMO fue prolongada en los dos grupos sin diferencias significativas entre ambos: ECMO-VV 24,8 (DE 9,16) días y ECMO-VA 46,5 (39,71) días, $p=0,26$). En el momento del inicio del tratamiento con anidulafungina y extracción de muestras, el dispositivo tenía una media de uso de 14,81 días (DE 7,50), algo mayor para circuitos de ECMO-VV (16,2 (DE 8,86) y de 13,2 (DE 6,05) en ECMO-VA sin diferencias entre ambos grupos ($p=0,54$).

En las tablas 10 y 11 se detallan los parámetros bioquímicos por paciente el primer y cuarto día del estudio según tipo de asistencia de ECMO-VA o VV empleada y la diferencia de balance hídrico entre los dos días de la extracción. No hubo diferencias en las cifras de urea y creatinina entre los dos días de la extracción de las muestras con una media de cifra de urea de 80,5 mg/dl en el primer día y de 75,33 mg/dl para el cuarto día ($p=0,73$) y cifra de creatinina de 1,15 mg/dl el primer y 1,33 mg/dl el cuarto día ($p=0,44$). Tampoco hubo diferencias en las cifras de GOT y GPT entre los dos días de extracción con media de GOT de 75 UI/L el primer día y de 179 UI/L el cuarto día ($p=0,29$) y cifras de GPT de 133 UI/L para el primer día y 143,5 UI/L el cuarto día ($p=0,38$). La cifra de bilirrubina total también fue similar entre el primer y cuarto día del estudio (3,33 mg/dl el primer día y 1,81 mg/dl el segundo día, $p=0,23$). La albuminemia media el primer día fue de 1,93 mg/dl el primer día y 2,16 mg/dl el cuarto día ($p=0,24$). El pH sanguíneo también fue similar entre los dos días con media de 7,44 el primer día y 7,39 el segundo día ($p=0,026$).

Tabla 10: Detalle de los parámetros clínicos de los pacientes tratados con ECMO-VV y VA. Día 1. HDFVVC: Hemodiafiltración veno-venosa continua; SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Paciente	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	HDFVVC n (%)	Proteínas totales (g/dl)	Albúmina (g/dl)	GOT (UI/L)	GPT (UI/L)	Bilirrubina (mg/dl)	SIRS	pH
ECMO-VA										
2	116	1,4	No	4,7	2,1	66	56	3,24	Si	7,47
4	45	1,24	No	4,4	1,8	28	11	1	Si	7,47
6	202	3	No	5,4	2,4	272	-	1,03	Si	7,39
7	38	0,55	No	4	2	54	-	0,71	Si	7,39
8	42	0,73	No	5,1	2	37	80	1	Si	7,44
10	39	1,04	No	-	2,2	83	31	1,28	Si	7,44
Media (DE)	80,33 (66,77)	1,32 (0,87)	0 (0%)	4,72 (0,55)	2,08 (0,2)	90 (91,32)	44,5 (29,98)	1,37 (0,93)	6 (100%)	7,43 (0,03)

ECMO-VV

1	94	1,04	No	5	2,2	119	122	1	Si	7,43
3	32	0,67	No	5,9	2,8	52	-	1,42	Si	7,32
5	76	1,31	Si	3,7	1,5	152	508	1	Si	7,44
9	79	1,18	Si	5,3	2	48	21	12,79	Si	7,41
11	34	0,57	No	4,6	2,1	27	43	1	Si	7,54
Media (DE)	63 (28,23)	0,95 (0,32)	2 (40%)	4,9 (0,82)	2,12 (0,46)	79,6 (53,2)	173,5 (227,17)	344 (5,22)	5 (100%)	7,42 (0,07)

Tabla 11: Detalle de los casos tratados con ECMO-VV y VA. Día 4. HDFVVC: Hemodiafiltración veno-venosa continua; SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; BH: Balance hídrico; Cir: Cirugía

Paciente	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	HDFVVC n (%)	Proteínas totales (g/dl)	Albúmina (g/dl)	GOT (UI/L)	GPT (UI/L)	Bilirrubina (mg/dl)	SIRS	pH	BH	Motivo falta extracción
ECMO-VA												
2	108	1,4	No	5,1	2,4	136	122	1	Si	7,41	-1,3	-
4	121	2,5	No	4,7	1,8	24	11	1	Si	7,37	+2,5	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Cir
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Cir.
8	36	0,54	No	5,9	2,9	70	80	1	Si	7,44	-1,1	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Mejoría
Media (DE)	88,33 (45,78)	4,48 (5,21)	0	5,23 (0,61)	2,36 (0,55)	76,66 (56,29)	71 (56,04)	1(0)	3	7,40 (0,03)	0,03 (2,1)	-
ECMO-VV												
1	88	1,04	No	5,1	2,4	136	122	1	Si	7,41	-1,3	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Mejoría
5	64	1,53	Si	3,7	1,9	690	508	1	Si	7,41	-4,9	-
9	66	1	Si	4,7	1,6	18	21	5,9	Si	7,33	+4,4	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Exitus
Media (DE)	72,66 (13,31)	1,19 (0,29)	2	3,46 (1,76)	1,96 (0,4)	281,3 (358,8)	217 (257,02)	2,63 (2,82)	3	7,38 (0,04)	-0,26 (4,73)	-

5.3 Validación del método analítico.

La valoración de la anidulafungina en las muestras se llevó a cabo por cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa (HPLC) según el método descrito en el apartado de materiales y métodos. Un cromatograma tipo se representa en la figura 37. El patrón interno (voriconazol 25 mg/L) mostró un área de pico constante al tiempo de retención de 1.9 min en todos los análisis realizados. La anidulafungina se retuvo en la columna durante 5.5 min y mostró una relación entre áreas y concentraciones lineales en el intervalo de 0,05-10 mg/L.

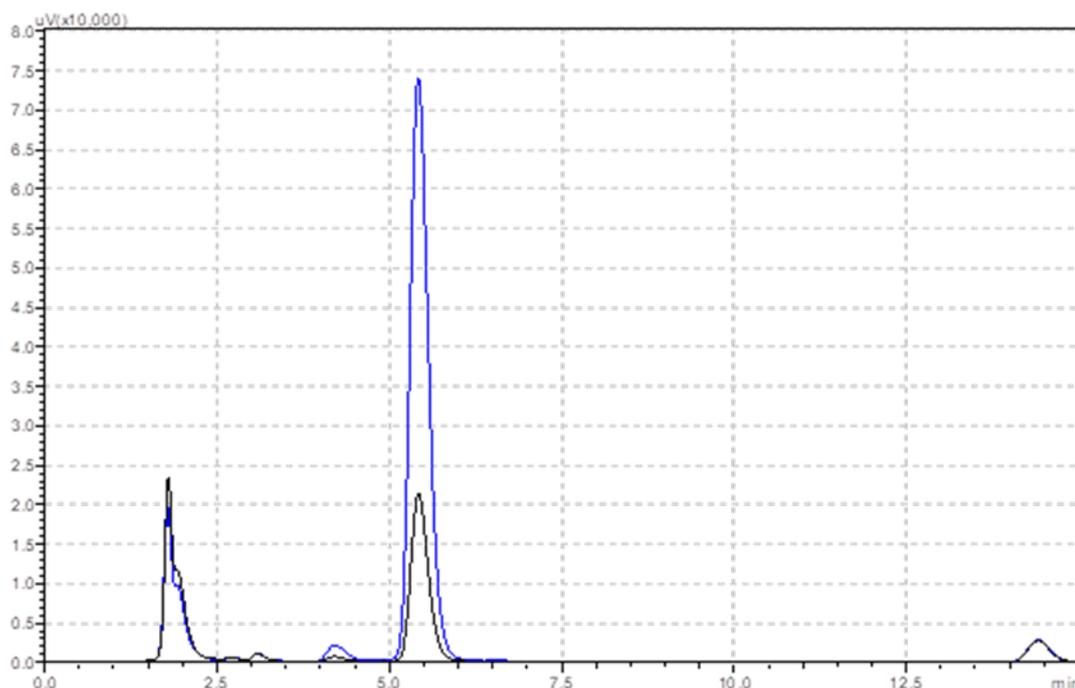


Figura 40: Cromatogramas de fluorescencia típicos de separación de anidulafungina en una muestra de suero de pacientes en las condiciones de análisis a dos concentraciones diferentes: azul (1 mg/L), negro (0.25 mg/L).

Se prepararon curvas de calibración cada día, siendo en todos los casos lineales a juzgar por los coeficientes de correlación (r^2) obtenidos, siempre superiores a 0.998. El límite de detección de la técnica es de 0,025 mg/L, mientras que límite de cuantificación es de 0,05

mg/L, ambos se obtuvieron aplicando la normativa de validación de métodos bioanalíticos de la FDA.

La precisión del método, medida a través del coeficiente de variación (CV %) se presenta en las tablas 12 y 13, que corresponden al ensayo realizado cuatro veces un mismo día y al realizado en cinco días distintos y separados en el tiempo, respectivamente. Este parámetro indica que el método es suficientemente preciso.

Tabla 12: Valores de concentración de anidulafungina incluidos en el ensayo intradía (n=4).

Concentración ensayada (µg/mL)	Concentración experimental media (µg/mL)	CV (%)	Error relativo (%)
0,1	0,1 ± 0,03	16,21	12,07
1	1,01 ± 0,03	8,63	-6,49
5	4,99 ± 0,07	4,27	1,62
10	10,01 ± 0,15	11,81	0,19

Tabla 13: Valores de concentración de anidulafungina obtenidos en ensayos de días distintos (n=5).

Concentración ensayada (µg/mL)	Concentración experimental media (µg/mL)	CV (%)	Error relativo (%)
0,1	0,1 ± 0,02	15,5	5,5
1	1,00 ± 0,01	16,6	-3,7
5	4,96 ± 0,05	12,4	0,2

10

10,01 ± 0,06

11,1

2,5

La exactitud se evaluó a partir del error relativo, como se detalla en el capítulo de Materiales y métodos. Los errores relativos también inferiores al 15% en todos los casos, se encuentran dentro de los límites habituales aceptados. Los resultados se muestran en las tablas 12 y 13. Es posible, asimismo, verificar que no existe relación alguna entre la concentración y la exactitud.

5.4 Ensayo de adsorción de la anidulafungina al circuito ECMO *in vitro*.

La exploración del comportamiento de la anidulafungina en el circuito ECMO empleado, se realizó mediante el ensayo *in vitro* que se detalla y se modelaron las concentraciones en salino observadas en el sistema ECMO sometido a perfusiones intermitentes, mediante un modelo de degradación de tipo paralelo, tal como se indica en Material y métodos. Se obtuvieron las constantes de primer orden de degradación y el porcentaje que sigue cada una de las vías de degradación, tal como se muestra en la tabla 4 de Material y métodos.

Con estos datos se ha creado un modelo de perfusión múltiple en el sistema ECMO cuyo volumen inicial es de 600 ml. Se hacen perfusiones de 250 ml a tiempo cero, y de 100 mL a las 24, 48 y 72 horas (perfusiones de 4 horas de duración). Se calcula el volumen dentro del sistema (figura 41), considerando las extracciones de 15 ml cada 24 horas realizadas durante el ensayo para evitar la alarma de presión del sistema. Por tanto, se presenta un circuito cerrado en el que se incrementa el volumen, tal como se representa en la figura 41.

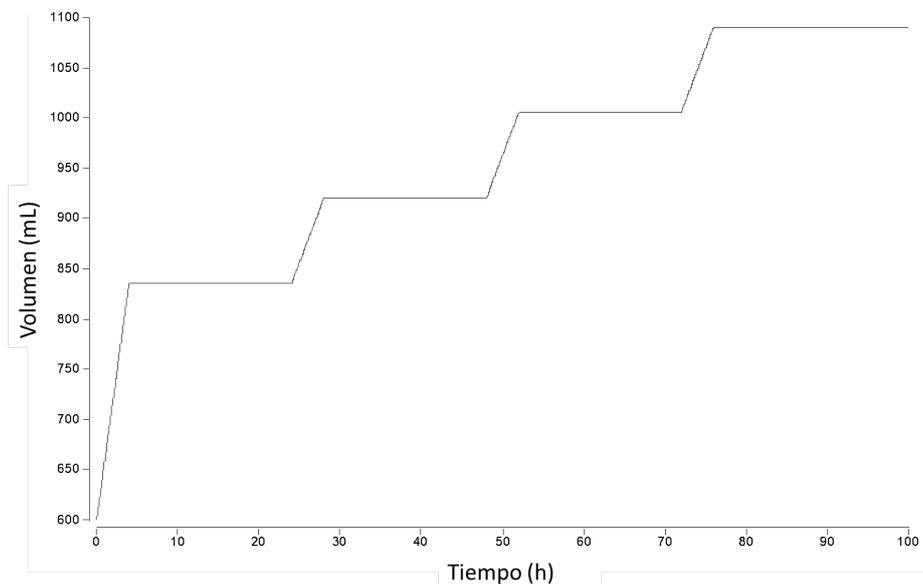


Figura 41: Volúmenes de salino (mL) dentro del sistema ECMO durante los 4 días de perfusión.

Dado que la administración de anidulafungina sufre un proceso de degradación somero en salino, ya comentado, se estima que parte de la dosis se degrada rápidamente y otra más lentamente. En general, en este tipo de procesos, se trata de dos reacciones químicas diferentes, una más rápida que sufren un pequeño número de moléculas de fármaco (16%), y otra más lenta, a la que son sometidas la mayoría de las moléculas del fármaco (84%), como se presenta en la tabla 10 del apartado de Material y métodos, que muestra las fracciones remanentes obtenidas.

Se calcula la cantidad de Anidulafungina que se introduce en el sistema con las perfusiones y su degradación teórica en base a los datos de la referencia mencionada, obteniendo el perfil cinético típico de un modelo de dosis múltiple, representado en la figura 42.

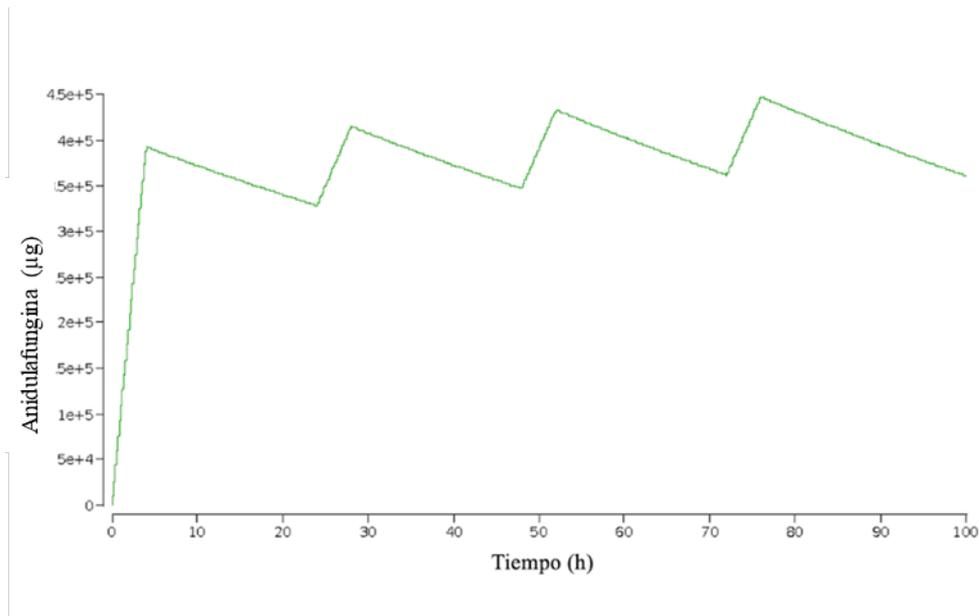


Figura 42: Cantidades de Anidulafungina teóricas en el sistema ECMO.

Por último, se estiman las concentraciones teóricas y se comparan con las medidas experimentalmente, de manera que se pueda observar si la degradación en salino en el sistema empleado es similar a los valores que predice el software. Gráficamente se observa que las concentraciones teóricas calculadas son superiores a las obtenidas experimentalmente, lo que apunta a la existencia de un proceso de adsorción a las membranas de oxigenación o a otro componente del sistema (línea verde figura 43). Por otra parte, las diferencias son más notables en el primer día de perfusión (32%) que el cuarto (16%), con concentraciones máximas teóricas de 470 y 420 mg/L en el primer y cuarto día respectivamente, frente a 319 mg/L y 354 mg/L en las experimentales. Este hecho podría deberse a una saturación progresiva de los lugares de unión adsorbente. Mediante este análisis, pues, se detecta la interacción física de la anidulafungina en suero fisiológico a los componentes del sistema ECMO a las dosis recomendadas en ficha técnica para el tratamiento de la infección fúngica en pacientes críticos (figura 43).

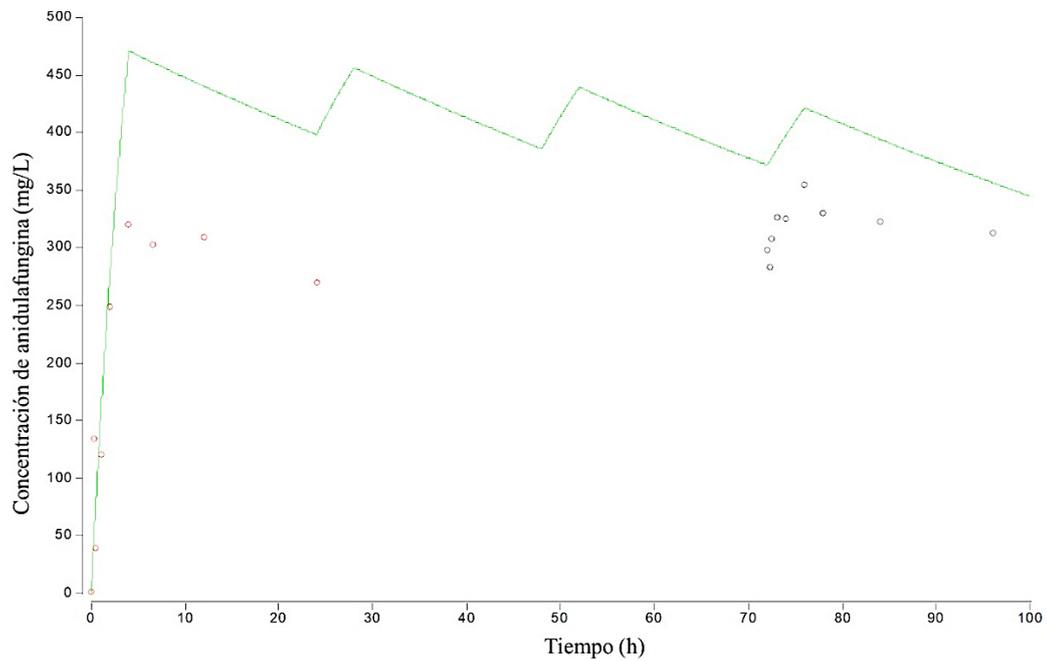


Figura 43: Concentraciones teóricas de Anidulafungina en el sistema ECMO (línea verde) y experimentales tras la perfusión del primer día (puntos rojos) y tras la perfusión del cuarto día (puntos negros).

5.5 Estudio farmacocinético de la anidulafungina en pacientes asistidos con ECMO.

En el análisis exploratorio de los pacientes estudiados no se observaron diferencias significativas en los valores de concentración promedio ni concentración individual entre las dos modalidades de conexión, venovenosa o venoarterial (figura 44). Además, el perfil farmacocinético coincide con otros estudios realizados en pacientes sin el sistema ECMO (Dupont *et. al*, 2017) (184).

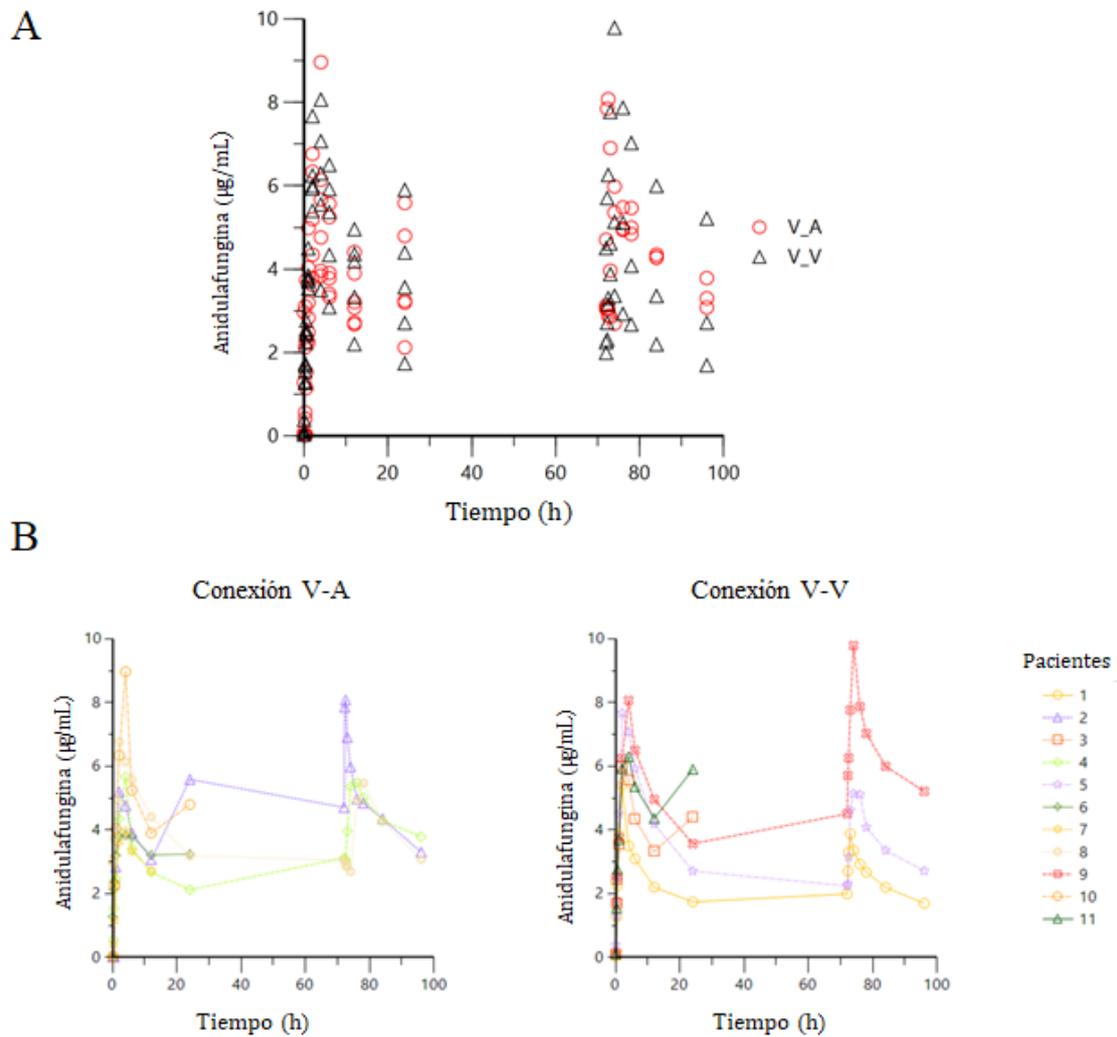


Figura 44: Concentraciones de Anidulafungina en los pacientes con conexión V-V y V-A superpuestas en función del tiempo (A) y por separado según el tipo de conexión V-A o V-V (B) de los 11 pacientes ensayados.

Tal como se describe en Material y métodos, se analizaron farmacocinéticamente las concentraciones obtenidas en cada paciente. Los resultados del ajuste del modelo monocompartimental se muestran en la figura 45, superpuestos a los valores experimentales.

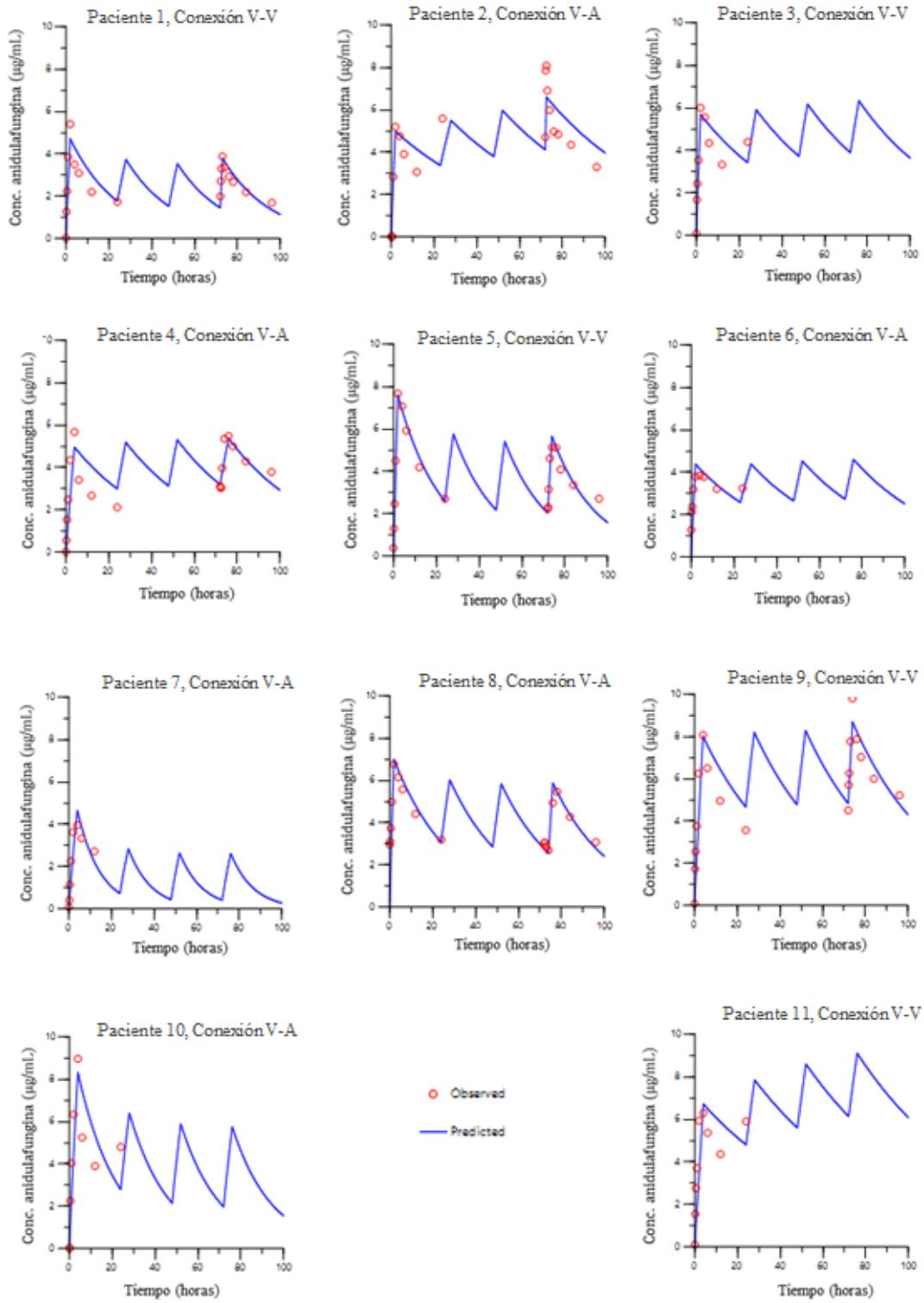


Figura 45: Concentraciones plasmáticas experimentales (puntos rojos) y predichas (línea azul) con un modelo monocompartimental.

Tabla 14: Constantes de velocidad de eliminación y volumen de distribución obtenidos para los pacientes con conexión V-V (arriba) y conexión V-A (debajo) con el modelo monocompartimental.

Paciente	Tipo	K10 (h ⁻¹)	±	DE	CV (%)	V (mL)	±	DE	CV (%)
1	V-V	0,045	±	0,007	15,1	40598,6	±	3772,9	9,3
3	V-V	0,023	±	0,012	52,6	34297,6	±	3569,4	10,4
5	V-V	0,049	±	0,003	6,0	25050,9	±	930,9	3,7
9	V-V	0,027	±	0,003	12,5	23643,9	±	2020,2	8,5
11	V-V	0,017	±	0,019	115,2	28755,1	±	5478,4	19,1
Promedio		0,032	±	0,014	43,3	30469,2	±	7002,568	23,0

Paciente	Tipo	K10 (h ⁻¹)	±	DE	CV (%)	V (mL)	±	DE	CV (%)
2	V-A	0,019	±	0,004	21,5	39366,8	±	4639,9	11,8
4	V-A	0,025	±	0,004	15,5	38319,6	±	4136,1	10,8
6	V-A	0,025	±	0,019	76,6	44467,7	±	7070,1	15,9
7	V-A	0,093	±	0,042	44,8	35792,7	±	5883,4	16,4
8	V-A	0,037	±	0,005	14,1	27542,5	±	2678,4	9,7
10	V-A	0,055	±	0,027	48,7	21576,4	±	3688,1	17,1
Promedio		0,047	±	0,028	60,0	33539,8	±	9033,701	26,9

La tabla 14 muestra la constante de eliminación del fármaco y el volumen de distribución de cada paciente según el tipo de conexión para un modelo monocompartimental. De forma complementaria, en la tabla 15, se muestran parámetros secundarios como el

aclaramiento, Cmax, MRT (tiempo medio de residencia) y el volumen de distribución en estado estacionario o volumen de distribución total (Vss). Los resultados obtenidos son satisfactorios. No obstante, se ensayó el modelo bicompartimental, para mayor seguridad estadística.

Tabla 15: Aclaramiento, Cmax, K10, MRT y Vss de todos los pacientes estudiados con un modelo monocompartimental.

Paciente	Tipo	CL (mL/h)	Cmax (mg/L)	K10(h ⁻¹)	MRT (h)	Vss (mL)
1	V-V	1808,68	4,71	15,56	22,45	40598,64
2	V-A	731,73	4,99	37,29	53,80	39366,78
3	V-V	793,28	5,70	29,97	43,24	34297,63
4	V-A	969,99	4,96	27,38	39,51	38319,60
5	V-V	1222,84	7,61	14,20	20,49	25050,86
6	V-A	1122,98	4,39	27,45	39,60	44467,65
7	V-A	3319,85	4,67	7,47	10,78	35792,74
8	V-A	1027,13	7,00	18,59	26,82	27542,51
9	V-V	639,74	8,02	25,62	36,96	23643,90
10	V-A	1178,98	8,33	12,69	18,30	21576,38
11	V-V	485,08	6,73	41,09	59,28	28755,07

Los resultados obtenidos en el ajuste del modo bicompartimental a los datos experimentales se presentan gráficamente en la figura 46.

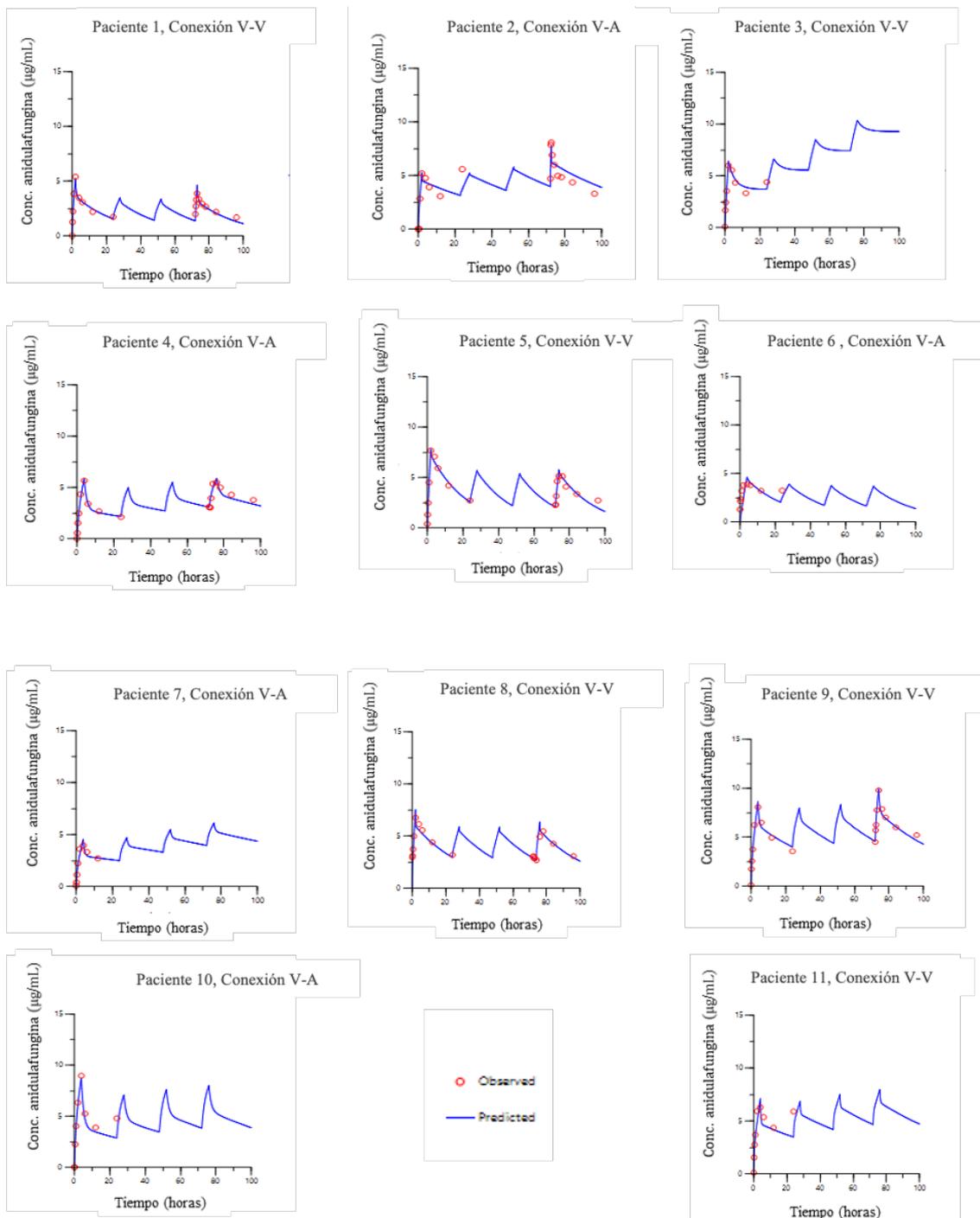


Figura 46: Concentraciones plasmáticas experimentales (puntos rojos) y predichas (línea azul) con un modelo bicompartimental.

Lógicamente, el aumento de parámetros repercute en una mayor flexibilidad del modelo y, por tanto, en una proximidad mayor entre datos experimentales y teóricos. Es pues

necesario, validar la significación estadística de esta mejora, tal como se refleja en el apartado siguiente.

Desde el punto de vista estrictamente farmacocinético, la validez del modelo bicompartimental se estudia mediante el análisis de los parámetros obtenidos. En la tabla 16 se muestran los parámetros estimados de las macroconstantes y las microconstantes según el tipo de conexión, cuando se estudian los datos en un supuesto bicompartimental. En relación con los mismos, cabe indicar que la precisión depende del número de datos que informan acerca de la fase alfa, que puede ser incluso nulo si es muy rápida; de ahí que se obtengan CV superiores a 100%.

De la relación existente entre las macroconstantes estimadas se deduce una cinética marcadamente bicompartimental, ya que el cociente alfa/beta de cada paciente es en todos los casos muy superior al valor de referencia 5. A su vez, cuando la relación entre las microconstantes K_{12}/K_{21} es mayor de la unidad, se prevé una tendencia del fármaco a distribuirse en el compartimento periférico, lo que coincide con los datos obtenidos en nuestro estudio, y reflejados en las tablas 16 (K_{21}) y 17 (K_{12}). Concretamente, en la tabla 17 se recogen los parámetros secundarios estimados del modelo.

El volumen del compartimento central (V_1) se acerca a 14L y corresponde aproximadamente al del volumen sanguíneo o agua plasmática más el volumen de líquido intersticial; por otra parte, el volumen del compartimento periférico (V_2) es de 33 L y corresponde con el resto de los volúmenes acuosos fisiológicos, incluido el intracelular, hasta un total de 42 L (en un individuo promedio de 70 Kg). Ambos datos indican que a pesar de la cinética de disposición de dos fases (alfa y beta, rápida y lenta) la anidulafungina no parece presentar afinidad por ningún componente tisular. La relación de microconstantes (K_{12}/K_{21}) con un promedio de 4.5 y de K_{12}/K_{10} con un promedio

de 32 indica la mayor rapidez para acceder al volumen periférico que para el retorno de este, y la mayor rapidez de acceso al periférico que de eliminación del central. Ello condiciona la existencia de una fase alfa de disposición rápida bastante marcada de 10 minutos máximo, y una fase de disposición lenta (beta) en consonancia con la larga semivida biológica de la anidulafungina (semivida en fase beta, Beta-HL) de 45h, similar a la descrita en la literatura (Dupont *et al*, 2017) (184).

Tabla 16: Medias, errores y coeficientes de variación de los parámetros del modelo bicompartimental.

Paciente	Conexión	Alpha (h ⁻¹) ± SEM	CV(%)	Beta (h ⁻¹) ± SEM	CV(%)
1	V-V	2,086 ± 1,001	47,981	0,038 ± 0,004	10,190
3	V-V	0,265 ± 0,146	55,088	5,85E-12 ± 8,79E-11	1502,293
5	V-V	3,637 ± 6,488	178,418	0,047 ± 0,003	6,110
9	V-V	1,602 ± 0,615	38,403	0,022 ± 0,002	8,679
11	V-V	3,470 ± 5,193	149,647	0,015 ± 0,025	165,219
Promedio		2,212 ± 1,396	63,100	0,024 ± 0,019	76,285
2	V-A	24,616 ± 1497,720	6084,289	0,017 ± 0,004	23,637
4	V-A	0,716 ± 0,196	27,450	0,013 ± 0,003	25,023
6	V-A	1,373 ± 26,689	1944,483	0,040 ± 0,056	138,878
7	V-A	1,507 ± 1,668	110,719	0,008 ± 0,050	606,589
8	V-A	26,203 ± 1846,337	7046,318	0,032 ± 0,005	14,407
10	V-A	0,789 ± 0,595	75,397	0,015 ± 0,038	250,206
Promedio		9,500 ± 14,470	152,321	0,021 ± 0,010	47,726

Paciente	Conexión	K ₂₁ (h ⁻¹) ± SEM	CV%	V1 (mL) ± SEM	CV%
1	V-V	0,759 ± 0,259	34,107	18666,967 ± 3867,123	20,716
3	V-V	0,136 ± 0,083	60,524	27758,508 ± 2938,048	10,584
5	V-V	2,315 ± 3,012	130,097	16774,583 ± 8844,099	52,723
9	V-V	0,479 ± 0,122	25,417	8941,894 ± 1732,713	19,377
11	V-V	0,451 ± 0,349	77,365	5182,651 ± 5603,898	108,128
Promedio		0,828 ± 0,860	103,876	15464,921 ± 8822,918	57,051
2	V-A	2,649 ± 18,207	687,337	4668,043 ± 252140,762	5401,424
4	V-A	0,178 ± 0,052	29,513	16355,185 ± 2081,755	12,728
6	V-A	1,056 ± 18,049	1709,215	32393,420 ± 95910,353	296,080
7	V-A	0,360 ± 0,391	108,793	15607,946 ± 8271,798	52,997
8	V-A	1,729 ± 8,283	479,168	2114,563 ± 138944,078	6570,817
10	V-A	0,170 ± 0,192	113,151	9967,854 ± 3170,450	31,807
Promedio		1,023 ± 0,708	69,138	13517,835 ± 5934,095	43,898

Tabla 17: Parámetros secundarios tras el modelado matemático bicompartimental. Alfa-HL: semivida alfa; Beta-HL: semivida beta; CL: Aclaramiento; Cmax: Concentración máxima; Microconstantes: K10 y K12; MRT: *Mean Residence Time*; V2: Volumen de distribución en el compartimento periférico; Vss: Volumen de distribución.

Paciente	Conexión	Alfa-HL (h)	Beta-HL (h)	Cl (mL/h)	Cmax (mg/L)	K10 (h ⁻¹)	K10-HL (h)	K12 (h ⁻¹)	MRT (h)	V2 (mL)	Vss (mL)
1	V-V	0,332	18,059	1969,6	5,40	0,106	6,569	1,260	25,21	30994,9	49661,9
2	V-A	0,028	40,424	743,8	5,19	0,159	4,350	21,825	57,98	38462,1	43130,1
3	V-V	2,618	1,18E+11	0,0	5,99	11	6,10E+10	0,128	1,71E+11	26132,3	53890,9
4	V-A	0,969	55,334	825,4	5,67	0,050	13,735	0,500	75,60	46040,1	62395,3
5	V-V	0,191	14,801	1233,8	7,67	0,074	9,424	1,294	21,20	9377,3	26151,8
6	V-A	0,505	17,320	1685,0	3,84	0,052	13,325	0,305	24,77	9342,1	41735,5
7	V-A	0,460	83,891	540,4	3,95	0,035	20,020	1,121	118,91	48650,4	64258,4
8	V-A	0,026	21,890	1015,0	7,80	0,480	1,444	24,026	31,04	29390,9	31505,5
9	V-V	0,433	31,640	654,7	8,06	0,073	9,466	1,071	44,18	19987,5	28929,4
10	V-A	0,878	46,210	695,6	8,96	0,070	9,932	0,565	62,04	33188,6	43156,5
11	V-V	0,200	46,210	598,7	6,29	0,116	6,000	2,919	64,74	33575,1	38757,7
Promedio		0,399	45,968	700,892	6,26	0,155	9,373	5,940	64,182	32958,506	41321,488
	Std	0,322	21,625	488,114	1,68	0,131	5,330	9,233	30,254	13553,338	12936,029
	CV	80,66	47,04	69,64	22,10	84,86	56,86	155,42	47,14	41,12	31,31

5.5.1. Comparación estadística del ajuste de los modelos farmacocinéticos

En la tabla 18 se presentan los parámetros estadísticos que permiten la comparación de la bondad de ajuste para cada paciente individual.

El mejor AIC es el que genera un valor más pequeño, y es una transformación de la suma de cuadrados.

De forma adicional, se calcula el parámetro estadístico F de Snedecor en el programa informático Excel, utilizando la función *DISTR.F.N* y la fórmula del apartado de Material y métodos; se observa que existe significación estadística (F calculada es mayor que F tabulada) a favor de la elección del modelo bicompartimental, en todos los

pacientes, excepto en el paciente 6. Este resultado coincide con el obtenido para el criterio AIC reflejado en la tabla 18.

Tabla 18: Parámetros estadísticos de bondad de ajuste para cada paciente a ambos modelos cinéticos. SSR: suma de residuales al cuadrado; CORR_(OBS,PRED): coeficiente de correlación entre valores experimentales y predichos; AIC: Criterio de información de Akaike; DF: grados de libertad. Se señalan en verde los mejores valores de AIC.

Paciente	Conexión	Parámetros de bondad	Monocompartimental	Bicompartimental
1	V-V	SSR	7,76142	1,66855
	V-V	DF	16	15
	V-V	CORR (OBS, PRED)	0,864	0,9732
	V-V	AIC	40,88498	17,21514
2	V-A	SSR	20,5498	15,1543
	V-A	DF	17	15
	V-A	CORR (PRED, OBS)	0,8939	0,9315
	V-A	AIC	58,41129	56,92908
3	V-V	SSR	5,53153	2,27246
	V-V	DF	7	8
	V-V	CORR (PRED, OBS)	0,9296	0,9737
	V-V	AIC	19,39418	15,38777
4	V-A	SSR	12,1433	1,82841
	V-A	DF	17	15
	V-A	CORR (PRED, OBS)	0,8697	0,9793
	V-A	AIC	48,94201	18,86204
5	V-V	SSR	3,10306	2,27569
	V-V	DF	16	15
	V-V	CORR (PRED, OBS)	0,9814	0,9836
	V-V	AIC	24,38298	22,80111
6	V-A	SSR	7,23804	13,7418
	V-A	DF	7	6
	V-A	CORR (PRED, OBS)	0,966	0,8797
	V-A	AIC	21,81415	31,58397
7	V-A	SSR	3,26056	0,994317

	V-A	DF	6	4
	V-A	CORR (OBS, PRED)	0,9272	0,9679
	V-A	AIC	13,4552	7,95441
8	V-A	SSR	21,234	13,0163
	V-A	DF	6	15
	V-A	CORR (OBS, PRED)	0,877	0,892
	V-A	AIC	59,00086	54,19166
9	V-V	SSR	19,6755	2,71259
	V-V	DF	17	15
	V-V	CORR (OBS, PRED)	0,9232	0,9886
	V-V	AIC	57,62871	25,96225
10	V-A	SSR	20,0399	5,60078
	V-A	DF	7	5
	V-A	CORR (OBS, PRED)	0,8645	0,9647
	V-A	AIC	30,97951	23,50616
11	V-V	SSR	20,0568	8,45363
	V-V	DF	7	5
	V-V	CORR (OBS, PRED)	0,848	0,9051
	V-V	AIC	30,98709	27,21136

Por tanto, en diez de los once pacientes, el modelo cinético que mejor define los datos experimentales es el modelo bicompartimental según todos los criterios disponibles.

5.6. Comparación de los parámetros cinéticos por tipo de conexión.

Una vez seleccionado el modelo bicompartimental como el mejor, se compararon los parámetros cinéticos por tipo de conexión mediante una t de *Student* asumiendo varianzas iguales.

El resultado es que no existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros cinéticos alfa, beta, K21 y Vss, por el tipo de conexión (tablas 23-26).

Alfa

Tabla 23: Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales.

	<i>V-V</i>	<i>V-A</i>
Media	2.21180329	9.500505717
Varianza	1.94780958	157.9879988
Observaciones	5	6
Varianza agrupada	88.6368036	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	9	
Estadístico t	-1.2258965	
P(T<=t) una cola	0.12567313	
Valor crítico de t (una cola)	1.83311293	
P(T<=t) dos colas	0.25134626	
Valor crítico de t (dos colas)	2.26215716	

Beta

Tabla 24: Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales

	<i>V-V</i>	<i>V-A</i>
Media	0.024424601	0.02077029
Varianza	0.000347165	0.00015202

Observaciones	5	6
Varianza agrupada	0.000238752	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	9	
Estadístico t	0.39056782	
P(T<=t) una cola	0.352600241	
Valor crítico de t (una cola)	1.833112933	
P(T<=t) dos colas	0.705200482	
Valor crítico de t (dos colas)	2.262157163	

K21

Tabla 25: Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales

	<i>V-V</i>	<i>V-A</i>
Media	0.828096082	1.0233724
Varianza	0.739930665	1.00508135
Observaciones	5	6
Varianza agrupada	0.887236604	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	9	
Estadístico t	-0.342368772	
P(T<=t) una cola	0.369966561	

Valor crítico de t (una cola)	1.833112933
P(T<=t) dos colas	0.739933122
Valor crítico de t (dos colas)	2.262157163

Volumen de distribución central

Tabla 26: Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales

	<i>V-V</i>	<i>V-A</i>
Media	15464.92054	13517.8351
Varianza	77843889.75	117932526
Observaciones	5	6
Varianza agrupada	100115354.2	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	9	
Estadístico t	0.321365282	
P(T<=t) una cola	0.377635637	
Valor crítico de t (una cola)	1.833112933	
P(T<=t) dos colas	0.755271274	
Valor crítico de t (dos colas)	2.262157163	

5.7. Análisis de los parámetros farmacocinéticos entre pacientes

En la tabla 20 se muestran los parámetros farmacocinéticos de los pacientes en el primer día del estudio tras la administración de la dosis de carga de 200 mg de anidulafungina. La C_{max} media de los 11 pacientes fue de 6,26 mg/L (DE 1,68). El rango correspondiente a este parámetro es 8,96 mg/L (paciente número 10) y 3,84 mg/L (paciente número 6). La media de AUC₀₋₂₄ de los 11 pacientes el primer día fue de 90,81 (DE 22,23 mg.h/l) con AUC₀₋₂₄ mayor en el paciente número 11 de 109,94 mg.h/l y AUC₀₋₂₄ menor de 61,86 mg.h/l en el paciente número 1.

El volumen medio de distribución para los 11 pacientes fue de 43.950 mL (DE 12.700) con volumen de distribución mayor de 53.890 mL para el paciente número 3 y menor, de 26.150 mL para el paciente número 5.

El aclaramiento medio para los 11 pacientes fue de 905,63 mL/h (DE 551,95) máximo para el paciente número 1 con aclaramiento 1969,6 mL/h y mínimo para el paciente número siete con un aclaramiento de 540,4 mL/h.

Tabla 20: Parámetros farmacocinéticos de anidulafungina en los pacientes, día 1. Cmax: Concentración máxima; Cmin: Concentración mínima; AUC₀₋₂₄: Área bajo la curva 0-24h; t_{1/2}: Semivida; Cl: Aclaramiento; Vss: Volumen de distribución.

Paciente	Dosis (mg)	C _{máx} (mg/L)	C _{mín} (mg/L)	AUC ₀₋₂₄ (mg.h/l)	t _{1/2} (h)	Cl (mL/h)	V _{ss} (mL)
1	200	5,4	2,7	61,86	18,06	1,97	49.660
2	200	5,19	0,02	84,27	40,42	0,74	43.130
3	200	5,99	0,09	91,90	1,18	0,0	53.890
4	200	5,67	2,12	70,92	55,33	0,82	62.390
5	200	7,67	2,7	107,99	14,8	1,23	26.150
6	200	3,84	3,2	80,95	17,32	1,68	41.730
7	200	3,95	-	62,39	83,89	0,54	64.250
8	200	7,80	3,2	109,85	21,89	1,01	31.500
9	200	8,06	3,56	121,88	31,64	0,65	28.920
10	200	8,96	0,02	116,18	46,21	0,69	43.150
11	200	6,29	0,11	109,94	46,21	0,59	38.750
Media (DE)	200	6,26 (1,68)	2,7(0,42)	91,7 (22,23)	45,7(21,62)	0,7(0,51)	43.950(12.700)

La tabla 21 muestra los mismos datos que la tabla previa, pero al cuarto día de tratamiento tras la administración de 100 mg de anidulafungina como dosis de mantenimiento. La media de C_{max} de los 11 pacientes fue de 6,52 mg/L (DE 2,15), con máxima concentración alcanzada para el paciente número 9 con C_{max} de 9,79 mg/L y menor concentración alcanzada para el paciente número 1 con C_{max} de 3,88 mg/L. La media de AUC₀₋₂₄ fue de 101,25 (DE 31,86 mg.h/l) con AUC₀₋₂₄ menor para el paciente número 1 (56,59 mg.h/l) y mayor para el paciente número 9 con AUC₀₋₂₄ 153,95 mg.h/l.

Tabla 21: Parámetros farmacocinéticos de anidulafungina en los pacientes, día 4. Cmax: Concentración máxima; Cmin: Concentración mínima; AUC₀₋₂₄: Área bajo la curva 0-24h

Paciente	Dosis (mg)	Cmax (mg/L)	Cmín (mg/L)	AUC ₄₈₋₇₂ (mg.h/l)
1	100	3,88	1,69	56,59
2	100	8,08	3,03	108,03
3	100	-	-	-
4	100	5,48	2,96	105,58
5	100	5,13	2,24	86,27
6	100	-	-	-
7	100	-	-	-
8	100	6,76	2,87	97,13
9	100	9,79	4,51	153,95
10	100	-	-	-
11	100	-	-	-
Media (DE)	100	6,52 (DE 2,15)	3,51 (DE 1,07)	101,25 (DE 31,86)

No hubo diferencias en la Cmax y AUC entre el primer y cuarto día (Tabla 22). La media (DE) del AUC₀₋₂₄ del día 1 fue 90,81 (DE 22,23) y la del cuarto día de 101,25 (DE 31,86) (p= 0,44) con media de la concentración máxima (Cmax) del primer día de 6,26 mg/L (DE 1,68) y del cuarto fue de 6,52 mg/L (DE 2,15) también sin diferencias entre los dos días (p=0,98).

Tabla 22: Comparación de datos promedio de todos los pacientes día 1 y día 4. Cmax: Concentración máxima; Área bajo la curva 0-24h; Vss: Volumen de distribución; Cl: Aclaramiento

	Día 1, media (DE) (n = 11)	Día 4, media (DE) (n = 6)
Cmax (mg/L)	6,26 (1,98)	6,52 (2,15)
AUC ₀₋₂₄ (mg.h/l)	90,81 (22,23)	101,25 (31,86)

Vss (mL)	43.950 (12.700)	43.950 (12.700)
CL (mL/h)	905,63 (551,95)	905,63 (551,95)

Tampoco hubo diferencias en la Cmax y AUC₀₋₂₄ entre la asistencias con ECMO-VV y ECMO-VA (tabla 23) con AUC₀₋₂₄ 100,3 mg.h/litro para ECMO-VV y 89,57 mg.h/litro para ECMO-VA sin diferencias significativas en ambos grupos (p=0,31) y con Cmax 6,68 mg/L para ECMO-VV y 5,90 mg/L para ECMO-VA con p=0,09 (figura 49).

Tabla 23: Cmax (mg/l) y AUC₀₋₂₄ (mg.h/l) ECMO-VV y ECMO-VA. Cmax: Concentración máxima; AUC₀₋₂₄: Área bajo la curva 0-24h

	ECMO-VV (n = 5)	ECMO-VA (n = 6)
Cmax mg/L, media (DE)	6,68 (1,13)	5,90 (2,08)
AUC ₀₋₂₄ (mg.h/l), media (DE)	98,71 (23,20)	87,42 (21,35)

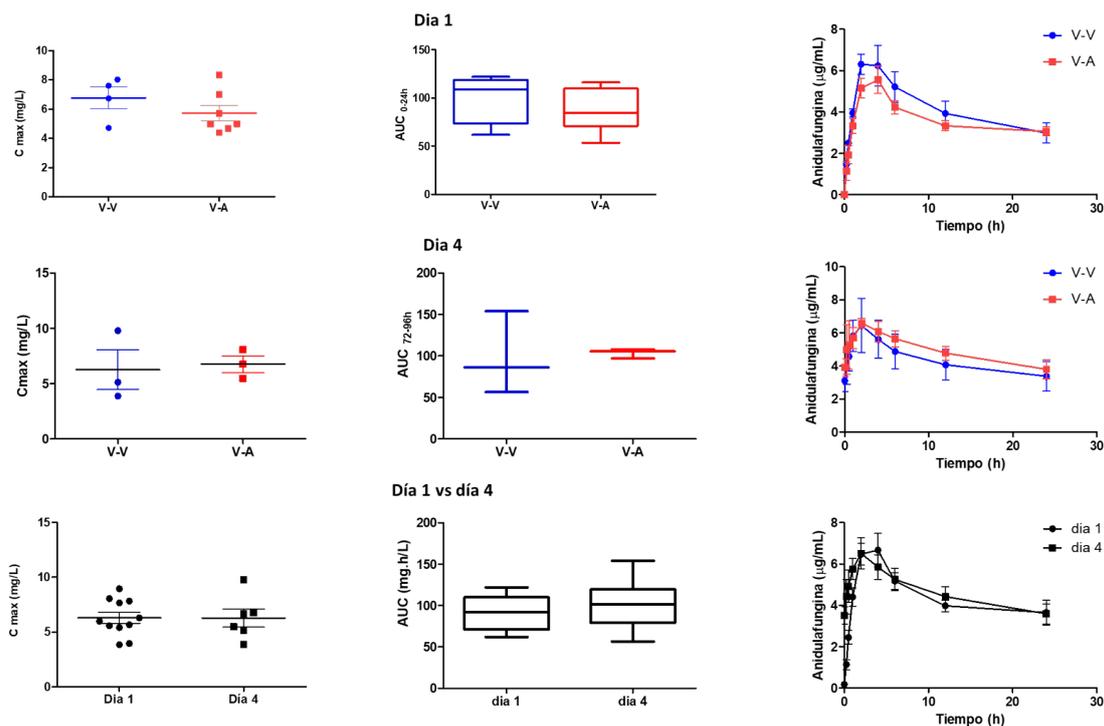


Figura 49: Representación gráfica de los datos de Cmax (izq.), AUC 0-24h (centro) y curvas de concentración plasmática tiempo (drcha.), de todos los pacientes por tipo de conexión (V-V o V-A), el día 1 (fila arriba) y día 4 (fila central). En la fila de abajo se representan todos los pacientes, comparando día 1 y día 4.

En la tabla 24, a modo exploratorio, se analizan por separado los valores de Cmax y AUC0-24 alcanzados en los pacientes con hemodiafiltración (casos 5 y 9) frente al resto de pacientes. La Cmax de estos dos pacientes fue de 7,87 mg/L (DE 0,28) y el AUC 114,93 (DE 9,82), mientras que en el resto de los pacientes no dializados la media de Cmax fue de 5,94 mg/L (DE 1,64) y AUC 87,58 mg.h/l (DE 20,79).

Tabla 24: Cmax (mg/L) y AUC0-24 (mg.h/l), media (DE) en pacientes con ECMO y ECMO+HDFVVC.

Cmax: Concentración máxima; Área bajo la curva 0-24h; ECMO: Oxigenador de Membrana

Extracorpórea; HDFVVC: Hemodiafiltración veno-venosa continua.

	ECMO (n = 9)	ECMO + HDFVVC (n = 2)
Cmax (mg/L)	5,94 (1,64)	7,87 (0,28)
AUC ₀₋₂₄ (mg.h/l)	87,58 (20,79)	114,93 (9,82)

El paciente número 4 era portador de asistencia Levitronix sin oxigenador de membrana. Su Cmax fue de 5,67 mg/L y el AUC 70,92 mg.h/l. La media y DE del resto de los pacientes fue de 6,36 mg/L (DE 1,84) y 93,03 (DE 22,38) respectivamente.

Tabla 25: Cmax (mg/l) y AUC0-24 (mg.h/l), media (DE) de pacientes con ECMO y Levitronix. Cmax: Concentración máxima; AUC₀₋₂₄: Área bajo la curva 0-24h; ECMO: Oxigenador de Membrana Extracorpórea.

	ECMO (n = 10)	Levitronix (n = 1)
Cmax (mg/L)	6,36 (1,84)	5,67
AUC ₀₋₂₄ (mg.h/l)	93,03 (22,38)	70,92

Dada la intensa unión a proteínas conocida para la anidulafungina, a continuación, se estudió la relación en el valor de albúmina sérica con la concentración máxima. En la figura 52 se muestra la Cmax de cada paciente por concentración sérica de albúmina los días 1 (Cmax1) y 4 (Cmax4) . No se demuestra correlación lineal alguna ($r^2 = 0,07$) entre ambos valores.

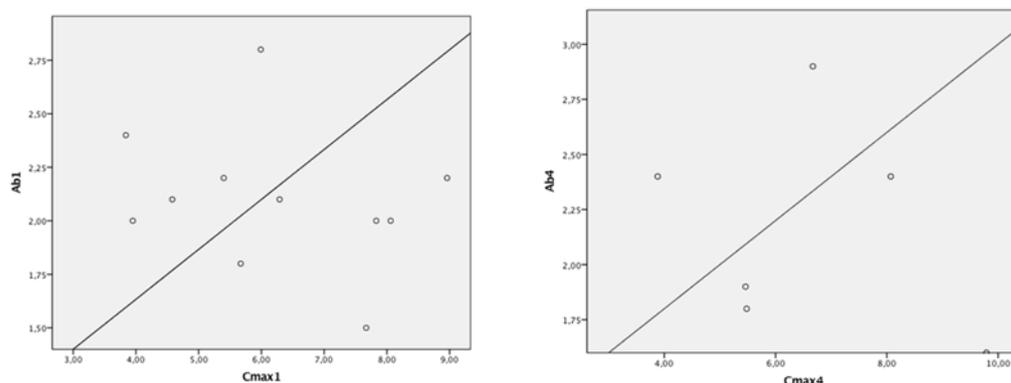


Figura 52: Representación gráfica de correlación entre Cmax individual días 1 (izquierda) y día 4 (derecha) por concentración de albúmina (mg/dl) en sangre. Alb: Albúmina; Cmax: Concentración máxima.

6. DISCUSIÓN

Los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos en muchos casos presentan disfunción multiorgánica, potencialmente reversible, que implica cambios fisiológicos muy rápidos dando lugar a una alta variabilidad farmacocinética inter e intraindividual. La sepsis es una de las principales patologías que afecta al paciente crítico y conduce a una serie de alteraciones fisiopatológicas con implicación en la farmacocinética y en la respuesta farmacológica.

Los pacientes críticos ingresados en la UCI son especialmente susceptibles a las infecciones causadas por hongos. La anidulafungina es en la actualidad, un tratamiento de primera línea para pacientes críticos con infección por *Candida* spp. El ECMO se ha establecido como una opción en auge para los pacientes refractarios que precisan de un apoyo cardiaco y/o pulmonar cuando fracasan las medidas habituales. Teniendo en cuenta que la extracción del catéter no es una opción fácil y posible en todos los pacientes con ECMO, el tratamiento antifúngico con dosis óptimas es fundamental.

A las probables alteraciones en la farmacocinética propias del paciente crítico, se ha de sumar el posible uso de una técnica de circulación extracorpórea como el ECMO, que puede ser causa de modificaciones en parámetros farmacocinéticos fundamentales e implicaría una adaptación en la posología.

Varios estudios han analizado el impacto del dispositivo ECMO sobre la farmacocinética antimicrobiana y de fármacos sedantes y apenas existen estudios sobre tratamiento antifúngico. El aumento del volumen de distribución, la reducción del aclaramiento del

fármaco y el secuestro del fármaco por el circuito constituyen las principales posibles modificaciones de los parámetros farmacocinéticos en estos casos (69,70).

A pesar del riesgo de infección fúngica de los pacientes ingresados en la UCI, solo Aguilar *et al.* describen un único caso de farmacocinética clínica de la anidulafungina en un paciente asistido con ECMO (122) y por tanto existe una necesidad científica de confirmación de estos resultados. Este es el objetivo del trabajo que presentamos, en el que se han incluido 11 pacientes críticos asistidos con ECMO tratados con anidulafungina. A pesar de no ser una cifra experimental elevada para poder sacar conclusiones sobre covariables clínicas, supera a la mayoría de los estudios publicados con series de pacientes conectados a ECMO y que reciben un mismo tratamiento, debido a lo extraordinario de este tipo de pacientes sumado a la dificultad extraer las muestras durante 24 horas para realizar el estudio.

Las características clínicas y valores demográficos de los pacientes del trabajo que se presenta son similares a los de otras series publicadas. La composición de la población de estudio es importante, ya que factores como la edad, el sexo, IMC y la gravedad de la enfermedad de base, pueden influir en los parámetros farmacocinéticos de la anidulafungina. Comparada la cohorte de pacientes del presente trabajo, con otros estudios de farmacocinética realizada con anidulafungina en pacientes críticos, la serie que se presenta está formada por pacientes más jóvenes con una edad media de 46 años, a diferencia de la serie de Aguilar *et al.* con edad de 68 años (151) o la serie de Liu *et al.* de 57 años (179). Nueve de los pacientes incluidos eran hombres. A excepción de la serie de Leitner *et al.* que la mitad de sus pacientes eran mujeres (152), la mayor parte de los pacientes de otros trabajos publicados eran hombres con porcentajes variables desde un 55 % en la serie de Liu *et al.* (179) y hasta un 70% en la serie de Brüggemann *et al.* (185).

El IMC de los pacientes que presentamos fue de 26,7 kg/m², similar a la serie de Aguilar *et al.* (157) de 26,47 kg/m² pero superior a otras series con IMC menores de 25 kg/m² (186,209). Solo en la serie de Leitner *et al.* los pacientes padecían obesidad clase I con IMC medio de 29,55 kg/m² (152) con IMC normal para el resto de los sujetos estudiados (179,185). La escala APACHE II calculada dentro de las primeras 24 horas de admisión en la UCI (Anexo IV) fue de 20,63 puntos, similar a otras series. Solo la serie de Sinnollareddy *et al.* (186) presentó pacientes menos graves con puntuación 18 de escala APACHE II y puntuación 6 de escala SOFA (Anexo VI) en comparación con serie que presentamos con 8,5 puntos. Revisada la bibliografía, ningún estudio estratifica la gravedad con escala SAPS III (Anexo V). La media de los pacientes que presentamos tuvo una puntuación de 66,1 puntos, lo que estimaba un porcentaje de mortalidad entre 40-50% (187). Seis de los 11 pacientes del trabajo actual fallecieron lo que supuso una mortalidad del 54,5%.

Los pacientes críticos ingresados en la UCI son especialmente susceptibles a las infecciones causadas por hongos. La prevalencia de candidiasis invasiva en pacientes asistidos con ECMO es difícil de precisar. La falta de valoraciones homogéneas con pacientes asistidos tanto con ECMO-VV o con ECMO-VA, con diferente tiempo de duración de la asistencia, en la que no se especifica si solo se aísla la *Candida* spp. sin ser una causa clara de infección o si por el contrario se trata de candidemia o candidiasis invasiva, contribuye a que los datos difieran según las series publicadas, con cifras de candidemia que oscilan entre un 0,04% y un 1,2% en pacientes con ECMO (188,164) aunque con cifras mayores, de hasta un 4%, si se revisan las necropsias de los pacientes fallecidos en la UCI (189). La serie de pacientes del actual estudio era especialmente vulnerable, ya que a los factores comunes del paciente crítico (190) se sumaban los

propios de una asistencia con ECMO prolongada con una media de 36,6 días de duración. La tasa de infección de la serie de pacientes que se presenta fue de 54,6 x 1000 días de dispositivo, inferior a otras series publicadas con tasas superiores a 90 x 1000 días para asistencias entre 31 y 40 días (162).

La colonización multifocal por *Cándida*, la nutrición parenteral total y la sepsis de estos pacientes, hizo sospechar infección fúngica y, de acuerdo con la puntuación obtenida por *Candida Score* (187), con media de 3,9 puntos, se inició tratamiento antifúngico. Los dos pacientes en los que se confirmó posteriormente la candidemia tenían una puntuación de 4,05 puntos.

A diferencia de otras series donde la especie más frecuentemente aislada, de hasta un 60%, es la *Candida albicans* (157,162-163,191), en los dos casos se aisló *Candida auris*. Esto se debe a que, en abril del 2016, coincidiendo con el periodo del estudio, se detectó un primer caso en el Hospital La Fe, que dio lugar a un brote posterior en el mismo centro (128). Los factores de riesgo y tratamiento son similares a los de otras especies de *Candida* (129). La susceptibilidad demostrada y su capacidad de acción frente al *biofilm* (192), convirtieron la anidulafungina como primera opción terapéutica. No obstante, la infección por *Candida* asocia una elevada mortalidad (41,4% a los 30 días) (190) y, a pesar de un tratamiento correcto y la retirada de los dispositivos infectados (193), los dos pacientes con candidemia fallecieron.

Para el estudio de la cinética de la anidulafungina, lo primero que se hizo fue desarrollar una metodología analítica por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) de análisis de las concentraciones de anidulafungina en suero de pacientes en el laboratorio, basada en métodos analíticos existentes en bibliografía, que fueron adaptados en nuestro laboratorio. Se probaron dos columnas, de dos longitudes diferentes, y se seleccionó la

corta, pues reducía de forma considerable el tiempo de análisis, teniendo en cuenta los minutos de limpieza de columna como consecuencia de la incorporación de muestras de plasma. La separación se probó en modo isocrático y gradiente; debido a las características técnicas del equipo empleado, no se obtuvo la suficiente estabilidad en los tiempos de retención para la metodología en gradiente, además se observó la necesidad de un porcentaje de metanol mínimo en modo isocrático para mantener la reproducibilidad del método. De manera que se estableció un método modificado de Sutherland *et al*, (194). Por las características fisicoquímicas del fármaco y tras comprobar la posible detección por fluorescencia se seleccionó el uso con este tipo de detector, de manera que se mejoraba la sensibilidad y, por tanto, se reduce el volumen de muestra de plasma necesario para su cuantificación.

El coeficiente octanol/agua (XLogP3-AA 2.3), el peso molecular elevado (1140.2 Da) y la alta capacidad de unión a las proteínas de la anidulafungina (171), hizo pensar que pudiera haber una pérdida por secuestro del fármaco en el circuito. Por ello, se realizó en primer lugar un ensayo de perfusión con un circuito ECMO *ex vivo*. Este ensayo permite estimar si existe adsorción del fármaco al sistema y estimar su cuantía. Para ello, se consideran tres variables: los volúmenes perfundidos, las cantidades perfundidas, y la potencial degradación del fármaco en el sistema y vehículo utilizado que se ha calculado indirectamente a través de datos de bibliografía. Conocido el volumen del fluido y la cantidad de anidulafungina se puede calcular fácilmente la concentración teórica de anidulafungina en el sistema (restando la que en teoría desaparece por degradación). Para ello se codificó en Berkeley Madonna las ecuaciones diferenciales describiendo el cambio (incremento) de volumen con el tiempo correspondiente a la perfusión inicial de 250 mL y subsiguientes de 100 mL cada 24 horas y las ecuaciones diferenciales describiendo el

cambio (incremento) de cantidad de fármaco en el sistema que corresponden a la adición mediante la perfusión y a la degradación siguiendo una cinética de primer orden, previamente caracterizada con datos bibliográficos. El cociente cantidad teórica/volumen teórico permite estimar las concentraciones teóricas de anidulafungina en el sistema. Mediante la comparación de las concentraciones teóricas con las experimentales es posible deducir si hay adsorción al sistema. Si las concentraciones experimentales de anidulafungina son inferiores a las teóricas, como puede observarse en la figura 43, implica que parte del fármaco se habría adsorbido. No obstante, dado que el ensayo de degradación no se ha realizado en este estudio no puede descartarse completamente que esa reducción de la concentración se deba a una degradación en el sistema y que la adsorción haya sido menor.

Las concentraciones experimentales máximas de anidulafungina el día 1 y el día 4 son 319 mg/L y 354 mg/L respectivamente mientras que las estimadas teóricas son 470 y 420 mg/L. Es decir, un 32% y 16% inferiores. Ello indicaría una adsorción inicialmente superior, que se reduce con el tiempo posiblemente por saturación de los lugares de adsorción e implicaría valorar la administración de otra dosis de carga si se cambiara el circuito.

No obstante, este resultado debe interpretarse con cautela en cuanto a su repercusión en la farmacocinética en humanos, ya que en este caso el fluido que pasa a través del sistema es la sangre del paciente en la que la velocidad de degradación de la anidulafungina es diferente y en la que el fármaco se encuentra unido en una proporción muy elevada a las proteínas plasmáticas por lo que el grado de adsorción al sistema puede ser muy inferior. Otros estudios realizados *ex vivo* de cinética en ECMO muestran datos dispares. A la escasez de estudios realizados se añade la heterogeneidad de estos, con circuitos fabricados con materiales actualmente en desuso (68) y con diferentes soluciones de

purgado (68,73,195) que hacen difícil extrapolar y generalizar los resultados. Por otro lado, otros trabajos valoran la adsorción de los fármacos de modo estático y, si lo realizan con flujo dinámico, es durante un periodo corto de tiempo que no permite descartar una liberación tras una posible saturación del sistema (68,195). Cies *et al.* recientemente ha publicado el impacto del ECMO en el voriconazol (195), otro antifúngico de uso común con características fisicoquímicas similares a la anidulafungina, con pérdidas entre 8-51% dependiendo de si el circuito empleado tenía o no oxigenador de membrana asociado. Su estudio se realizó con un circuito cebado que simulaba la sangre humana en un esfuerzo de simular los efectos de la sangre dentro del circuito. Dentro de sus limitaciones, según el autor, se incluye la falta de un cebado con cristaloides, como es nuestro estudio. El actual estudio optó por flujo continuo y no estático, de modo que, al generar un flujo dinámico, se considera que se reproduce de modo más fiel la posible pérdida del fármaco en similitud a lo que acontece cuando un paciente es asistido con ECMO. Además, se amplió el estudio hasta el cuarto día de uso, para evaluar una posible saturación y/o liberación de la anidulafungina en relación con el tiempo de asistencia. Esta valoración no se podría haber realizado si el líquido de purgado hubiera sido la sangre por degeneración de esta. Revisada la bibliografía, es el único trabajo que valora la cinética y sus posibles cambios en el tiempo y no se limita a una determinación puntual de la misma, de modo que se valoran los posibles cambios con los días de administración del fármaco. Realizado el ensayo experimental *in vitro* se realizó el ensayo en pacientes. Según la comparativa de modelos mediante los criterios de Akaike, suma de cuadrados, r^2 , y la F de Snedecor, el modelo que mejor se ajusta a los datos de concentración-tiempo obtenidos para los pacientes con ECMO es el bicompartimental, tal como ya se ha descrito en bibliografía para la anidulafungina en pacientes de UCI, pero sin ECMO

(184,196), incluso otros autores le asignan un modelo tricompartmental como mejor opción para representar su comportamiento en el organismo (197).

La dosis estándar de anidulafungina recomendada según ficha técnica (176) es de 200 mg de carga y 100 mg diarios de mantenimiento. Con estas dosis, se ha estudiado la farmacocinética de la anidulafungina en pacientes sanos y en diversas poblaciones. En la tabla 26 se muestra una comparativa de valores de farmacocinética en voluntarios sanos, pacientes críticos y conectados a hemodiafiltración venovenosa continua disponibles en la literatura. En la parte inferior se muestran los resultados del trabajo que presentamos.

Tabla 26: Comparación de los resultados obtenidos en este estudio con los resultados disponibles en la literatura. N: Número de pacientes; C_{max}: Concentración máxima; C_{min}: Concentración mínima; AUC₀₋₂₄: Área debajo de la curva en un intervalo de dosificación de 24 h; t_{1/2}: Semivida; CL: Aclaramiento; Vd: Volumen de distribución en estado estacionario.

Estudio	Tipo de paciente	N	Dosis (mg)	C _{max} (mg/L)	C _{min} (mg/L)	AUC ₀₋₂₄ (mg.h/L)	CL (L/h)	t _{1/2} (h)	Vd (L)
Eraxis ^(a)	Voluntarios sanos	10	200/100	8,6	-	111,8	0,94	52,0	-
Dowell et al, 2005	Voluntarios sanos	12	200/100	6,9	3,1	103,4	1	25,2	35,2
Dupont et al, 2017	UCI	14	200/100	6	3,2	88,9	1,2	42,1	72,8
Van Wanrooy et al, 2014	UCI	20	200/100	4,7	2,2	69,8	1,6	-	-
Sinnollareddy et al,	UCI	10 ⁽¹⁾	200/100	3,9	1,8	55	-	-	-
Liu et al, 2013	UCI	21 ⁽²⁾	200/100	7,7	-	92,7	1,3	-	-
Brüggemann et al, 2017	UCI	23	200/100	5,3	-	72,1	1,4	-	46,0

Aguilar et al, 2014	HDFVVC	12	200/100	6,2	-	104,1	-	31,7	-
Leitner et al, 2011	HDFVVC	10	200/100	8,5	-	109,9	1,08	28,8	42
Estudio actual	ECMO	11	200/100	6,26	2,7	91,7	0,7	46,0	43,1

^(a) *Anidulafungin (Eraxis). Prescribing Information. Pfizer 2007.* ⁽¹⁾ Se excluyó un paciente por falta de datos. ⁽²⁾ Se excluyó a una paciente obesa.

El volumen aparente de distribución estimado por el producto del aclaramiento y la *mean residence time* (MRT), fue de 41,3 L (DE 12,9 L), similar al de sujetos sanos de Dowell *et al.* (177) de 35,2 L, y a los presentados por Brüggemann *et al.* en pacientes graves de 46 L (185) y a los diez pacientes sometidos a diálisis de Leitner *et al.* (152) con media de volúmenes de distribución de 42 L. En los casos de la actual serie, se consideró inicialmente que pudiera estar aumentado, favorecido no solo por la posible hemodilución condicionada tanto por el líquido de purgado, fluidos diarios administrados y transfusión de hemoderivados frecuente, sino también por los cambios fisiopatológicos del paciente crítico y la respuesta inflamatoria del ECMO. No obstante, dados los resultados, se considera que estas alteraciones pudieran estar compensadas por la tendencia a unos volúmenes de distribución bajos de la anidulafungina, favorecidos por sus propiedades químicas al tratarse de una molécula grande (1140.2 Da), con elevada capacidad de unión a las proteínas y carácter lipofílico (LogP 2,9) (171). La literatura que describe la cinética de la anidulafungina en ECMO es mínima. Sólo está publicado un caso aislado por Aguilar *et al.* (122). No se ha planteado la hipótesis de que las variaciones en el volumen de distribución jueguen un papel importante en la concentración del fármaco alcanzada. El volumen de distribución del paciente presentado por Aguilar *et al.* (122) fue de 18,9 L, inferior a la media del actual estudio de 43,1 litros e incluso menor a cualquiera de los

pacientes de forma individual, lo que podría justificar en parte la Cmax alcanzada de 13,5 mg/L muy superior a la serie de pacientes que se presentan.

La Cmax y el AUC₀₋₂₄ de los pacientes de este estudio fue de 6,26 mg/L (DE 1,68) y 91,7 mg/h/L (DE 22,23) respectivamente, similar a lo publicado por Dupont *et al.* (184) con Cmax de 6 mg/L o por Liu *et al.* de 7.7 g/dL (179). Solo la Cmax de los 9 pacientes de Sinnollareddy *et al.* (186) es inferior al resto, con Cmax de 3,9 mg/L y AUC 55 mg/h/L respectivamente, que el propio autor atribuye a la juventud de sus pacientes con 51 años de media y a un mayor peso de 81 kg en relación con otras series. No obstante, la cohorte de los 11 pacientes que se presentan todavía es más joven (46 años de media) y con ligero sobrepeso, lo que descartaría esta hipótesis.

No obstante, destaca una amplia variabilidad interindividual. En dos de los pacientes que se presentan, la Cmax fue menor de 5 mg/L con valores de 3,84 mg/L en el caso del paciente número seis y 3,95 mg/L en el paciente número siete. Este hecho es particularmente importante en infecciones causadas por hongos donde la Cmax alcanzada pudiera ser inferior a la deseada y conducir a un tratamiento subóptimo, especialmente frente a cepas susceptibles como la *Candida albicans* o *glabrata* (198). Se ha considerado como objetivo para determinar su eficacia, el índice AUC₀₋₂₄/CMI (207,210). Ninguno de estos dos pacientes con Cmax inferior al resto tuvo candidemia, de modo que, a falta de conocer la CMI, tampoco se hubiera podido saber la repercusión clínica de una concentración máxima inferior a la del resto de los pacientes. El análisis del índice AUC₀₋₂₄/CMI no fue objeto de estudio, pero consideramos que pudiera ser de interés para futuros trabajos.

Al no sufrir metabolización hepática ni excreción renal (176), no se esperaba que hubiera cambios en el aclaramiento de la anidulafungina y, de hecho, el aclaramiento fue similar al descrito en voluntarios sanos y resto de pacientes críticos (176,184), con un valor de 0,7 (DE 0,51) L, similar también al aclaramiento del paciente presentado por Aguilar *et al.* de 0,93 L y similar a los 10 pacientes de Leitner *et al.* tratados con diálisis (151,152). De los 11 pacientes del presente estudio, sólo dos tenían disfunción renal aguda grado III de la clasificación de AKIN con necesidad de terapia de reemplazo renal.

Varios estudios han analizado el impacto de la diálisis en la farmacocinética de la anidulafungina y, aunque no se aconseja un ajuste de dosis en pacientes con terapia de reemplazo renal (151,152), se han observado variaciones en la concentración máxima alcanzada. La menor concentración alcanzada por Aguilar *et al.* (151) sobre el estudio de Leitner *et al.* (152) podría ser explicada por un fenómeno de hemodilución en la extracción de las muestras (151), no obstante, no se puede descartar la adsorción al filtro de diálisis (199). La membrana usada en los pacientes del actual estudio, al igual que los trabajos descritos, estaba fabricada por polisulfona, que es de las menos adsorbentes que existen en el mercado (200), de modo que en principio tampoco se debería considerar su adsorción a la membrana de la diálisis en nuestro estudio. La C_{max} de los dos pacientes sometidos a diálisis fue superior a la media del resto, con C_{max} de 7,67 mg/L para el caso cinco y de 8,06 mg/L para el caso 9. Esta mayor concentración se podría explicar por asociar también un menor volumen de distribución sobre el resto de los pacientes de 26,15 y 28,92 L respectivamente sobre una media de 43,95 L, en relación con el balance hídrico negativo realizado por las pérdidas de la diálisis. A pesar de tratarse solo de dos pacientes, los resultados del presente trabajo no difieren del resto de los estudios publicados y mantienen la misma tendencia que los pacientes sin diálisis asociada, por lo que, de acuerdo con la bibliografía publicada, en principio no se debería de ajustar la dosis de

anidulafungina en los pacientes sometidos a terapias de reemplazo renal con filtros de polisulfona y se debería estudiar su posible variación con el uso de otros filtros con mayor capacidad de adsorción. Se trata pues de una serie pequeña de casos y por lo tanto estos resultados se deben interpretar con cautela.

Las bombas empleadas en el ECMO son centrífugas y no pulsátiles, no obstante, se ha sugerido que el flujo del ECMO, podría modificar la farmacocinética al influir sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) al condicionar un aumento en el volumen de distribución de los pacientes asistidos con esta modalidad (80). Asumido un modelo bicompartimental, comparamos la cinética por tipo de conexión y no encontramos diferencias ni en el volumen del compartimento central (15,5 L en ECMO-VV y 13,5 L en ECMO-VA con $p = 0,75$) ni entre las macroconstantes alfa ni beta ni en las microconstantes K 12 y 21, con Cmax de 7,02 mg/L (DE 1,3) en conexión VV y 6,06 mg/L (DE 1,71) en conexión VA, de modo que, en esta serie de casos el tipo de conexión y asistencia de ECMO no condicionó cambios en la cinética de la anidulafungina. Revisada la bibliografía publicada hasta el momento, este es el primer estudio que compara la cinética según modalidad de ECMO.

A pesar de la extensa superficie de contacto de la sangre con el oxigenador de membrana, que podría hacer pensar que fuera la zona del circuito donde los fármacos serían secuestrados, se ha sugerido que la adsorción o secuestro pudiera estar en relación con las tubuladuras de PVC del circuito y no con el oxigenador de membrana propiamente dicho (64,74). Hasta la actualidad no se ha publicado el impacto del Levitronix[®], sin oxigenador de membrana ensamblado, en la farmacocinética de la anidulafungina ni en ningún otro fármaco. En el presente estudio, el paciente número cuatro era portador de este tipo de asistencia. Nos parece interesante su descripción porque, al no diferir la

cinética de la anidulafungina sobre el resto de los pacientes, con Cmax similar al resto (5,67 mg/dL) en principio descartaría al oxigenador de membrana como el posible responsable de la adsorción del fármaco a su extensa superficie. Este resultado difiere de otros estudios realizados *ex vivo* (195) con otros fármacos similares como el voriconazol, con pérdidas mayores en circuitos con oxigenador de membrana incorporados.

En este estudio, todos los pacientes tenían concentraciones bajas de albúmina sérica. Se ha sugerido que la hipoalbuminemia podría ocasionar reducción de la concentración de otros antifúngicos como la caspofungina con extensa unión a las proteínas (201). Al igual que la serie publicada por Liu *et al.* (179), este trabajo no mostró ninguna correlación entre la concentración séricas de albúmina y la exposición de anidulafungina con $r^2 = 0,07$ (figura 52).

También se ha sugerido una correlación negativa con cifras elevadas de bilirrubina (201). Se ha visto que cuando la bilirrubina aumenta en el plasma, puede competir con el fármaco por unirse a las proteínas plasmáticas y haber un aumento del fármaco libre que podría derivar en una reducción de los niveles de anidulafungina por aumento de su aclaramiento (196). Dos de los 11 pacientes, el número dos y el nueve, presentaron cifras de bilirrubina elevadas de 3,24 mg/dl y 12,79 mg/dl respectivamente, y en ninguno de estos dos casos hubo diferencias en los valores de Cmax en relación con el resto de los pacientes con cifras de 5,19 mg/L y 8,06 mg/L respectivamente. El otro paciente (caso 10) con Cmax mayor que el resto, 8,96 mg/L, tenía cifra de bilirrubina dentro de la normalidad (1,18 mg/dl). A pesar de tratarse sólo dos pacientes e interpretar los resultados con prudencia, en el estudio que presentamos no se encontró ninguna asociación entre hiperbilirrubinemia y concentraciones de anidulafungina.

En el momento de la extracción de las muestras, el circuito más joven tenía cuatro días de uso (caso 10) y el más antiguo 30 días (caso 8) con una media de 14 días de uso para todos los pacientes en el momento de la extracción de la primera muestra. Wildschut *et al.* (64) y Mehta *et al.* (68) han sugerido una posible relación de las concentraciones de los fármacos con el tiempo de uso del circuito, en cambio, en el trabajo actual los niveles de exposición del fármaco determinado por la C_{max} y el AUC₀₋₂₄ no variaron en relación con tiempo de uso del circuito, de modo que no parece haber correlación en función de la antigüedad del circuito y parece razonable descartar variaciones en relación con el tiempo de su uso.

En la práctica clínica se han identificado una serie de poblaciones especiales de pacientes caracterizadas por una mayor variabilidad farmacocinética y farmacodinámica, que en la mayoría de los casos requieren regímenes específicos de dosificación. Los pacientes obesos, se incluyen en este grupo de pacientes. El peso influye tanto en el aclaramiento como en el volumen de distribución del fármaco, lo que podría conducir a una menor exposición de la anidulafungina en individuos con obesidad mórbida. Como indicador de obesidad se utiliza frecuentemente el índice de masa corporal (IMC) que depende de la talla y el peso del individuo. Se sabe que la obesidad puede alterar de forma significativa la disposición del fármaco. Se ha descrito el caso de una paciente con obesidad mórbida (IMC \approx 80 Kg/m²) que tratada con una dosis de mantenimiento 0.5 veces mayor de anidulafungina, 150 mg diaria, mantuvo rangos farmacocinéticos similares a los descritos en pacientes no obesos tratados con dosis habituales de 100 mg/día (179). Otras series de 8 pacientes cada una, con IMC 40-57,5 Kg/m² y de $>$ 40 Kg/m² respectivamente, sugieren un incremento del 25% tanto en dosis de carga como de mantenimiento (202) e incluso un incremento de dosis, tanto de carga como de mantenimiento del 50% (203) para

pacientes con obesidad extrema. De los 11 pacientes estudiados en este trabajo, ocho tenían sobrepeso (IMC 25-29.9 Kg/m²) y solo uno de ellos, obesidad con IMC 32.1 Kg/m². Los otros dos tenían un IMC dentro de la normalidad. Los dos pacientes con una determinación del AUC₀₋₂₄ menor fueron el paciente con obesidad severa y otro con obesidad moderada con valores de 61,86 y 53,39 mg.h/l respectivamente. Por ello, a pesar de la limitación de la muestra, coincide con los resultados previos publicados y se podría considerar un aumento de dosis tanto de carga como de mantenimiento para pacientes con sobrepeso u obesidad mórbida.

La menor pérdida del fármaco al cuarto día en el circuito *ex vivo* en relación con el primer día no permite descartar una saturación de este. La media alcanzada de los seis pacientes al cuarto día fue de 6,52 mg/L, sólo un 4% mayor de media en relación con el primer día. El caso publicado por Aguilar *et al.* (122), realizada al octavo día de tratamiento, mostró una C_{max} de 13,5 mg/L, superior a la de cualquiera de nuestros enfermos. Solo dos pacientes mostraron un aumento del 18 y 36% entre los días 1 y cuatro (paciente 9 y 2 respectivamente), lo que indicaría que, en caso de saturación del circuito, parece poco evidente tras cuatro días de tratamiento. Desconocemos cómo hubiera podido evolucionar la concentración de anidulafungina en esta serie de pacientes si se hubiera prolongado el estudio en el tiempo y que niveles se habrían alcanzado al octavo día como en el paciente publicado por Aguilar *et al.* (122). Consideramos que sería interesante en un estudio posterior, ampliar el periodo de estudio a un mayor tiempo de observación.

En resumen, todos los resultados del trabajo que presenta son similares a lo publicado en la bibliografía y la cinética de la anidulafungina no parece alterarse en los pacientes críticos asistidos con ECMO. Aunque aparentemente hemos observado adsorción en

suero salino y una posible saturación del circuito, la farmacocinética observada en los pacientes con ECMO no se aleja sensiblemente de los valores publicados en la literatura y *a priori* ello significa que no serían necesarias modificaciones en las pautas para pacientes sometidos a este proceso. Sería necesario llevar a cabo un ensayo de perfusión *in vitro* en el ECMO como el que se hizo con salino, pero con sangre completa o al menos, con plasma y a su vez, realizar un ensayo de estabilidad en sangre y plasma para caracterizar en el mismo estudio las constantes de degradación y de adsorción al sistema del fármaco en una mezcla. Para ello, se requiere establecer coordinación con el centro de transfusión a la espera de la suficiente cantidad de sangre de recién caducidad, y disponibilidad del fungible del circuito. Este ensayo no pudo realizarse, el aumento de uso de asistencias con equipo ECMO en la actual pandemia, no nos ha permitido disponer de material suficiente que ha sido respetado para uso exclusivo de pacientes. Por otro lado, consideramos que incluso sería más interesante, ampliar el estudio más allá del cuarto día de tratamiento para poder valorar el posible fenómeno de saturación asociado en el tiempo con liberación del fármaco y posibles dosis tóxicas en relación con el tiempo de administración.

La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra. Esto es habitual en los estudios farmacocinéticos de agentes antimicrobianos durante la asistencia cardiocirculatoria y actualmente es la serie más grande sobre la farmacocinética de anidulafungina durante ECMO. Hasta la actualidad, solo se ha descrito el caso de un paciente tratado con anidulafungina mientras es asistido con ECMO y por ello, existe una necesidad clínica de resultados sobre farmacocinética en este tipo de pacientes. Se trata pacientes muy graves con una terapia muy dirigida y poco frecuente en los que además se sospecha infección fúngica, lo que en suma dificulta que el tamaño muestral sea mayor.

En segundo lugar, no medimos las CMI en los pacientes con candidemia. Se ha descrito que para evaluar la relevancia clínica de la exposición a la anidulafungina y analizar bien la repercusión clínica, se debería haber analizado la CMI y la ratio AUC_{0-24}/CMI . De este modo, además de la posible alteración de la exposición al fármaco, en función de la CMI detectada, se podría deducir si el paciente recibe o no un tratamiento antifúngico adecuado. Este estudio no está diseñado con este objetivo, pero se podría incorporar en la clínica para optimizar el tratamiento de los pacientes graves (186,198). En tercer lugar, en este estudio solo se analizó la determinación del cuarto día en seis pacientes. Si bien los datos farmacocinéticos son similares a los recogidos durante el primer día, no se puede asegurar que se deba administrar la misma dosis en días sucesivos en especial en aquellos con otro perfil clínico.

Dados los resultados obtenidos, aunque aparentemente hemos probado adsorción en suero salino, la cinética de la anidulafungina no se aleja de la reportada en la literatura y parece poco razonable *a priori* una modificación en la pauta de pacientes asistidos con ECMO.

7. CONCLUSIONES

- El método para la determinación de anidulafungina empleado en el estudio es lineal, preciso y exacto.
- La anidulafungina sufre ligera adsorción a los componentes del sistema ECMO en un medio fisiológico no sanguíneo, siendo esta adsorción 15% mayor tras la primera infusión, lo que refuerza la necesidad de dosis de carga.
- El perfil de nivel plasmático de anidulafungina tras infusión intravenosa en pacientes críticos conectados a ECMO, se ajusta mejor a un modelo farmacocinético bicompartimental que monocompartimental.
- El tratamiento asistido con el sistema ECMO no altera la farmacocinética de la anidulafungina, por lo que no se requiere ajuste de dosis.
- La farmacocinética de la anidulafungina en los pacientes asistidos con ECMO-VV es similar a la de los pacientes asistidos con ECMO-VA.
- El impacto de la asistencia con Levitronix® en la anidulafungina es similar al impacto en los pacientes asistidos con ECMO.

- La terapia con diálisis asociada no modifica la farmacocinética de la anidulafungina, por lo que no se requiere el ajuste de dosis.
- La insuficiencia hepática con hiperbilirrubinemia y la insuficiencia renal no modifican la farmacocinética de la anidulafungina.
- La hipoalbuminemia no modifica ni la concentración ni el volumen de distribución de los pacientes asistidos con ECMO.
- La antigüedad de uso del circuito no se relaciona con una saturación de la anidulafungina al sistema y con una menor concentración en plasma.
- Se podría considerar un ajuste de dosis de anidulafungina en pacientes con obesidad mórbida y con sobrepeso.

8. REFERENCIAS

1. Junta Directiva de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2011; 35(2): 92–101.
2. Ochoa Parra, M. Historia y evolución de la medicina crítica: de los cuidados intensivos a la terapia intensiva y cuidados críticos. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2017; 17(4): 258–268.
3. Vincent, JL., Thijs, L., Cerny, V. Critical Care in Europe. *Critical Care Clinics*. 1997; 13(2): 245-254.
4. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva ENVIN HELICS Informe 2019 (2020).
5. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva ENVIN COVID. Informe 2020 (2021).
6. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva ENVIN HELICS Informe 2015 (2016).
7. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva ENVIN HELICS Informe 2016 (2017).
8. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva ENVIN HELICS Informe 2017 (2018).

9. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva ENVIN HELICS Informe 2018 (2019).
10. Stollings, J. L., Bloom S., Wang. L., Ely, W., Jackson, J. Sevin, C. Critical Care Pharmacists and Medication Management in an ICU Recovery Center. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018; 52 (8): 713–723.
11. Boucher, B. A., Wood, G. C., Swanson, J. M. Pharmacokinetic Changes in Critical Illness. *Critical Care Clinics*. 2006. 22: 255–271.
12. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003; 31 (12): 2742-51.
13. Sligl WI, Marrie TJ. Severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2013; 29 (3): 563-601.
14. Planquette B, Timsit JF, Misset BY, Schwebel C, Azoulay E, Adrie Ch, Vesin A, Jamali S, Zahar JR, Allaouchiche B, Souweine B, Darmon M, Dumenil AS, Goldgran-Toledano D, Mourvillier B, Bédos JP. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia. Predictive factors treatment failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (1): 69-76
15. Millar, J., Fanning, J., McDonald, Ch., McAuley D., Fraser, J. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016. 20: 387
16. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers Ph, Rello J, Rhodes A, Starr Th, Wallis

S, Lipman J. DALI: defining antibiotic levels in intensive unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014; 58 (8): 1072-83.

17. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva ENVIN HELICS Informe 2020 (2021).

18. Rudd, K. E. Johnson SCh, Agesa K, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan D, Colombara D, Ikuta K, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado F, Reinhart K, Rowan K, Seymour C, Watson S, West E, Marinho F, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020. 395 (18); 200–211.

19. Chai, M. G., Cotta, M. O., Abdul-Aziz, M. H., Roberts, J. A. What are the current approaches to optimising antimicrobial dosing in the intensive care unit? *Pharmaceutics*. 2020. 12; 1–22.

20. Lerma, A., Sierra Camerino, R., Álvarez Rocha, L., Rodríguez Colomo, O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2010; 34: 600–608.

21. Lewis, S. J., Mueller, B. A. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving CRRT: Underdosing is over prevalent. *Seminars in Dialysis*. 2014; 27: 441–445

22. Joy M, Matzke G, Armstrong D, Marx M, Zarawitz B. A primer on continuous renal replacement therapy for critically ill patients. *Ann pharmacotherapy*. 1998; 32: 362-75.

23. Hill D, O'Brien T, Murray J, Dontigny L, Bramson M, Osborn J, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). 1972; *NEJM*; 23(12): 629-634.

24. Bartlett R. Esperanza: The first neonatal ECMO patient. 2017; ASAIO journal; 63 (6): 832-843
25. Zapol W, Snider M, Hill D, Fallat R, Bartlett R, Edmunds H, Morris A, Peirce C, Thomas A, Proctor H, Drinker Ph, Pratt Ph, Bagniewski A, Miller R. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure. A Randomized Prospective Study. JAMA. 1979; 242 (20): 2193-2196.
26. Morris A, Wallace J, Menlove R, Clemmer T, Orme J, Weaver L, Dean N, Thomas F, East Th, Pace N, Suchyta M, Beck E, Bombino M, Sitting D, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmusson B. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 295-305.
27. Peek, G. J, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany M, Hibbert C, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin R, Elbourne D. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. 2009. The Lancet; 374 (17): 1351-1364.
28. Chang, C. H. Chen, H-C, Caffrey J, Hsu J, Lin, J-W, Lai, M-S, Chen, Y-S. Survival analysis after extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adults. 2016. Circulation; 133, 2423–2433.
29. Combes, A. Leprince P, Luyt C, Bonnet N, Trouillet J, Léger P, Pavie A, Chastre J. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. 2008. Critical Care Medicine; 36: 1404–1411.
30. Combes, A. Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber V, Maury E, Cohen Y, Richard C, Bouadma L, Mehdaoui

H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson N, Fan E, Slutsky A, Brodie D, Mercat A. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. 2018. *NEJM*; 378: 1965–1975.

31. Brogan, T. v., Thiagarajan, R. R., Rycus, P. T., Bartlett, R. H., Bratton, S. L. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: A multi-center database. 2009. *Intensive Care Medicine*; 35: 2105–2114.

32. García-Gigorro, R. Renes-Carreño E, Pérez-Vela J, Marín-Mateos H, Gutierrez J, Corrés-Peiretti M, Delgado J, Pérez-De la Sota E, Cortina-Romero J, Montejo-González J. Mechanical support with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO-VA): Short-term and long-term prognosis after a successful weaning. 2017. *Med Intensiva*; 41: 513–522.

33. Ranieri, V. M. et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. 2012. *JAMA*; 307 (23): 2526–2533.

34. Orraine, L., Are, B. W., Atthay, A. M. The acute respiratory distress syndrome. Review. 2000. *NEJM*; 342 (18): 1334-1349.

35. Phua, J. Badia J., Neill K., Adhikari J., Friedrich J., Fowler R., Singh J., Scales D., Stather D., Li A., Jones A., Gattas D., Hallett D., Tomlinson G., Stewart Th., Ferguson N. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009; 179: 220–227.

36. Meade, M. O. Cook D., Guyatt G., Slutsky A., Arabi, A., Cooper J., Davies A., Hand L., Zhou Q., Thabane L., Austin P., Lapinsky S., Baxter A., Russell J., Skrobik Y., Ronco J., Stewart T. Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute

Respiratory Distress Syndrome A Randomized Controlled Trial.2008; JAMA: 299 (6): 637-645.

37. Arcelo M., Ritto B., Assos P., Mato A., Armen C., Ilvia S., Alente V., Arbas B., Enise D., Achado M., Edeiros M., Icardo R., Orges B., Agaldi O., Uilherme D., Eraldo Ch., Orenzi-F., Ilho L., Onaldo R., Dib A., Aralla K., Eheinzelin A., Arlos C., Unoz M., Oselaine R., Liveira O., Eresa T., Ae Y., Akagaki T., Oberto R., Ibeiro R., Arvalho C. Effect of protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. NEJM. 1998; 338 (6): 347-354.

38. Amato, M. Meade M., Slutsky A., Brochard L., Costa E., Schoenfeld D., Stewart T., Briel M., Talmor D., Mercat A., Richard JC., Carvalho C., Brower R. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. NEJM. 2015; 372 (8): 747–755.

39. Sud S., Friedrch J., Taccone P., Polli F., Adhikari N., Latini R., Pesenti A., Guérin C., Mancebo J., Curley M., Fernandez R., Chan M-Ch., Beuret P., Voggenreiter G., Sud M., Tognomi G., Gattinoni L. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. 2010: 36 585-599.

40. Peek, G. J., Moore, H. M., Moore, N., Sosnowski, A. W., Firmin, R. K. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. Chest.1997; 112: 759–764.

41. Khorsandi, M. Bouamra O, Pai V., Curry, P., Tsui S., Westaby S, Al-Attar N., Zamvar V. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Journal of Cardiothoracic Surgery. 2017; 12:55-67.

42. Ouweneel, D. M. Limpens J., Sjauw K., Engström ALagrand W., Cherpanath T., Driessen A., Mol B., Henriques J. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2016; 42: 1922–1934.
43. Fernández-Mondéjar E., Fuset-Cabanes MP., Grau-Carmona TLópez-Sánchez M., Peñuelas O., Pérez-Vela J.L., Pérez-Villares J.M., Rubio-Muñoz JJ., Solla-Buceta M. Empleo de ECMO en UCI. Recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. 2019; 43(2):108-120.
44. Clerkin, K. J. Fried J., Raikhelkar J., Griffin J, Masoumi A., Jain S., Burkhoff D., Kamariah D., Rabbani L., Schwartz A., Uriel N. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020; 19: 1648–1655.
45. Barbaro, R. P., McLaren G., Boonstra P., Iwashyna T., Slutsky A., Fan E., Bartlett R., Tonna J., Hyslop R., Fanning J., Rycus P., Hyler S., Anders M., Agerstrand C., Hryniewicz K., Díaz R., Lorusso R., Combes A., Brodie A. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. 2020; *The Lancet*: 396 (10): 71–1078.
46. Roch, A. Hraiech S., Masson M., Grisol D., Forel J-M., Boucekine M., Morera P., Guervilly C., Adda M., Dizier S., Toesca R., Collart F., Papazian L. Outcome of acute respiratory distress syndrome patients treated with extracorporeal membrane oxygenation and brought to a referral center. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 74–83.
47. Noah, M. A. Peek G., , Finney S., Griffiths M., , Harrison D., Grieve R., Sadique S., Sekhon S., McAuley D., Firmin R., Harvey Ch., Cordingley J., Price S., , Vuylsteke A., , Jenkins D., Noble D., Bloomfield R., Walsh T., Perkins G., Menon D., Taylor B., Rowan R. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality

among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011; 306 (15): 1659–1668.

48. Bryner, B. Cooley E., Copenhaver W., Brierley K., Teman, N., Landis D., Rycus P., Hemmila M., Napolitano, LHaft J., Park P., . Two Decades' Experience with Interfacility Transport on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98:1363-1370.

49. Morshuis, M. Bruenger F., Becker TKempa-Haupt A., Kizner L., Al-Khalil R., Gummert J., Schramm R. Inter-hospital transfer of extracorporeal membrane oxygenation-assisted patients: The hub and spoke network. *Ann Cardiothorac Surg*. 2019; 8(1): 62–65.

50. Bonastre, J., Suberviola B., Pozo J., Guerrero JTorres A., Rodriguez A., Martín-Loeches I. Uso de oxigenador de membrana extracorpóreo en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave refractaria en la epidemia de gripe estacional 2010-2011 por influenza A (H1N1) en España. 2012; *Med Intensiva*: 36:193–199.

51. Ramanathan K., Shekar K., Ling RR., Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021; 25(1): 211.

52. Karagiannidis C., Slutsky A., Bein T., Windisch W., Weber-Carstens S., Brodie D. Complete countrywide mortality in COVID patients receiving ECMO in Germany throughout the first three waves of the pandemic. *Crit Care*. 2021; 25: 413-414.

53. Short B., Abrams D., Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome. *Curr Opinion Crit Care*. 2021. 26:000-000.

54. Tsai, H. C. Chang C-HTsai F-Ch., Fan P-Ch., Juan K-Ch., Lin Ch-Y., Yang H-Y., Kao K-Ch., Fang J-T., Yang Ch-W., Chang S-W., Chen Y-Ch. Acute Respiratory

Distress Syndrome with and without Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Score Matched Study. *Annals of Thoracic Surgery*. 2015; 100 (2): 458–464.

55. Hakim, A. H. Ahmad U., McCurry K., Douglas R., Johnston R., Pettersson G., Budev M., Murthy S., Blackstone E., Tong M. Contemporary Outcomes of Extracorporeal Membrane Oxygenation Used as Bridge to Lung Transplantation. 2018; *Annals of Thoracic Surgery*: 106 (1): 192-198.

56. Torregrosa S., Fuset MP., Castelló A., Mata D., Heredia T., Bel A., Pérez M., Montero A. Oxigenación de membrana extracorpórea para soporte cardiaco o respiratorio en adultos. *Cir. Cardiovasc*. 2009; 2006 (2): 163-77.

57. Victor, K., Barret N., Guillon S., Gowland A., Meadows Ch., Ionnaou N. Critical care echo rounds extracorporeal membrane oxygenation. *Echo Research and Practice*. 2015; 2, D1–D11. DOI: 10.1530/ERP-14-0111

58. Navin K., Kapur MD., Esposito M. Hemodynamic Support with percutaneous devices in patients with heart failure. *Heart Failure Clin*. 2015; 11 (2): 215-230

59. Lotz Ch., Ritter O., Muellenbach. Assisted beating of the ischemic heart. *Circulation*. 2014; 130: 1095-1104.

60. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report. International Summary. January 2016. Available at: [https:// www.elseo.org](https://www.elseo.org). Accessed October 1, 2016.

61. Haneke F, Schildhauer TA, Schlebess AD, Strauch JT, Swol J: Infections and extracorporeal membrane oxygenation: Incidence, therapy, and outcome. *ASAIO J* 62: 80–86, 2016.

62. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF: The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): A review of the pathophysiology. *Crit Care* 20: 387, 2016.

- 63.** Flórez J., Armijo JA., Mediavilla A. *Farmacología humana*. Tomo 1. Capítulo 7. Leyes generales y aplicaciones de la farmacocinética. 1987: 77-101.
- 64.** Wildschut ED, Ahsman MJ, Allegaert K, Mathot RA, Tibboel D. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med*. 2010 Dec; 36 (12): 2109-16.
- 65.** Shekar, K., Fraser, J. F., Smith, M. T., Roberts, J. A. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. 2012; 27 (6): 741.e9-18.
- 66.** Shekar, K., Roberts, J., Ghassabian, S., Ziegenfuss, M. Smith MT., Fung YL., Fraser JF. Sedation during extracorporeal membrane oxygenation-Why more is less. *Anaesth Intensive Care*. 2012; 40 (6): 1067-1069.
- 67.** Rosen, D. A., Rosen, K. R., Silvasi, D. L. In Vitro Variability in Fentanyl Absorption by Different Membrane Oxygenators. *J Cardioth Anest*. 1990; 4 (3): 332-335.
- 68.** Bhatt-Mehta, V., Annich, G. Sedative clearance during extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2005; 20 (6): 309–315.
- 69.** Sherwin, J., Heath, T., Watt, K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clinical Therapeutics*. 2016; vol. 38 1976–1994 (2016).
- 70.** Watt, K. M. Cohen-Wolkowicz M., Williams DC., Bonadonna D., Cheifetz M., Thakker D., Benjamín D., Brouwer K. Antifungal Extraction by the Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit. *J Extra Corpor Technol*. 2017; 49: 150-159.
- 71.** De Somer F, François K, van Oeveren W, Poelaert J, De Wolf D, Ebels T, Van Nooten G. Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 18 (5): 602-6.

72. Tayama E, Hayashida N, Akasu K, Kosuga T, Fukunaga S, Akashi H, Kawara T, Aoyagi S. Biocompatibility of heparin-coated extracorporeal bypass circuits: new heparin bonded bioline system. *Artif Organs*. 2000; 24 (8): 618-23.
73. Mulla H, Lawson G, von Anrep C, Burke MD, Upton DU, Firmin RK, Killer H. In vitro evaluation of sedative drug losses during extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2000 Jan; 15 (1): 21-6.
74. Preston, T. Ratliff, T., Gómez, D., Olshove, V., Nicol K., Sargel Ch., Chicoine L. Modified Surface Coatings and their Effect on Drug Adsorption within the Extracorporeal Life Support Circuit. *J Extra Corpor Technol*. 2010; 42: 199-201.
75. Dagan O, Klein J, Gruenwald C, Bohn D, Barker G, Koren G. Preliminary studies of the effects of extracorporeal membrane oxygenator on the disposition of common pediatric drugs. *Ther Drug Monit*. 1993; 15 (4): 263-6.
76. Mehta NM, Halwick DR, Dodson BL, Thompson JE, Arnold JH. Potential drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation: results from an ex vivo experiment. *Intensive Care Med*. 2007 Jun; 33 (6): 1018-24.
77. Tukacs M. Pharmacokinetics and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults: A Literature Review. *AACN Adv Crit Care*. 2018; 29 (3): 246-258.
78. Shekar K, Roberts JA, Welch S, Buscher H, Rudham S, Burrows F, Ghassabian S, Wallis SC, Levkovich B, Pellegrino V, McGuinness S, Parke R, Gilder E, Barnett AG, Walsham J, Mullany DV, Fung YL, Smith MT, Fraser JF. ASAP ECMO: Antibiotic, Sedative and Analgesic Pharmacokinetics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: a multi-centre study to optimise drug therapy during ECMO. *BMC Anesthesiol*. 2012 Nov 28; 12: 29.

- 79.** Abdul-Aziz, M. H., Jason R. Antibiotic dosing during extracorporeal membrane oxygenation: does the system matter? *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2020; 33 (1): 71-82.
- 80.** Many M, Soroff HS, Birtwell WC, Giron F, Wise H, Deterling RA. The Physiologic Role of Pulsatile and Nonpulsatile Blood Flow: II. Effects on Renal Function. *Arch Surg*. 1967; 95 (5): 762–767.
- 81.** Askenazi D., Selewski D., Paden M., Cooper D., Bridges, Zappitelli M., Fleming G. Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *CJASN*. 2012; 7 (8): 1328-1336.
- 82.** Bouglé A., Dujardin O., , Lepère V., , Ait Hamou N., , Vidal Ch., , Lebreton G., Salem J-E., , El-Hilali N., Petitjean G., Amour J. PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support, *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*. 2019; 38 (5): 493-497.
- 83.** Shekar, K., Roberts, J. A., Smith, M. T., Fung, Y. L., Fraser, J. F. The ECMO PK Project: an incremental research approach to advance understanding of the pharmacokinetic alterations and improve patient outcomes during extracorporeal membrane oxygenation. *BMC Anesthesiol*. 2013; 13 (7).
- 84.** Boer F. Drug handling by the lungs. *British Journal of Anaesthesia*. 2003; 91 (1): 50-60.
- 85.** Nigoghossian, C. D., Dzierba, A. L., Etheridge, J., Roberts, R., Muir, J., Brodie, D., Devlin, J. W. (2016). Effect of extracorporeal membrane oxygenation use on sedative requirements in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 36 (6): 607-616.

- 86.** Shekar K, Roberts JA, Mullany DV, et al. Increased Sedation Requirements in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory and Cardiorespiratory Failure. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2012; 40 (4): 648-655.
- 87.** Buscher, H., Vaidyanathan, S., Al-Soufi, S., Nguyen, D. N., Breeding, J., Rycus, P., Nair, P. (2013). Sedation practice in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *ASAIO journal*, 59 (6): 636-641.
- 88.** Shekar, K., Roberts, J. A., McDonald, C. I., Fisquet, S., Barnett, A. G., Mullany, D. V. Fraser, J. F. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care*. 2012; 16 (5): 1-7.
- 89.** Patel, M., Altshuler, D., Lewis, T. C., Merchan, C., Smith III, D. E., Toy, B., Papadopoulos, J. Sedation requirements in patients on venovenous or venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020; 54 (2): 122-130.
- 90.** DeGrado, J. R., Hohlfelder, B., Ritchie, B. M., Anger, K. E., Reardon, D. P., Weinhouse, G. L. (2017). Evaluation of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of critical care*. 37: 1-6.
- 91.** Dallefeld, S. H., Sherwin, J., Zimmerman, K. O., Watt, K. M. Dexmedetomidine extraction by the extracorporeal membrane oxygenation circuit: results from an in vitro study. *Perfusion*. 2020; 35: 209–216.
- 92.** Wagner, D., Pasko, D., Phillips, K., Waldvogel, J., Annich, G. In vitro clearance of dexmedetomidine in extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion (United Kingdom)*. 2013; 28: 40–46.

- 93.** Park, J., Shin, D. A., Lee, S., Cho, Y. J., Jheon, S., Lee, J. C., & Kim, H. C. Investigation of key circuit constituents affecting drug sequestration during extracorporeal membrane oxygenation treatment. *ASAIO Journal*, 2017; 63 (3): 293-298.
- 94.** Lemaitre, F., Hasni, N., Leprince, P., Corvol, E., Belhabib, G., Fillâtre, P., Combes, A. Propofol, midazolam, vancomycin and cyclosporine therapeutic drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation circuits primed with whole human blood. *Critical Care*, 2015; 19 (1): 1-6.
- 95.** Bakdach, D., Akkari, A., Gazwi, K., Deloso, F., Tan, D., Ibrahim, A., Hassan, I. Propofol safety in anticoagulated and non-anticoagulated patients during extracorporeal membrane oxygenation. *Asaio Journal*, 67 (2): 201-207.
- 96.** Hohlfelder, B., Szumita, P. M., Lagambina, S., Weinhouse, G. & Degrado, J. R. Safety of Propofol for Oxygenator Exchange in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal* 63, 179–184 (2017).
- 97.** Browder KL, Ather A, Pandya KA. The effects of propofol on extracorporeal membrane oxygenation oxygenator exchange. *The International Journal of Artificial Organs*. 2021; 44 (12): 938-943.
- 98.** Mané, C., Delmas, C., Porterie, J., Jourdan, G., Verwaerde, P., Marcheix, B., Gandia, P. Influence of extracorporeal membrane oxygenation on the pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam: an ex vivo and in vivo study. *Journal of translational medicine*. 2020; 18: 1-7.
- 99.** Booke, H., Frey, O. R., Röhr, A. C., Chiriac, U., Zacharowski, K., Holubec, T., Adam, E. H. Excessive unbound cefazolin concentrations in critically ill patients receiving veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (vaECMO): an observational study. *Scientific Reports*, 2021; 11 (1): 1-8.

- 100.** Kang, S., Jang, J. Y., Hahn, J., Kim, D., Lee, J. Y., Min, K. L., Chang, M. J. Dose optimization of cefpirome based on population pharmacokinetics and target attainment during extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2020; 64 (5): e00249-20.
- 101.** Bouglé, A., Dujardin, O., Lepere, V., Hamou, N. A., Vidal, C., Lebreton, G., Amour, J. PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*, 2019; 38 (5): 493-497.
- 102.** Shekar, K., Fraser, J. F., Taccone, F. S., Welch, S., Wallis, S. C., Mullany, D. V., Roberts, J. A. The combined effects of extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy on meropenem pharmacokinetics: a matched cohort study. *Critical Care*, 2014; 18 (6): 1-9.
- 103.** Gijssen, M., Dreesen, E., Annaert, P., Nicolai, J., Debaveye, Y., Wauters, J., Spriet, I. Meropenem Pharmacokinetics and Target Attainment in Critically Ill Patients Are Not Affected by Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Matched Cohort Analysis. *Microorganisms*. 2021; 9 (6): 1310.
- 104.** Andresen, M., Araos, J., Wong, K. Y., Leung, Y. C., So, L. Y., Wong, W. T., Soto, D. Evaluation of meropenem pharmacokinetics in an experimental acute respiratory distress syndrome (ARDS) model during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) by using a PenP β -lactamase biosensor. *Sensors*, 2018; 18 (5): 1424.
- 105.** Chen, W., Zhang, D., Lian, W., Wang, X., Du, W., Zhang, Z., Li, P. Imipenem population pharmacokinetics: therapeutic drug monitoring data collected in critically ill patients with or without extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020; 64 (2), e00385-20.

- 106.** Donadello, K., Antonucci, E., Cristallini, S., Roberts, J. A., Beumier, M., Scolletta, S., Taccone, F. S. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a case–control study. *International journal of antimicrobial agents*. 2015; 45 (3): 278-282.
- 107.** Kühn, D., Metz, C., Seiler, F., Wehrfritz, H., Roth, S., Alqudrah, M., Becker, S. L. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. *Critical Care*- 2020; 24 (1): 1-11.
- 108.** Donadello, K., Roberts, J. A., Cristallini, S., Beumier, M., Shekar, K., Jacobs, F., Taccone, F. S. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study. *Critical Care*. 2014; 18 (6): 1-10.
- 109.** Park, S. J., Yang, J. H., Park, H. J., In, Y. W., Lee, Y. M., Cho, Y. H., Suh, G. Y.. Trough concentrations of vancomycin in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0141016.
- 110.** Gélisse, E., Neuville, M., de Montmollin, E., Bouadma, L., Mourvillier, B., Timsit, J. F., Sonnevile, R. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) does not impact on amikacin pharmacokinetics: a case–control study. *Intensive care medicine*. 2016; 42 (5): 946-948.
- 111.** Touchard C, Aubry A, Eloy P, Bréchet N, Lebreton G, Franchineau G, Besset S, Hékimian G, Nieszkowska A, Leprince P, Luyt CE, Combes A, Schmidt M. Predictors of insufficient peak amikacin concentration in critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2018 Aug 19;22(1):199.

- 112.** Ruiz-Ramos, J., Gimeno, R., Pérez, F., Ramirez, P., Villarreal, E., Gordon, M., Castellanos-Ortega, Á. Pharmacokinetics of amikacin in critical care patients on extracorporeal device. *Asaio Journal*. 2018; 64 (5): 686-688.
- 113.** Sherwin, J., Heath, T. Watt, K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38: 1976–1994.
- 114.** Martín-Gandul, C., García-Cabrera, E., Castillo-Ojeda, E. & Jiménez-Mejías, M. E. More about the safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: The role of superinfection rates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 67:1048–1049.
- 115.** Mulla, H., Peek, G. J., Harvey, C., Westrope, C., Kidy, Z., Ramaiah, R. Oseltamivir pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Anaesthesia and intensive care*. 2013; 41(1): 66-73.
- 116.** Eyler, R. F., Heung, M., Pleva, M., Sowinski, K. M., Park, P. K., Napolitano, L. M., & Mueller, B. A. Pharmacokinetics of Oseltamivir and Oseltamivir Carboxylate in Critically Ill Patients Receiving Continuous Venovenous Hemodialysis and/or Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, (2012); 32 (12): 1061-1069.
- 117.** Watt, K. M., Cohen-Wolkowicz, M., Williams, D. C., Bonadonna, D. K., Cheifetz, I. M., Thakker, D., Brouwer, K. L. Antifungal extraction by the extracorporeal membrane oxygenation circuit. *The journal of extracorporeal technology*. (2017); 49 (3): 150-159.
- 118.** Spriet, I., Annaert, P., Meersseman, P., Hermans, G., Meersseman, W., Verbesselt, R., Willems, L. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009; 63(4):767-770.

- 119.** Ruiz, S., Papy, E., Da Silva, D., Nataf, P., Massias, L., Wolff, M., Bouadma, L. Potential voriconazole and caspofungin sequestration during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive care medicine.* 2009; 35(1): 183-184.
- 120.** Spriet, I., Annaert, P., Meersseman, P., Hermans, G., Meersseman, W., Verbesselt, R., Willems, L. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of antimicrobial chemotherapy,* 2009; 63(4):767-770.
- 121.** López-Sánchez, M., Moreno-Puigdollers, I., Rubio-López, M. I., Zarragoikoetxea-Jauregui, I., Vicente-Guillén, R., Argente-Navarro, M. P. Pharmacokinetics of micafungin in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: an observational prospective study. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2020; (32) 277-283.
- 122.** Aguilar, G., Ferriols, R., Carbonell, J. A., Ezquer, C., Alonso, J. M., Villena, A., Belda, F. J. Pharmacokinetics of anidulafungin during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care.* 2016; 20:(1): 1-2.
- 123.** Zaragoza, R., Ramírez, P., López-Pueyo, M. J. Infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2014; (32):320–327.
- 124.** Kollef, M. H., Torres, A., Shorr, A. F., Martin-Loeches, I., Micek, S. T. Nosocomial Infection. *Critical care medicine.* 2021; (9): 169–187.
- 125.** Estudio EPINE-EPPS nº 30. Informe nacional
- 126.** Vincent, J. L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., Epic II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302(21): 2323-2329.

- 127.** Kollef, M. H., Torres, A., Shorr, A. F., Martin-Loeches, I., Micek, S. T. Nosocomial Infection. *Critical care medicine*. 2021; 49: 169–187.
- 128.** Ruiz-Gaitán, A., Moret, A. M., Tacias-Pitarch, M., Aleixandre-López, A. I., Martínez-Morel, H., Calabuig, E., Pemán, J. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses*. 2018; 61 (7): 498-505.
- 129.** Ruiz-Gaitán, A., Martínez, H., Moret, A. M., Calabuig, E., Tacias, M., Alastruey-Izquierdo, A., Pemán, J. Detection and treatment of *Candida auris* in an outbreak situation: risk factors for developing colonization and candidemia by this new species in critically ill patients. *Expert review of anti-infective therapy*. 2019; 17(4): 295-305.
- 130.** Spivak, E. S., Hanson, K. E.. *Candida auris*: an emerging fungal pathogen. *Journal of clinical microbiology*. 2018; 56(2): e01588-17.
- 131.** Eyre, D. W., Sheppard, A. E., Madder, H., Moir, I., Moroney, R., Quan, T. P., Jeffery, K. J. A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379(14): 1322-1331.
- 132.** Vincent JL. EPIC II: sepsis around the world. *Minerva Anestesiologica*. 2008; 74:293-296.
- 133.** Garnacho-Montero, J., Díaz-Martín, A., Ruiz-Pérez De Piappón, M., García-Cabrera, E. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;(30): 338–343.
- 134.** Ostrosky-Zeichner, L., Pappas, P. G. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2006; (34): 857–863.
- 135.** León, C., Ruiz-Santana, S., Saavedra, P., Almirante, B., Nolla-Salas, J., Álvarez-Lerma, F., EPCAN Study Group. A bedside scoring system (“*Candida score*”) for early

antifungal treatment in non neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Critical care medicine*. 2006; 34(3): 730-737.

136. Kett, D. H., Azoulay, E., Echeverria, P. M., Vincent, J. L. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Critical Care Medicine* . 2011; (39): 665–670.

137. Martín, M. A., Bernal, M. H., Teruel, S. YMinvielle, A. Infecciones en el paciente crítico. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018; 12(52): 3085-3096.

138. Barchiesi, F., Orsetti, E., Gesuita, R., Skrami, E., Manso, E. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in a tertiary referral center in Italy from 2010 to 2014. *Infection*. 2016; 44: 205–213.

139. Zaoutis, T. E., Argon, J., Chu, J., Berlin, J. A., Walsh, T. J., Feudtner, C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clinical infectious diseases*. 2005; 41(9): 1232-1239.

140. Ramage, G. Comparing apples and oranges: considerations for quantifying candidal biofilms with XTT [2, 3-bis (2-methoxy-4-nitro-5-sulfo-phenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide] and the need for standardized testing. *Journal of medical microbiology*. 2016; 65(4), 259-260.

141. Baillie, G. S., Douglas, L. J.. Matrix polymers of *Candida* biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;46(3): 397-403.

142. Kuhn, D. M., George, T., Chandra, J., Mukherjee, P. K., Ghannoum, M. A. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid

formulations and echinocandins. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002; 46(6): 1773-1780.

143. Schinabek MK, D'Angelo M, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum M. Anidulafungin inhibits *C. albicans* biofilms in vitro. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, 2004. Abstract M-1141.

144. Donlan, R. M., Costerton, J. W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical microbiology reviews*. 2002;15(2):167-193.

145. Parsek, M. R., Singh, P. K. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annual Reviews in Microbiology*. 2003; 57(1): 677-701.

146. Costerton, J. W., Lewandowski, Z., Caldwell, D. E., Korber, D. R., Lappin-Scott, H. M.. Microbial biofilms. *Annual review of microbiology*. 1995; 49(1): 711-745.

147. Yeo, H. J., Yoon, S. H., Lee, S. E., Cho, W. H., Kim, D., Jeon, D., Kim, Y. S. Bacterial biofilms on extracorporeal membrane oxygenation catheters. *Asaio Journal*. 2018; 64(4), e48-e54.

148. Gimeno Costa R, Gordón M, Marín MP, Pérez F, Madrid I, et al. *Candida auris* Biofilm on ECMO Cannulas. *Biomed J Sci and Tech Res*. 2020; 31(2): 24079-81.

149. Valentín, A, Cantón, E. Peman, J, Quindós, G. Actividad in vitro de la anfotericina B y la anidulafungina sobre biopelículas de *Candida albicans* y *Candida tropicalis*. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2002; 24: 272-277.

150. Ghannoum, Mahmoud, D'Angelo, Maurissa. Anidulafungin: A Potent Antifungal that Targets *Candida* and *Aspergillus*. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2005; (13): 165-178.

151. Aguilar G, Azanza JR, Carbonell JA, Ferrando C, Badenes R, Parra MA, Sadaba B, Navarro D, Puig J, Miñana A, Garcia-Marquez C, Gencheva G, Gutierrez A, Marti FJ,

Belda FJ. Anidulafungin dosing in critically ill patients with continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jun; 69(6): 1620-3.

152. Leitner, J. M., Meyer, B., Fuhrmann, V., Saria, K., Zuba, C., Jäger, W., Thalhammer, F. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2011; 66 (4): 880-884.

153. Registry international summary. www.else.org

154. Kim, G. S., Lee, K. S., Park, C. K., Kang, S. K., Oh, S. G., Oh, B. S., Ahn, B. H. Nosocomial infection in adult patients undergoing veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Korean medical science.* 2017; 32 (4): 593-598.

155. Haneke, F., Schildhauer, T. A., Schlebes, A. D., Strauch, J. T., Swol, J. Infections and extracorporeal membrane oxygenation: incidence, therapy, and outcome. *ASAIO Journal.* 2016;62(1): 80-86.

156. Schmidt, M., Bréchet, N., Hariri, S., Guiguet, M., Luyt, C. E., Makri, R, Combes, A. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clinical infectious diseases.* 2012; 55 (12): 1633-1641.

157. Aubron, C., Cheng, A. C., Pilcher, D., Leong, T., Magrin, G., Cooper, D. J., Pellegrino, V. Infections acquired by adults who receive extracorporeal membrane oxygenation risk factors and outcome. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2013; 34(1): 24-30.

158. Bizzarro, M. J., Conrad, S. A., Kaufman, D. A., & Rycus, P.. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2011; 12 (3): 277-281.

- 159.** Allyn, J., Ferdynus, C., Lo Pinto, H., Bouchet, B., Persichini, R., Vandroux, D., Allou, N. (2018). Complication patterns in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in intensive care units: Multiple correspondence analysis and hierarchical ascendant classification. *Plos One*. 2018; 13(9): e0203643.
- 160.** Peitz, G., Brown, T., Murry, D. J. (2018). 678: Incidence and characterization of sepsis in an ECMO population. *Critical Care Medicine*. 2018; 46 (1): 325.
- 161.** Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Thijs, L. G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*; 1996; 22: 707-710.
- 162.** Burket, J. S., Bartlett, R. H., Vander Hyde, K., Chenoweth, C. E. Nosocomial infections in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Clinical infectious diseases.*, 1999; 28 (4): 828-833.
- 163.** Gopalakrishnan, R., Vashisht, R. Sepsis and ECMO. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021; (37): 267–274.
- 164.** Cavayas, Y. A., Yusuff, H., Porter, R. Fungal infections in adult patients on extracorporeal life support. *Critical Care*. 2018; 22 (1): 1-7.
- 165.** Kim, H. S., Park, S., Ko, H. H., Ha, S. O., Lee, S. H., & Kim, Y. K. Different characteristics of bloodstream infection during venoarterial and venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adult patients. *Scientific Reports*. 2021; 11 (1): 1-10.
- 166.** LIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) Comunicación Oral 383 *Med Intensiva*. 2019; 43 (Espec Cong): 149.

- 167.** LI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Comunicación Oral 146. *Med Intensiva* 2016; 40 (Espec Cong): 146.
- 168.** Pemán, J., Cantón, E., Valentín, A. Actividad de la anidulafungina sobre biopelículas de *Candida*. *Revista iberoamericana de micología*. 2008; 25 (2): 124-128.
- 169.** Ghannoum, M., D'Angelo, M. Anidulafungin: a potent antifungal that targets *Candida* and *Aspergillus*. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2005; 13 (4): 165-178.
- 170.** Valentín, A., Cantón, E., Pemán, J., Quindós, G. Actividad in vitro de la anfotericina B y la anidulafungina sobre biopelículas de *Candida albicans* y *Candida tropicalis*. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2007; 24 (4): 272-277.
- 171.** National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 166548, Anidulafungin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Anidulafungin>. Accessed Dec. 19, 2021.
- 172.** Felton, T., Troke, P. F., Hope, W. W. Tissue penetration of antifungal agents. *Clinical microbiology reviews*,. 2014; 27 (1): 68-88.
- 173.** Morris, M. I., Villmann, M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, part 1. *American journal of health-system pharmacy*. 2006; 63(18): 1693-1703.
- 174.** Espinel-Ingroff, A. Evaluation of broth microdilution testing parameters and agar diffusion Test procedure for testing susceptibilities of *Aspergillus* spp. to caspofungin acetate (MK-0991). *Journal of Clinical Microbiology*. 2003; 41 (1): 403-409.
- 175.** González, M. C., González, J. C. M. Nueva aportación en terapia antifúngica: Anidulafungina. Aspectos farmacológicos de la anidulafungina. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2008; 25 (2): 92-100.

- 176.** Ficha técnica Anidulafungina. Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios (CIMA). www.cima.aemps.es
- 177.** Dowell, J. A., Knebel, W., Ludden, T., Stogniew, M., Krause, D., Henkel, T. (2004). Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 44(6): 590-598.
- 178.** Groll, A. H., Mickiene, D., Petraitiene, R., Petraitis, V., Lyman, C. A., Bacher, J. S., Walsh, T. J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001; 45(10), 2845-2855.
- 179.** Liu, P., Ruhnke, M., Meersseman, W., Paiva, J. A., Kantecki, M., Damle, B. Pharmacokinetics of anidulafungin in critically ill patients with candidemia/invasive candidiasis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2013; 57(4): 1672-1676.
- 180.** Lempers, V. J., van Rongen, A., van Dongen, E. P., van Ramshorst, B., Burger, D. M., Aarnoutse, R. E., Brüggemann, R. J. Does weight impact anidulafungin pharmacokinetics? *Clinical pharmacokinetics*. 2016; 55(10): 1289-1294.
- 181.** Gobernado, M., Cantón, E. Anidulafungin. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*. 2008; 21 (2): 99-114.
- 182.** Wiederhold, N. P., Lewis, R. E. The echinocandin antifungals: an overview of the pharmacology, spectrum and clinical efficacy. *Expert opinion on investigational drugs*. 2003; 12 (8): 1313-1333.
- 183.** Ecalta; summary of product characteristics. 15-10-2009. Available from: www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/ecalta/ecalta.htm

- 184.** Dupont, Hervé et al. “Pharmacokinetic study of anidulafungin in ICU patients with intra-abdominal candidiasis.” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017; 72: 2017: 1429–1432.
- 185.** Brüggemann RJ, Middel-Baars V, de Lange DW, et al. Pharmacokinetics of Anidulafungin in Critically Ill Intensive Care Unit Patients with Suspected or Proven Invasive Fungal Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (2): 1-8.
- 186.** Sinnollareddy, Mahipal G. et al. “Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study. *Critical Care.* 2015; 19: 33.
- 187.** León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in non neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006 Mar; 34 (3): 730-7.
- 188.** Dimopoulos, G., Karabinis, A., Samonis, G., Falagas, M. E. Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2007; 26(6): 377-384.
- 189.** De Roux, Q., Botterel, F., Lepeule, R., Taccone, F. S., Langeron, O., Mongardon, N. *Candida* bloodstream infection under veno-arterial ECMO therapy. *Critical Care.* 2019; 23(1): 1-3.
- 190.** Bassetti, M., Trecarichi, E. M., Righi, E., Sanguinetti, M., Bisio, F., Posteraro, B., Tumbarello, M. Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagnostic microbiology and infectious disease.* 2007; 58 (3): 325-331.

- 191.** Tortorano, A. M., Peman, J., Bernhardt, H., Klingspor, L., Kibbler, C. C., Faure, O., Grillot, R. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004; 23 (4): 317-322.
- 192.** Ramage, G., Rajendran, R., Sherry, LWilliams, C. Fungal biofilm resistance. *International journal of microbiology*, 2012: 528521. doi: 10.1155/2012/528521.
- 193.** Mermel, L. A., Allon, M., Bouza, E., Craven, D. E., Flynn, P., O'Grady, N. P., Warren, D. K. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2009; 49 (1): 1-45.
- 194.** Sutherland, C., Nicolau, D., Kuti, J. Development of an HPLC Method for the Determination of Anidulafungin in Human Plasma and Saline. *Journal of chromatographic science*. 2011; 49: 397-400.
- 195.** Cies JJ, Moore WS 2nd, Giliam N, Low T, Marino D, Deacon J, Enache A, Chopra A. Oxygenator impact on voriconazole in extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Perfusion*. 2020 Sep; 35(6): 529-533.
- 196.** Van Wanrooy, Marjolijn J. P. et al. "Limited-Sampling Strategies for Anidulafungin in Critically Ill Patients." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; 59: 1177 - 1181.
- 197.** Azanza JR., Montejo M. Farmacocinética y farmacodinamia. Interacciones y efectos secundarios. Comparación con otras equinocandinas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Supl 14:14-20.
- 198.** Andes DR, Reynolds DK, Van Wart SA, Lepak AJ, Kovanda LL, Bhavnani SM. Clinical pharmacodynamic index identification for micafungin in esophageal candidiasis:

dosing strategy optimization. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Nov; 57 (11): 5714-6.

199. Honore, P. M., Jacobs, R., De Waele, E., Spapen, H. D. Anidulafungin dosing during CRRT: do not underestimate adsorption! *Critical Care.* 2014; 18 (5): 1-1.

200. Kolbinger P, Gruber M, Roth G, Graf BM, Ittner KP. Filter Adsorption of Anidulafungin to a Polysulfone-Based Hemofilter During CVVHD In Vitro. *Artif Organs.* 2018 Feb; 42 (2): 200-207.

201. Kurland, S., Furebring, M., Löwdin, E., Eliasson, E., Nielsen, E. I., & Sjölin, J. (2019). Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients in relation to liver dysfunction: differential impact of plasma albumin and bilirubin levels. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63 (6): e02466-18.

202. Wasmann, R. E., Ter Heine, R., van Dongen, E. P., Burger, D. M., Lempers, V. J., Knibbe, C. A., Brüggemann, R. J. Pharmacokinetics of anidulafungin in obese and normal-weight adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2018; 62 (7): e00063-18.

203. Lempers, V. J., van Rongen, A., van Dongen, E. P., van Ramshorst, B., Burger, D. M., Aarnoutse, R. E., Brüggemann, R. J. (2016). Does weight impact anidulafungin pharmacokinetics? *Clinical pharmacokinetics*, 2016; 55 (10): 1289-1294.

204. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13: 818-29.

205. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (10): 1336-44.

206. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group

on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-10.

207. Mehta R, Kellum J, Shah S, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007;11 (2): 1-8

9. ANEXOS

ANEXO I. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica

**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

CERTIFICA

Que este Comité, ha evaluado en su sesión de fecha 27 de mayo de 2014, con acta nº 334, la propuesta del promotor para que se realice el estudio:

Código de protocolo del promotor: **PFI-ANI-2013-01**

Código de protocolo AEMPS: **PFI-ANI-2013-01**

Versión/fecha del protocolo: **001/ 9 de mayo de 2014**

Versión/fecha de la Hoja de Información y consentimiento informado para el paciente: **02/ 9 de mayo de 2014**

Título: **"IMPACTO DEL ECMO SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE LA ANIDULAFUNGINA."**

Promotor: **DRA. FRANCISCA PÉREZ ESTEBAN (HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE)**

Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Y emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio en este centro, en el servicio de **MEDICINA INTENSIVA**, por la **Dra. FRANCISCA PEREZ ESTEBAN** como investigador principal.

Que el CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Presidente:

Dr. JOAQUIN MONTALAR SALCEDO (Jefe de Servicio-Oncología Médica)

Vicepresidente - Farmacólogo Clínico:

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

Secretario- Licenciado en Derecho:

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Asesor jurídico)

Miembros:

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)
Dr. MARINO BLANES JULIA (Unidad de Enfermedades Infecciosas)
Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)
Dra. ADELA CAÑETE NIETO (Oncología Pediátrica)
Dr. BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH (Neurología)
Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Director de Investigación)
Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)
Dra. REMEDIOS CLEMENTE GARCIA ((Medicina Intensiva) (Miembro CBA))
Dr. RAMIRO JOVER ATIENZA (Doctor en biología-Universidad de Valencia- Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)
Dr. JUAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)
Dr. ANTONIO SALVADOR SANZ (Jefe de Servicio-Cardiología)
Dr. JOSE LUIS VICENTE SANCHEZ (Jefe de sección-Unidad de Reanimación)
Dr. MELCHOR HOYOS GARCIA (Gerente del Departamento de salud nº 7-La Fe)
Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)
Dra. SARA BRUGGER FRIGOLS (Radiodiagnóstico)
Dr. JORGE PALLARES DELGADO DE MOLINA (Jefe de Sección-Anestesia y Reanimación)
Dr. FELIPE QUEROL FUENTES (Rehabilitación)
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)
Dr. JESUS DELGADO OCHANDO (Diplomado en Enfermería) (Miembro Comisión de Investigación))
Dr. SANTIAGO DOMINGO DEL POZO (Jefe Clínico-Oncología Ginecológica)
Dr. JOSE ANDRES ROMAN IVORRA (Jefe de Servicio-Reumatología)
Dr. EDUARDO GARCIA-GRANERO XIMENEZ (Jefe de Sección-Cirugía General y Aparato Digestivo)
Dr. JOSE FRANCISCO IBOR PICA (Médico de Atención Primaria)
Dña. ANA MARIA VIVAS BROSETA (Diplomada en Enfermería)
D. CARLOS TONDA CUCARELLA (Unión de Consumidores de la Comunidad Valenciana) (Miembro no vinculado al Hospital))
Dr. JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR (Farmacéutico de Atención Primaria)
Dña. AMPARO FUERTES VIDAL (Subdirectora Económica)

Lo que firmo en Valencia, a 27 de mayo de 2014



Fdo.: Serafín Rodríguez Capellán
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

ANEXO II: Autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

NºRef: DGFPS/SGFPS/SAFD/CAVIME/ol

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE
SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA
A/A Dra. Francisca Pérez Esteban
Avda. Fernando Abril Martorell nº 106
46026 Valencia

Adjunto remito Resolución de autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para la realización del estudio titulado "Impacto del ECMO sobre la farmacocinética de anidulafungina" con código de protocolo PFI-ANI-2013-01.

Valencia, 17 de febrero de 2015
LA SUBDIRECTORA GENERAL DE POSICIONAMIENTO
TERAPÉUTICO Y FARMACOECONOMÍA

Fdo.: Ruth Usó Talamantes

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Registre General
Data **18 FEB. 2015**
EIXIDA **8854**

De conformidad con ello, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

RESUELVE

1º- **AUTORIZAR** la realización del estudio:

Título: Impacto del ECMO sobre la farmacocinética de anidulafungina. Protocolo versión 2 de 15 de diciembre de 2014.

Código: PFI-ANI-2013-01

en el centro sanitario propuesto en la solicitud:

CENTRO	INVESTIGADOR
Hospital Universitario la Fe	Dra. Francisca Pérez Esteban

2º- La realización de este estudio en estos centros está condicionada a que:

- Se notifique la nueva versión de protocolo al CEIC del Hospital la Fe
- El Gerente del Departamento dé el visto bueno para su realización y firme el correspondiente contrato con el promotor.

3º- El promotor deberá comunicar a esta Dirección General la fecha efectiva de comienzo del estudio en el centro sanitario. Asimismo, enviará el Informe de seguimiento anual y deberá comunicar cualquier incidencia relevante de forma inmediata. Tras la finalización del estudio, entre los 3 y 6 meses siguientes, presentará el informe final del estudio.

Contra esta Resolución, que no pone fin a la vía administrativa, podrá interponerse Recurso de Alzada ante la Secretaría Autonómica de Sanidad en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente al de la recepción de la presente notificación.

Valencia, 17 de febrero de 2015
**EL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA
Y PRODUCTOS SANITARIOS**

Fdo.: José Luis Trillo Mata

ANEXO III: Aceptación de colaboración del Servicio de Farmacia del Hospital La Fe



FPNT-07-a-21-B

**ACEPTACIÓN DE COLABORACIÓN DE LOS SERVICIOS
IMPLICADOS EN UN ENSAYO CLÍNICO**

TÍTULO	IMPACTO DEL ECMO SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE LA ANIDULAFUNGINA
CÓDIGO DE PROTOCOLO	PFI-ANI-2013-01
INVESTIGADOR PRINCIPAL	PÉREZ ESTEBAN
SERVICIO	MEDICINA INTENSIVA

(Por favor, utilizar un formulario para cada servicio)

- ENFERMERÍA FARMACIA ANATOMÍA PATOLÓGICA
 RADIOLOGÍA ANÁLISIS CLÍNICOS OTROS (Especificar:)

TIPO DE COLABORACIÓN REQUERIDA
<input checked="" type="checkbox"/> Se realiza dentro del horario laboral con procedimientos estandarizados.
<input type="checkbox"/> Se realiza dentro del horario laboral, pero requiere de procedimientos fuera de lo estándar.
<input type="checkbox"/> Se realiza fuera del horario laboral con procedimientos estandarizados.
<input type="checkbox"/> Se realiza fuera del horario laboral, pero requiere de procedimientos fuera de lo estándar.

Aceptación de los colaboradores:

Nombre y Apellidos del Colaborador	DNI	Vinculación Laboral (tachar la que no proceda)	Servicio (Sólo para enfermería)	Firma aceptación
María Remedios Marqués Miñana	52744483D	Hospital La Fe/ IIS la Fe		
		Hospital La Fe/ IIS la Fe		

Aceptación del jefe del servicio colaborador/ supervisor de enfermería:

Nombre y Apellidos	DNI	Firma aceptación	Vto. Bueno Dirección Enfermería (Sólo para colaboraciones de enfermería)
José Luis Poveda Andrés	24321442T		

Valencia, a 27 de Marzo de 2014.

ANEXO IV: Escala APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) (204).

EVALUACIÓN FISIOLÓGICA AGUDA Y CRÓNICA II (APACHE II)

VARIABLES	RANGO ELEVADO				NORMAL	RANGO BAJO			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (°C)	>41	39-40,9		38,5-38,9	36-39,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9
Presión arterial media (mm Hg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Frecuencia cardiaca ventricular (lpm)	>180	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	<39
Frecuencia respiratoria (rpm)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oxigenación (<i>Valorar A ó B</i>)									
> A.-Si Fi O ₂ ≥ 0,5, D _{A-a} O ₂	>500	350-499	200-349		<200				
> B.-Si Fi O ₂ < 0,5, paO ₂ (mm Hg)					>70	61-70		55-60	<55
pH arterial	>7,70	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Natremia (mEq/l)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Kaliemia (mEq/l)	>7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina (mg/dl) (doble si FRA)	>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	>60		50-59,0	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (mm ³ x 1000)	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
GCS (15 - puntuación del paciente)									
Si no GSA: HCO ₃ venoso	>52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15

A: APS total = Suma de las doce variables individuales

APACHE II TOTAL = A + B + C.

B.-Puntuación por edad		C.-Puntuación por enfermedad crónica	
Años	Puntos		
≤44	0	Si H ^a de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido: a) postoperados, urgentes o no quirúrgicos: 5 b) cirugía electiva: 2.	Respiratorio: restrictivo, obstructivo o vascular, obliga a restringir ejercicio (incapacidad para subir escaleras o hacer tareas domésticas), o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia 2 ^{na} , HT pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria Renal: Hemodializados
45-54	2	Definiciones: evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso previa al ingreso según los siguientes criterios: Hígado: Cirrosis (con biopsia), HTP comprobada, antecedentes de HDA por HTP o episodios previos de fallo hepático, coma o encefalopatía.	Inmunocomprometidos: que haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides crónicos o altas dosis recientes) o que padezca enfermedad. suficientemente avanzada para inmunodeprimir (Leucemia, linfoma, SIDA...)
55-64	3		
65-74	5		
≥75	6	Cardiovascular: Clase IV de la NYHA	

D_{A-a}O₂: diferencia alveolo-arterial de O₂; paO₂: presión parcial arterial de O₂; FRA: fracaso renal agudo; GCS: escala de comas de Glasgow; GSA: gasometría arterial; H^a: historia; HTP: hipertensión portal; HDA: hemorragia digestiva aguda; NYHA: clasificación funcional de la New York Heart Association.

Knaus WA, Draper EA, et al.: "APACHE-II: a severity of disease classification system". *Critical Care Medicine* 1985; 13:818-829.

ANEXO V: Escala SAPS III (*Simplified Acute Physiology Score*) (205).

PARÁMETROS		RESULTADOS	PUNTOS
Edad (años)		<40	16
		40-59	21
		60-69	25
		70-74	29
		75-79	31
		≥80	34
Tiempo ingreso antes de UCI (días)		<14	16
		14-27	22
		≥28	23
Lugar ingreso antes de UCI		Quirófano	16
		Urgencias	21
		Otra UCI	23
		Otros (planta...)	24
Comorbilidad	Tratamiento antineoplásico	No	16
		Sí	19
	Cáncer	No	16
		Sí	27
	Cáncer hematológico	No	16
		Sí	22
	Insuficiencia cardíaca NYHA IV	No	16
		Sí	22
	Cirrosis	No	16
		Sí	24
VIH	No	16	
	Sí	24	
Drogas vasoactivas	No	16	
	Sí	19	
Admisión UCI		Prevista	16
		Imprevista	19
Motivo de admisión en UCI	Cardiovascular	Arritmias	11
		Otras	16
		Shock hipovolémico	19
		Shock séptico	21
		Shock anafiláctico	21
	Hepática	Otras	16
		Fallo hepático	22
	Digestiva	Otras	16
		Abdomen agudo	19
		Pancreatitis grave	25
	Neurológica	Convulsiones	12
		Otras	16
		Coma/delirio/agitación/confusión	20
		Focalidad neurológica	23
Efecto masa intracraneal		26	

Cirugía al ingreso en UCI		Programada	16
		No quirúrgico	21
		Urgente	22
Localización de cirugía		Trasplante	5
		Trauma / politrauma	8
		Cardíaca	10
		Otra	16
		Neurocirugía: AVCA	21
Infección aguda al ingreso en UCI	Nosocomial	No	16
		Sí	20
	Respiratoria	No	16
		Sí	21
Glasgow Coma Score		≥13	16
		12-7	18
		6	23
		3-5	26
Bilirrubina total (mg/dL)		<2	16
		≥2 y <6	20
		≥6	21
Temperatura corporal		≥35	16
		<35	23
Creatinina (mg/dL)		1,2	16
		≥1,2 y <2	18
		≥2 y <3,5	23
		≥3,5	24
Frecuencia cardíaca (lpm)		<120	16
		≥20.000 y <50.000 120 y <160	21
		≥160	23
Leucocitos/mm ³		<15.000	16
		≥15.000	18
pH		>7,25	16
		≤7,25	19
Plaquetas/mm ³		<20.000	29
		≥20.000 y <50.000	24
		≥50.000 y <100.000	21
		≥100.000	16
Presión arterial sistólica (mm Hg)		≥120	16
		≥70 y <120	19
		≥40 y <70	24
		<40	27
pO ₂ (mm Hg) o pO ₂ /FiO ₂		pO ₂ ≥60 sin VM	16
		pO ₂ <60 sin VM	32
		pO ₂ /FiO ₂ ≥100 con VM	34
		pO ₂ /FiO ₂ <100 con VM	38

NYHA: clasificación funcional de la New York Heart Association; VIH: infección por virus de la inmunodeficiencia humana; AVCA: accidente vascular cerebral agudo; pO₂: presión parcial arterial de O₂; VM: ventilación mecánica; /FiO₂: fracción inspiratoria de O₂.

Puntuación: mínimo 16, máximo 229.

Metnitz PGH, *et al.* SAPS 3: From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Intensive Care Med. 2005; 31: 1336-1344.

ANEXO VI: Escala SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) (206).

Escala SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*)

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^bMedicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

ANEXO VII: Escala AKIN (*Akute Kidney Injury Network*) (207).

Estadio
IRA

AKIN-I	<ul style="list-style-type: none">• Aumento de la Cr $\geq 0,3$ mg/dl o• Aumento de 1,5-2,0 veces la Cr con respecto la Cr basal
AKIN-II	<ul style="list-style-type: none">• Aumento de la Cr $> 2,0-3,0$ mg/dl con respecto la Cr basal
AKIN-III	<ul style="list-style-type: none">• Aumento de > 3 veces de la Cr con respecto la Cr basal o• Aumento de la Cr ≥ 4 mg/dl con un incremento agudo de al menos 0,5 mg/dl o• Necesidad de terapia de reemplazo renal

IRA: Insuficiencia Renal Aguda. Cr: Creatinina

ANEXO VIII: *Candida score* (135).

Criterios	Puntuación
Cirugía al ingreso en la UCI	1
Nutrición parenteral central (NPC)	1
Sepsis grave	1
Colonización multifocal por <i>Candida sp.</i>	2

Puntuación > 2,5; predictor de candidiasis invasiva

ANEXO IX: Código completo en Berkeley Madonna

METHOD RK4

STARTTIME = 0
STOPTIME=100
DT = 0.02

init(A1)=0 ; cantidad inicial de anidulafungina microgramos
Krap=0.0524 ; constante rápida de degradación (1/h)
Klent=0.000545 ; constante lenta de degradación (1/h)
frac=0.162 ; fracción de dosis para cada proceso

$d/dt(A1) = (A*(dose/inf_duration)+input) - (A1*frac*Krap+A1*(1-frac)*Klent) ;$

; ecuación diferencial de las cantidades de anidulafungina en el Sistema ECMO

{Dosing}

A=if time<4 then 1 else 0

dose = if time<23 then 200000 else 100000; dosis en microgramos

inf_duration=4 ;duración perfusion en horas

inf_rate = dose/inf_duration ; velocidad perfusión (microgramos/h)

inf_interval=24 ; intervalo de dosificación en las dosis múltiples

ndoses=4; número de perfusiones

is_inftime= (time >= 0) and (mod(time,inf_interval) < inf_duration)

dosingperiod = if time < ndoses * inf_interval then 1 else 0

input = inf_rate * is_inftime * dosingperiod

init(Vol)=600

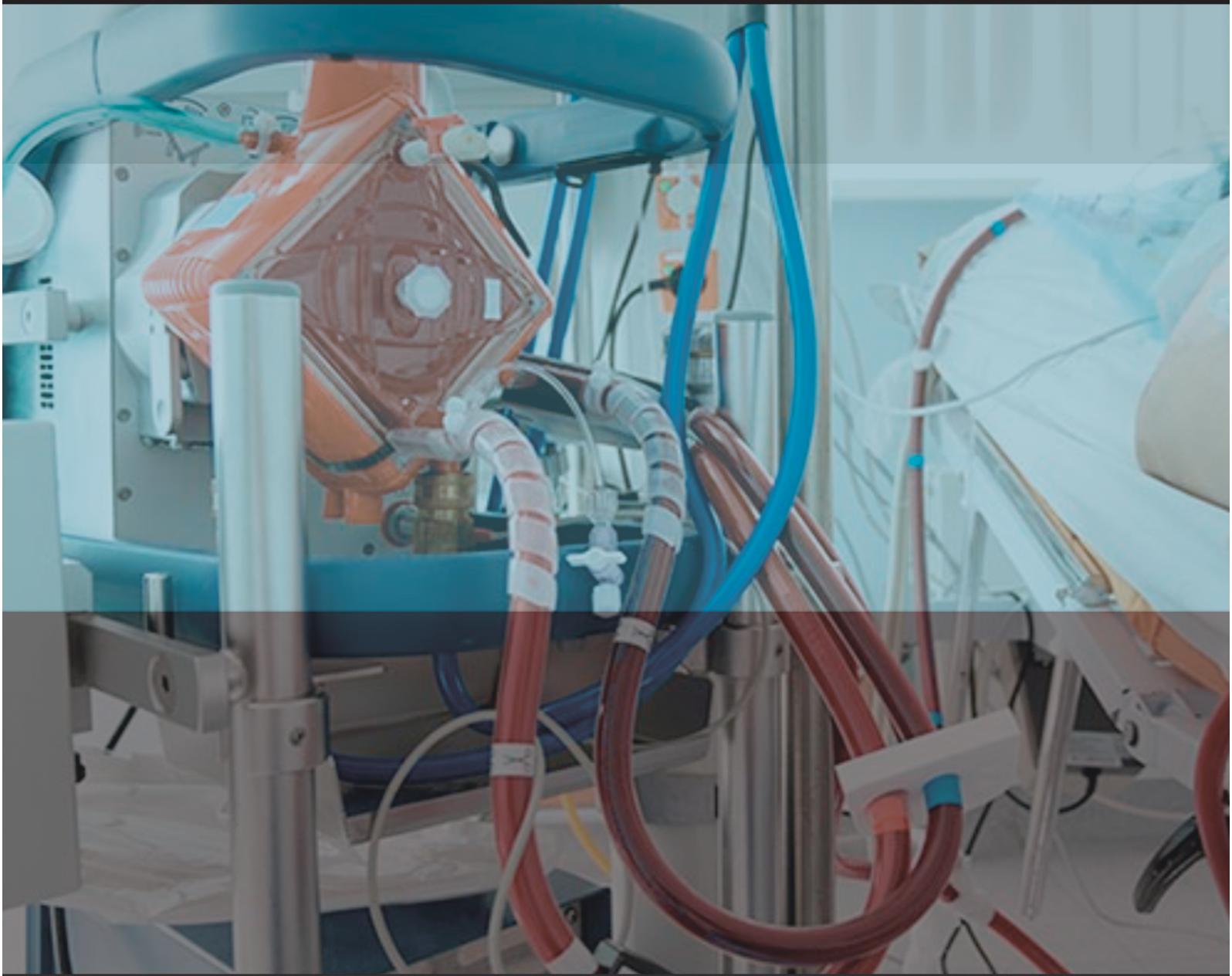
dosevol= if time<23 then 235 else 85; vol infused mL (extractions of 15 mL considered here)

inf_rate2=dosevol/inf_duration

input2=inf_rate2*is_inftime*dosingperiod

$d/dt(Vol)=A*(dosevol/inf_duration)+input2$

C=A1/Vol



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA