



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

# Linezolid-induced haematological toxicity

## Toxicidad hematológica inducida por linezolid

Libe Moraza, Leire Leache, Irene Aquerreta and Ana Ortega

Pharmacy Unit, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain.

### Abstract

**Objective:** to determine the incidence of linezolid-induced haematological toxicity and study the influence of renal clearance on its appearance and the preventive effect of pyridoxine.

**Methods:** a retrospective observational study was conducted. Every patient treated with linezolid in a university hospital during 6 months was included. Haematological toxicity was defined as a decrease of 25% in hemoglobin, of 25% in platelets and/or 50% in neutrophils from baseline. The incidence of haematological toxicity and the percentage decrease in analytical variables were compared in patients with and without renal failure (creatinine clearance lower than 50 mL/min), using the 30 mL/min threshold, and with or without pyridoxine; using Chi-Square and U Mann-Whitney tests, respectively.

**Results:** thirty-eight patients were evaluated. Sixteen (42%) presented haematological toxicity (2 due to a decrease in haemoglobin, 9 in platelets and 8 in neutrophils). Two patients (5%) discontinued treatment due to thrombocytopenia. Toxicity incidence was similar in patients with and without renal failure, 42% vs 42%,  $p = 0.970$ , with more or less than 30 mL/min, 67% vs 40%,  $p = 0.369$ , or with or without pyridoxine, 47.8% vs 33%,  $p = 0.376$ . Patients with renal failure had a significantly greater reduction in platelet count,  $p = 0.0185$ .

**Conclusion:** forty-two percent of patients had haematological toxicity, being more frequent platelets and neutrophils reduction. This was not significantly higher in patients with renal failure or in those without pyridoxine. Greater reduction in platelet count was observed in patients with renal failure.

### KEYWORDS

Linezolid; Pyridoxine; Renal insufficiency; Neutropenia; Thrombocytopenia

Farm Hosp. 2015;39(6):320-332

### Resumen

**Objetivo:** determinar la incidencia de toxicidad hematológica por linezolid. Estudiar la influencia del aclaramiento renal en su aparición y la efectividad de la piridoxina en su prevención.

**Método:** estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes tratados con linezolid en un hospital universitario en seis meses. Se consideró toxicidad hematológica a la disminución del 25% de la hemoglobina, del 25% de las plaquetas y/o del 50% de neutrófilos al final respecto al inicio del tratamiento. Se comparó en los pacientes con y sin fallo renal (aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min), con más o menos de 30 mL/min, y con o sin piridoxina, la incidencia de toxicidad hematológica mediante Chi-Cuadrado y la disminución en el porcentaje de variables analíticas hematológicas mediante U Mann-Whitney.

**Resultados:** se evaluaron 38 pacientes. Dieciséis (42%) presentaron toxicidad hematológica (2 por disminución de hemoglobina, 9 de plaquetas y 8 de neutrófilos). En 2 pacientes (5%) se suspendió el tratamiento por plaquetopenia. La incidencia de toxicidad fue similar en pacientes con y sin insuficiencia renal, 42% vs. 42%,  $p = 0,970$ , con más o menos de 30 mL/min, 67% vs. 40%,  $p = 0,369$ , con piridoxina o sin ella, 47,8% vs. 33%,  $p = 0,376$ . Los pacientes con fallo renal presentaron una reducción significativamente mayor de plaquetas,  $p = 0,0185$ .

**Conclusiones:** un 42% de los pacientes presentó toxicidad hematológica, más frecuentemente disminución de plaquetas y neutrófilos. Esta no fue significativamente mayor en los pacientes con fallo renal, ni en aquellos sin piridoxina. Se halló mayor reducción de plaquetas en los pacientes con insuficiencia renal.

### PALABRAS CLAVE

Linezolid; Piridoxina; Insuficiencia renal; Neutropenia; Trombocitopenia

Farm Hosp. 2015;39(6):320-332

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iaquerreta@unav.es (Irene Aquerreta González).

## Introduction

Linezolid is a synthetic antibacterial agent within the class of oxazolidinones<sup>1-6</sup>. It is a broad spectrum antibiotic, which shows activity against gram-positive aerobic bacteria and anaerobic micro-organisms<sup>1-6</sup>. It presents bacteriostatic activity against enterococcus and staphylococcus, and bactericide activity against the majority of streptococcus strains<sup>6</sup>.

The indications approved by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices are: nosocomial pneumonia, community-acquired pneumonia, and skin and soft tissue infections<sup>1-6</sup>.

Regarding its safety profile, its main adverse reaction is haematological toxicity<sup>1-6</sup>. Thrombocytopenia has been specifically described, with an incidence between 32%<sup>7</sup> and 45.8%<sup>8</sup>, and anaemia, with a 25% incidence<sup>8</sup>. In some patients, these events have led to treatment discontinuation<sup>8-9</sup>. In other cases, adverse effects have led to the need for a blood transfusion<sup>7,10</sup>.

In clinical practice, the simultaneous administration of pyridoxine is widely used for prevention of the haematological toxicity. However, there are contradictory data regarding its efficacy, and the precise mechanism which could explain this effect is still unknown<sup>8,9,11</sup>.

On the other hand, a higher likelihood of developing haematological toxicity has been observed in those patients who present renal function deterioration<sup>9,12-15</sup>.

Given this variability in the published information, the primary objective of this study is to determine the incidence of haematological toxicity in those patients treated with linezolid in a university hospital. Also, as secondary objectives, it is intended to analyze the potential protective effect of pyridoxine administration, and the potential influence of renal function on the development of haematological toxicity.

## Methods

An observational retrospective study was designed, and it was approved by the autonomous Ethics Committee, and received the authorization and classification by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices.

The study included all those patients admitted in a university hospital who received treatment with linezolid by intravenous or oral administration during a period of six months.

For sample size calculation, the Plachouras *et al.*<sup>8</sup> study was used as reference; this showed a 45.8% incidence of thrombocytopenia. Taking an error margin of  $\pm 17\%$  for the Confidence Interval of 95%, 33 patients would be necessary. It was estimated that this number of patients could be recruited within 6 months.

In order to evaluate haematological toxicity, lab test results were collected for the first and last day of treatment with linezolid. For those cases where the lab test

results for these dates were not available, the test results of the day before or the day after these dates was taken as reference. Those patients who had no lab test results for the start and the end of treatment with linezolid were excluded.

The following variables were collected from the patient clinical records included in the information system of the centre:

- a. Variables collected at initiation of linezolid treatment:
  - Demographic data: gender, age, weight, height, Body Surface Area (BSA), Body Mass Index (BMI).
  - Clinical data: oncologic diagnosis (yes/no), administration or not of chemotherapy within the last 6 months, administration or not of immunosuppressant treatment, creatinine, creatinine clearance estimated through the Cockcroft-Gault Equation (CrCl), urea, C-reactive protein, procalcitonin.
- b. Variables collected regarding treatment with linezolid and pyridoxine:
  - Indication of the use of linezolid, linezolid dosing, linezolid dosing interval, way of administration of linezolid, pyridoxine dosing, way of administration of pyridoxine.
- c. Lab test variables collected at initiation and end of treatment with linezolid in order to assess haematological toxicity: red blood cells, haemoglobin, haematocrit, leucocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, platelets.
- d. d) Other variables: Blood transfusions.

The database used for analysis was anonymized.

The grade of anaemia, thrombocytopenia and neutropenia was classified according to the 4.0 version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)<sup>16</sup> and according to the lab test results of the last day of treatment with linezolid.

In each patient, the rate of reduction between the initiation and the end of treatment with linezolid was calculated for the haemoglobin level (HR), for the platelet count (PR) and for neutrophil count (NR).

Haematological toxicity was defined as a HR superior or equal to 25% (HRT)<sup>17</sup>, PR superior or equal to 25 % (PRT)<sup>9,11,17</sup> and/or NR superior or equal to 50% (NRT)<sup>11</sup>.

Renal failure (RF) was defined as CrCl below 50 mL/min. The influence of a CrCl below 30 mL/min was also evaluated.

The values of HR, PR and NR were compared between patients with and without simultaneous treatment with pyridoxine, between patients with and without RF, and between patients with CrCl above or below 30 mL/min, through the U Mann-Whitney Test. The difference in incidence of haematological toxicity between these groups of patients was analyzed through Chi-Square Test. Additionally, there was a study between the CrCl, or the duration of treatment with linezolid, and HR, PR and NR through linear regression. The Spearman Corre-

lation Coefficient for the relation between CrCl and HR, PR and NR was also analyzed. The normality of variables was studied through the Shapiro-Wilk Test. Statistical analysis was conducted with the STATA 12® program.

## Outcomes

Thirty-eight (38) patients were included in the study. Table 1 shows the demographic, clinical and lab test characteristics of patients included in the study, as well as the characteristics of their treatments with linezolid and pyridoxine. Seven (7) patients were excluded, because there were no lab test results available in order to assess haematological toxicity.

All patients included in the study received a 600mg dose of linezolid every 12 hours, through oral or intravenous administration. Twenty-three patients (60.5% of all patients) also received pyridoxine for the duration of treatment with linezolid, on a 300mg daily dose through oral or intravenous administration, except for one patient who received a daily dose of 600mg. The use of pyridoxine was not included in protocols, and it increased upon publication of studies favourable to its use. The median (Percentile 1-Percentile 99) and mean (Standard Deviation (SD)) of the duration of therapy with linezolid in our population was 7.5 (1-46) and 8.4 (7.4) days, respectively.

Regarding the indications for treatment with linezolid, 15 patients (39.5%) were diagnosed with a respiratory infection, and 10 patients (26.3%) with a skin and soft tissue infection. Among the latter, the majority presented cellulitis and/or ulcer or infection of an abdominal surgical wound. The remaining 13 patients included in the study presented bone and/or prosthetic joint infection (5 patients), sepsis, bacteremia, or infection of unknown origin.

Sixteen (16 patients), 42% of those included in the study, presented haematological toxicity. A 5% of patients (2 patients) developed toxicity due to a reduction in the haemoglobin level; 24% of patients (9 patients), due to a reduction in platelets, and 21% (8 patients) due to a reduction in neutrophils. Figure 1 shows the type and frequency of toxicity observed, taking into account that some patients presented more than one type of toxicity. Out of those patients with oncological diagnosis, 4 patients (40%) presented haematological toxicity. Table 2 shows the rate of reduction in haemoglobin, platelets and neutrophils in those patients who presented haematological toxicity and those who did not present it.

Among those patients who presented worsening in haematological parameters after completing treatment with linezolid compared with treatment initiation levels, 6 patients (16%) presented Grade II anaemia, and 3 patients (8%) presented Grade III anaemia. One patient presented Grade I neutropenia, another patient present-

ed Grade 1 thrombocytopenia, and another patient presented Grade III thrombocytopenia.

Two (2) patients (5%) had to discontinue treatment due to thrombocytopenia, and five (5) patients (13.2 %) required blood transfusion during their hospitalization.

No statistically significant differences were observed in the incidence of overall haematological toxicity between patients with and without renal failure (42% vs. 42%,  $p=0.970$ ), or between patients with a CrCl above or below 30 mL/min (67% vs. 40%,  $p=0.369$ ).

The analysis of the connection between CrCl and the rate of reduction in haemoglobin, platelets and neutrophils was conducted through linear regression, and did not show statistical significance for any of the relations ( $R^2=0.0187$ ,  $p=0.4131$ ;  $R^2=0.0018$ ,  $p=0.7982$  and  $R^2=0.0168$ ,  $p=0.4374$ , respectively). The correlation between the variables mentioned in the Spearman Correlation Test was not significant either ( $p=0.7771$ ,  $p=0.4692$  and  $p=0.9449$ , respectively).

However, statistically significant differences were found in the rate of reduction in platelet count between patients with and without renal failure ( $p=0.0185$ ). This result was not repeated with those patients with CrCl below 30 mL/min ( $p=0.9784$ ), as appears in table 3, but this could be due to the fact that only 3 patients presented CrCl < 30 mL/min.

Regarding the impact of pyridoxine, no significant differences were found between the incidence of haematological toxicity between patients who received pyridoxine and those who did not receive it (48% vs. 33%,  $p=0.376$ ), and no differences were found in the rate of reduction in haemoglobin, neutrophils or platelets between these two groups of patients (Table 3).

When studying the connection between the duration of treatment with linezolid and the reduction in haemoglobin level and the platelet and neutrophil count, this was not statistically significant:  $R^2=0.0442$ ,  $p=0.2053$ ,  $R^2=0.0031$   $p=0.7381$  and  $R^2=0.0012$ ,  $p=0.8366$ , respectively.

## Discussion

In this study, 42% of those patients treated with linezolid presented some type of haematological toxicity, with higher incidence of thrombocytopenia (24%) and neutropenia (21%). Linezolid-induced haematological toxicity has been described in literature in different studies, as thrombocytopenia in 11 out of 24 patients (46%)<sup>8</sup>, or in 6 out of 19 patients (32%)<sup>7</sup>, and anaemia, in 6 out of 24 patients (25%)<sup>8</sup>. In our case, the incidence of toxicity seems slightly lower than that described, though the small size of the samples in all studies makes it difficult to compare their outcomes. Haematological toxicity led to treatment discontinuation in 5% of patients treated. The cause for treatment discontinuation is not accurately known in some patients, therefore this

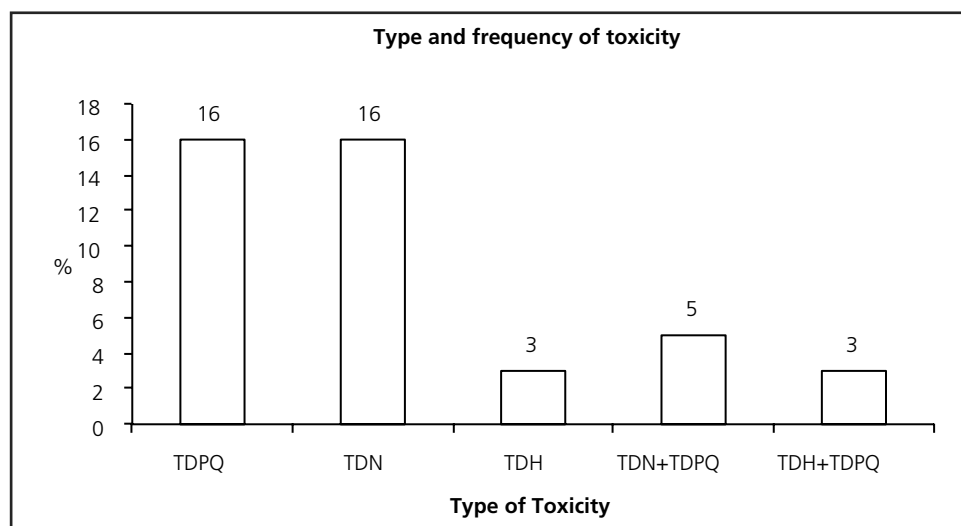
**Table 1.** Characteristics of the 38 patients included in the study

| Variable                                                 | Number of patients | Percentage  |
|----------------------------------------------------------|--------------------|-------------|
| Male                                                     | 27                 | 71.0        |
| Oncologic diagnosis                                      | 10                 | 26.3        |
| Have received chemotherapy within the last 6 months      | 5                  | 13.2        |
| Solid organ transplant with immunosuppressant treatment  | 5                  | 13.2        |
|                                                          | Median (P1-P99)    | Mean (SD)*  |
| Age (in years)                                           | 73 (23-91)         | -           |
| Weight (in kilos)                                        | 68.5 (41.3-103)    | 69.7 (14.8) |
| Height (in cm)                                           | 168.5 (148-185)    | 167.3 (9.9) |
| BSA (m <sup>2</sup> )                                    | 1.8 (1.4-2.2)      | 1.8 (0.2)   |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> )                                 | 24 (14.6-44.6)     | -           |
| Indications                                              | Number of patients | Percentage  |
| Respiratory infection                                    | 15                 | 39.5        |
| Infection of skin and soft tissues                       | 10                 | 26.3        |
| Infection of bone and/or prosthetic joint                | 5                  | 13.1        |
| Sepsis                                                   | 2                  | 5.3         |
| Unknown focus                                            | 2                  | 5.3         |
| Bacteremia                                               | 2                  | 5.3         |
| Other                                                    | 2                  | 5.3         |
| Lab test results (basal values, at treatment initiation) | Median (P1-P99)    | Mean (SD)*  |
| Creatinine (mg/dL)                                       | 0.9 (0.4-3.7)      | -           |
| CrCl (mL/min)                                            | 66.1 (18.9-191)    | -           |
| Urea (mg/dL)**                                           | 0.45 (0.2-1.62)    | -           |
| Red blood cells (10E12/L)                                | 3.4 (2.3-5)        | 3.5 (0.6)   |
| Haemoglobin (g/dL)                                       | 10.2 (7.6-14.3)    | 10.3 (1.7)  |
| Haematocrit (%)                                          | 31.6 (23.1-42.9)   | 31.5 (5.4)  |
| Leukocytes (10E9/L)                                      | 8.8 (2.5-22.1)     | -           |
| Neutrophils (10E9/L)                                     | 6.7 (1.46-21.1)    | -           |
| Lymphocytes (10E9/L)                                     | 12.2 (0.8-33.4)    | -           |
| Monocytes (10E9/L)                                       | 8.3 (3-15.5)       | 8.8 (2.8)   |
| Platelets (10E9/L)                                       | 269 (75-698)       | -           |
| C-reactive Protein (mg/dL)**                             | 7.6 (0.4-36)       | -           |
| Procalcitonin (ng/mL)**                                  | 0.62 (0.05-173.5)  | -           |
| Treatment                                                | Number of patients | Percentage  |
| Linezolid                                                | 38                 | 100         |
| - OR                                                     | 14                 | 36.8        |
| - IV                                                     | 15                 | 39.5        |
| - IV and OR                                              | 9                  | 23.7        |
| - 600 mg every 12 hours                                  | 38                 | 100         |
| Pyridoxine                                               | 23                 | 60.5        |
| - OR                                                     | 17                 | 44.7        |
| - IV                                                     | 4                  | 10.5        |
| - IV and OR                                              | 2                  | 5.3         |
| - 300 mg every 24 hours                                  | 22                 | 57.9        |
| - 600 mg every 24 hours                                  | 1                  | 2.6         |

P1-P99: percentile 1-percentile 99; SD: standard deviation; BSA: Body Surface Area; BMI: Body Mass Index; CrCl: creatinine clearance estimated through the Cockcroft-Gault Equation; OR: oral administration; IV: intravenous administration.

\*For those variables that present normal distribution, the mean and standard deviation are also calculated.

\*\*Urea data are only available for 33 patients, CRP for 35 patients, and procalcitonin for 18 patients.



**Figure 1.** Type and frequency of toxicity: %: percentage of the total number of patients; TDH: reduction in the level of haemoglobin equal or higher than 25%; TDPQ: reduction in platelet count equal or higher than 25%; TDN: reduction in neutrophil count equal or higher than 50%.

rate could be slightly superior. In any case, it seems to be lower than that described in literature. In the study by Soriano A *et al.*<sup>9</sup>, treatment was discontinued in 7 out of 52 patients (13%) due to severe thrombocytopenia, and in 4 out of 52 patients (8%) due to severe anaemia. Plachouras D *et al.*<sup>8</sup> state that they discontinued treatment in 15 of 24 patients (63%) due to adverse effects.

One factor that could contribute to the difference in the incidence of haematological toxicity between studies is the duration of treatment. In our study, the median and mean duration of treatment with linezolid was 7.5 days and 8.4 days, respectively, vs. the median 3.5 weeks in the study by Plachouras *et al.*<sup>8</sup>, or >40 days in the study by Soriano A *et al.*<sup>9</sup>. Other authors have also described durations of treatments with linezolid superior to the one in our study, such as mean durations (MD) of 16.9 (10) days<sup>15</sup>, 12.1 (7.1) days<sup>14</sup>, and 15.9 weeks (range: 6-36)<sup>10</sup>. The study by Senneville *et al.*<sup>10</sup> only included patients with chronic osteomyelitis, and Plachouras *et al.*<sup>8</sup> only studied patients with bone and prosthetic joint infections of long evolution. In our study, the majority (65.8%) of patients were diagnosed with a respiratory infection and skin and soft tissue infection. On the other hand, only 5 patients (13.1%) were diagnosed with bone and/or prosthetic joint infection. The duration

of treatment with linezolid for respiratory infection and skin and soft tissue infection is usually lower than the duration of treatment in cases of bone and/or prosthetic joint infection<sup>18-20</sup>.

In our study, no significant association was found between treatment duration and haematological toxicity, possibly due to the short duration of the majority of treatments. However, in literature, different authors have observed an association between both. Gerson *et al.*<sup>21</sup>, observed a higher risk of developing thrombocytopenia and anaemia in those patients on treatment with linezolid for more than 2 weeks. On the other hand, Attasi *et al.*<sup>7</sup> associated thrombocytopenia with treatments of over 10 days of duration. Senseville *et al.*<sup>10</sup> had evidence of anaemia in therapies of over 4 weeks of duration in patients with chronic osteomyelitis.

In the study conducted in our centre, 13% of those patients with bone marrow toxicity required blood transfusion during hospitalization; this is lower than what has been described in bibliography. In the study by Senseville *et al.*<sup>10</sup>, 28.9% of patients required a blood transfusion; and in the study by Attasi *et al.*<sup>7</sup>, 21% of patients required platelet transfusion. This discrepancy could be due, once again, to the shorter duration of treatment with linezolid in our patients.

**Table 2.** Rate of reduction in cell count or haemoglobin in patients with and without haematological toxicity. Data are presented as median (percentile 1 and percentile 99) and mean (standard deviation)

|    | Patients with haematological toxicity N= 16 |            | Patients without haematological toxicity N= 22 |            |
|----|---------------------------------------------|------------|------------------------------------------------|------------|
|    | Median (P1-P99)                             | Mean (SD)* | Median (P1-P99)                                | Mean (SD)* |
| HR | 30.7 (25-36.4)                              | -          | 3.7 (-30.2-24.6)                               | 2.5 (13.1) |
| PR | 27.5 (25.4-62.3)                            | -          | -3.2 (-100.4-23.1)                             | -          |
| NR | 65 (56.8-81.4)                              | 66.5 (8.1) | 9.6 (-112.2-45.7)                              | -          |

N: number; P1-P99: percentile 1-percentile 99; SD: standard deviation; HR: rate of reduction in the level of haemoglobin; PR: rate of reduction in platelet count; NR: rate of reduction in neutrophil count.

\*For those variables that present normal distribution, the mean and standard deviation are also calculated.

**Table 3.** Comparison of the rate of reduction in cell count or haemoglobin in patients with and without renal failure and with or without pyridoxine. Data are presented as median (percentile 1 and percentile 99) and mean (standard deviation)

|    | CrCl                     |                 |                          |                | CrCl                    |                |                          |               | Pyridoxine             |                |                       |                |
|----|--------------------------|-----------------|--------------------------|----------------|-------------------------|----------------|--------------------------|---------------|------------------------|----------------|-----------------------|----------------|
|    | CrCl < 50 ml/min<br>N=12 |                 | CrCl > 50 ml/min<br>N=26 |                | CrCl < 30 ml/min<br>N=3 |                | CrCl > 30 ml/min<br>N=35 |               | YES<br>N=23            |                | NO<br>N=15            |                |
|    | Median<br>(P1-P99)       | Mean<br>(SD)*   | Median<br>(P1-P99)       | Mean<br>(SD)*  | Median<br>(P1-P99)      | Mean<br>(SD)*  | Median<br>(P1-P99)       | Mean<br>(SD)* | Median<br>(P1-P99)     | Mean<br>(SD)*  | Median<br>(P1-P99)    | Mean<br>(SD)*  |
| HR | 5.1<br>(-28.9 -25)       | 2<br>(17.3)     | 4.4<br>(-30.2 -36.4)     | 4.9<br>(12.9)  | 24.6<br>(-28.9 -25)     | -              | 3.9<br>(-30.2 -36.4)     | 3.8<br>(12.8) | 5<br>(-30.2 -36.4)     | 4.7<br>(17.2)  | 3.9<br>(-13.2 -16.5)  | 2.9<br>(8.4)   |
|    | P=0.925                  |                 |                          |                | P=0.372                 |                |                          |               | P=0.429                |                |                       |                |
| PR | -11.8<br>(-68.4 -23.1)   | -13.3<br>(23.3) | 12.9<br>(-100.4 -62.3)   | -              | 1.8<br>(-18.3 -23.1)    | 2.2<br>(20.7)  | -0.2<br>(-100.4 -62.3)   | -             | -0.2<br>(-100.4 -62.3) | -2.5<br>(35.5) | 0.4<br>(-19.2 -57.7)  | 6.4<br>(20.1)  |
|    | P=0.018                  |                 |                          |                | P=0.978                 |                |                          |               | P=0.622                |                |                       |                |
| NR | 20.3<br>(-112.2 -71.3)   | -2.1<br>(68.7)  | 22<br>(-59.2 -81.4)      | 16.3<br>(37.6) | -0.9<br>(-62.1 -56.8)   | -2.1<br>(59.5) | 23.2<br>(-112.2 -81.4)   | -             | 23.2<br>(-112.2 -72.0) | 2.5<br>(54.1)  | 20.7<br>(-51.4 -81.4) | 22.6<br>(39.6) |
|    | P=0.777                  |                 |                          |                | P=0.607                 |                |                          |               | P=0.362                |                |                       |                |

CrCl: creatinine clearance estimated through the Cockcroft-Gault Equation; P1-P99: percentile 1-percentile 99; SD: standard deviation; HR: rate of reduction in the level of haemoglobin; PR: rate of reduction in platelet count; NR: rate of reduction in neutrophil count. N=number of patients; P: probability.

\*For those variables that present normal distribution, the mean and standard deviation are also calculated.

Regarding the influence of renal function in the development of haematological toxicity, no significant connection between them was observed in our study, except for the fact that patients with RF did present a significantly higher reduction in platelets. In this regard, it is worth pointing out that in patients with normal renal function or mild to moderate renal failure, linezolid is mostly excreted in urine as hydroxyethylglycine (40%), unaltered drug (30%), and aminoethoxy acetic acid (10%). Extra-renal clearance represents approximately 65% of the total clearance for linezolid<sup>1,2</sup>. Therefore, initially, these patients should not present a clinically significant higher exposure to linezolid, or develop haematological toxicity with higher frequency.

There is little evidence about the connection between renal function and linezolid pharmacokinetics. However, certain authors such as Soriano *et al.*<sup>9</sup> have reached the conclusion that the risk of toxicity caused by the drug is superior in those patients with renal failure. Sasaki *et al.*<sup>12</sup> concluded that dosing adjustment should be considered for those patients with CrCl < 30 mL/min and associated liver cirrhosis. In agreement with our results, Lin *et al.*<sup>15</sup> observed a higher incidence of thrombocytopenia in those patients with renal failure. They observed a higher incidence of thrombocytopenia in patients with prolonged treatments for over 2 weeks and renal failure; they have also identified the previous administration of vancomycin as a risk factor.

Regarding the use of pyridoxine with the aim to prevent linezolid-induced haematological toxicity, no protective effect was observed in this study. The use of pyridoxine with this objective is currently a widespread practice. However, the evidence available does not provide conclusive data supporting any benefit in its administration. Youssef *et al.*<sup>11</sup> observed that the administration of pyridoxine at a 50mg daily dose could have some impact on the prevention of linezolid-induced anaemia, but not in terms of thrombocytopenia or leukopenia. On the contrary, Plachouras *et al.*<sup>8</sup> and Soriano *et al.*<sup>9</sup>, did not find any significant differences in the prevention of linezolid-induced myelosuppression, when said vitamin was added on to treatment. Therefore, it seems necessary to conduct more studies with larger sample sizes in order to evaluate adequately its potential impact.

This study presents the advantage of reflecting the usual clinical practice in many hospitals; however, it also has some limitations. Its main limitations are the reduced sample size and its retrospective nature. Therefore, the results obtained should be confirmed through prospective studies on a larger number of patients. On the other hand, the mean duration of treatment has been lower than that described in literature, and this fact could have influenced the outcomes.

In conclusion, there is a high incidence, of around 42%, of haematological toxicity in patients treated with linezolid in clinical practice, in some cases with severe

consequences, which can lead to treatment interruption. Therefore, it is particularly relevant to conduct a monitoring of haematological parameters both at treatment initiation and during the course of treatment with linezolid. The impact of renal failure on its development is not clear, and should be confirmed through studies of a larger scale. The use of pyridoxine for its prevention is not clear either, and haematological monitoring is necessary regardless of its use.

## Bibliography

1. Ficha técnica de Zyvoxid® (linezolid) 2 mg/ml solución para perfusión. [Acceso Junio 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64106/FT\\_64106.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64106/FT_64106.pdf).
2. Ficha técnica de Zyvoxid® (linezolid) 600 mg comprimidos recubiertos con película y ficha técnica de Zyvoxid 100 mg/5 ml granulado para suspensión oral. [Acceso Junio 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FT\\_64109.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FT_64109.pdf).
3. Johns Hopkins Antibiotic Guide [Base de datos en Internet] [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://www.hopkinsguides.com>.
4. Micromedex® 2.0 [Base de datos en Internet] [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
5. Guía Sanford [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://webedition.sanfordguide.com>.
6. Guía LexiComp [Base de datos en Internet] [Acceso junio 2014]. Disponible en: <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>.
7. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:695–698.
8. Plachouras D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K, et al. No effects of pyridoxine on the incidence of myelosuppression during prolonged linezolid treatment. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(9): 89-91.
9. Soriano A, Ortega M, García S, Peñarroja G, Bové A, Marcos M, et al. Comparative study of the effects of Pyridoxine, Rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(7):2559-63.
10. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Beltrand E, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54: 798–802.
11. Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, Adachi J, Ying J, Rolston K, et al. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(2):421-4.
12. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(5):1867-73.
13. Matsumoto K, Takeda Y, Takeshita A, Fukunaga N, Shigemitsu A, Yaji K, et al. Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33:98-99.
14. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemitsu A, Yaji K, Shimodono Y, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(2):179-81.
15. Lin YH, Wu VC, Tsai JJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28:345–351.
16. U.S. Department of Health and human services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. 2009 (v4.03: June 14, 2010). Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
17. Garazzino S, De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Maiello A, Di Perri G. Haematological safety of long-term therapy with linezolid. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29 (4): 480-3.
18. Infectious Diseases Society of America. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published June 18, 2014*. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/14/cid.ciu296.full.pdf+html>
19. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 6, 2012*. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/11/29/cid.cis803.full.pdf+html>
20. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171 (4): 388–416. Disponible en: [http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient\\_Care/PDF\\_Library/HAP.pdf](http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/HAP.pdf)
21. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:2723–2726.

## Introducción

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente al grupo de las oxazolidinonas<sup>1-6</sup>. Es un antibiótico de amplio espectro que posee actividad frente a bacterias aeróbicas grampositivas y microorganismos anaerobios<sup>1-6</sup>. Presenta actividad bacteriostática contra enterococos y estafilococos, y bactericida contra la mayoría de las cepas de estreptococos<sup>6</sup>.

Las indicaciones aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios son neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infección de piel y tejidos blandos<sup>1-6</sup>.

En lo que respecta a su perfil de seguridad, la principal reacción adversa consiste en la toxicidad hematológica<sup>1-6</sup>. Están especialmente descritas la trombocitopenia, con una incidencia entre el 32%<sup>7</sup> y el 45,8%<sup>8</sup>, y la anemia, con una incidencia de un 25%<sup>8</sup>. En algunos pacientes estos eventos han llevado a la suspensión del tratamiento<sup>8-9</sup>. En otras ocasiones, los efectos adversos han llevado a la necesidad de transfusión<sup>7,10</sup>.

En la práctica clínica se encuentra extendida la administración simultánea de piridoxina para la prevención de la toxicidad hematológica. Sin embargo, existen datos contradictorios sobre su eficacia y se desconoce el mecanismo exacto por el cual se podría explicar este efecto<sup>8,9,11</sup>.

Por otra parte, se ha observado una mayor probabilidad de desarrollar toxicidad hematológica en aquellos pacientes que presentan deterioro de la función renal<sup>9,12-15</sup>.

Ante esta variabilidad en la información publicada, el objetivo principal de este estudio es determinar la incidencia de toxicidad hematológica en los pacientes tratados con linezolid en un hospital universitario. Como objetivos secundarios, además, se pretende analizar el posible efecto protector de la administración de piridoxina y la posible influencia de la función renal en el desarrollo de la toxicidad hematológica.

## Métodos

Se diseñó un estudio observacional de tipo retrospectivo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética autonómico y recibió la autorización y clasificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Se incluyeron aquellos pacientes ingresados en un hospital universitario que recibieron tratamiento con linezolid por vía intravenosa u oral en un periodo de 6 meses.

Para el cálculo del tamaño muestral se tomó como referencia el estudio de Plachouras *et al.*<sup>8</sup>, donde se observó una incidencia de trombocitopenia de un 45,8%. Tomando un margen de error, para el intervalo de confianza del 95%, de  $\pm 17\%$ , serían necesarios 33 pacientes. Se estimó que en 6 meses se reclutaría este número de pacientes.

Para evaluar la toxicidad hematológica se recogió la analítica correspondiente al primer y último día del tratamiento con linezolid. En caso de no disponer de la analítica correspondiente a las fechas mencionadas, se tomó como referencia la analítica del día anterior o posterior a la misma. Los pacientes que no disponían de analítica correspondiente al inicio y al final del tratamiento con linezolid fueron excluidos.

Se recogieron las siguientes variables de las historias clínicas de los pacientes incluidas en el sistema de información del centro:

- a. Variables recogidas al inicio del tratamiento con linezolid:
  - Demográficas: sexo, edad, peso, talla, superficie corporal (SC), índice de masa corporal (IMC).
  - Clínicas: diagnóstico oncológico (sí/no), administración o no de quimioterapia en los últimos 6 meses, administración o no de tratamiento inmunosupresor, creatinina, aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft y Gault (CICr), Urea, proteína C reactiva, procalcitonina.
- b. Variables recogidas respecto al tratamiento con linezolid y piridoxina:
  - Indicación de uso del linezolid, dosis de linezolid, intervalo posológico de linezolid, vía de administra-

ción de linezolid, dosis de piridoxina, vía de administración de piridoxina.

- c. Variables analíticas recogidas al inicio y final del tratamiento con linezolid para evaluar la toxicidad hematológica: Hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas.
- d. Otras variables: Transfusiones sanguíneas

La base de datos utilizada para el análisis fue anonimizada.

Se clasificó el grado de anemia, plaquetopenia y neutropenia siguiendo la clasificación de la versión 4.0 de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)<sup>16</sup> y según la analítica correspondiente al último día de tratamiento con linezolid.

En cada paciente, se calculó el porcentaje de disminución, entre el inicio y el fin de tratamiento con linezolid, en el nivel de hemoglobina (DH), en el recuento de plaquetas (DPQ) y en el recuento de neutrófilos (DN).

Se consideró toxicidad hematológica una DH mayor o igual a un 25% (TDH)<sup>17</sup>, una DPQ mayor o igual a un 25 % (TDPQ)<sup>9,11,17</sup> y/o una DN mayor o igual a un 50% (TDN)<sup>11</sup>.

Se consideró insuficiencia renal un CICr inferior a 50 mL/min (IR). También se evaluó la influencia de un CICr menor a 30 mL/min.

Se compararon los valores de DH, DPQ y DN entre los pacientes con y sin tratamiento simultáneo con piridoxina, entre los pacientes con y sin IR y entre los pacientes con CICr mayor o menor a 30 mL/min mediante el test de U Mann-Whitney. Se analizó la diferencia en la incidencia en toxicidad hematológica entre estos grupos de pacientes mediante Chi-Cuadrado. Adicionalmente se estudió la relación entre el CICr, o la duración del tratamiento con linezolid, y DH, DPQ y DN mediante regresión lineal. Además se estudió el coeficiente de correlación de Spearman de la relación entre CICr y DH, DPQ y DN. La normalidad de las variables se estudió mediante el test de Shapiro-Wilk. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa STATA 12.

## Resultados

Se incluyeron un total de 38 pacientes en el estudio. En la tabla 1 se muestran las características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes incluidos en el estudio, así como las características de sus tratamientos con linezolid y piridoxina. Se excluyeron 7 pacientes, ya que no se disponía de la analítica para evaluar la toxicidad hematológica.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron linezolid a dosis de 600 mg cada 12 horas, por vía oral o intravenosa. El 60,5 % de los pacientes, 23 pacientes, recibieron además piridoxina durante la duración del tratamiento con linezolid, a dosis de 300 mg al día por vía oral o intravenosa, excepto un paciente que recibió 600 mg al día. El uso de piridoxina no estaba pro-

**Tabla 1.** Características de los 38 pacientes incluidos en el estudio

| Variable                                                      | Número de pacientes | Porcentaje  |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|
| Hombres                                                       | 27                  | 71,0        |
| Diagnóstico oncológico                                        | 10                  | 26,3        |
| Han recibido quimioterapia en los últimos 6 meses             | 5                   | 13,2        |
| Trasplantados de órgano sólido con tratamiento inmunosupresor | 5                   | 13,2        |
|                                                               | Mediana (P1-P99)    | Media (DE)* |
| Edad (años)                                                   | 73 (23-91)          | -           |
| Peso (Kg)                                                     | 68,5 (41,3-103)     | 69,7 (14,8) |
| Talla (cm)                                                    | 168,5 (148-185)     | 167,3 (9,9) |
| SC (m <sup>2</sup> )                                          | 1,8 (1,4-2,2)       | 1,8 (0,2)   |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )                                      | 24 (14,6-44,6)      | -           |
| Indicaciones                                                  | Número de pacientes | Porcentaje  |
| Infección respiratoria                                        | 15                  | 39,5        |
| Infección de piel y tejidos blandos                           | 10                  | 26,3        |
| Infección de hueso y/o prótesis articular                     | 5                   | 13,1        |
| Sepsis                                                        | 2                   | 5,3         |
| Foco desconocido                                              | 2                   | 5,3         |
| Bacteriemia                                                   | 2                   | 5,3         |
| Otros                                                         | 2                   | 5,3         |
| Análítica (valores basales, al inicio del tratamiento)        | Mediana (P1-P99)    | Media (DE)* |
| Creatinina (mg/dL)                                            | 0,9 (0,4-3,7)       | -           |
| ClCr (mL/min)                                                 | 66,1 (18,9-191)     | -           |
| Urea (mg/dL)**                                                | 0,45 (0,2-1,62)     | -           |
| Hemates (10E12/L)                                             | 3,4 (2,3-5)         | 3,5 (0,6)   |
| Hemoglobina (g/dL)                                            | 10,2 (7,6-14,3)     | 10,3 (1,7)  |
| Hematocrito (%)                                               | 31,6 (23,1-42,9)    | 31,5 (5,4)  |
| Leucocitos (10E9/L)                                           | 8,8 (2,5-22,1)      | -           |
| Neutrófilos (10E9/L)                                          | 6,7 (1,46-21,1)     | -           |
| Linfocitos (10E9/L)                                           | 12,2 (0,8-33,4)     | -           |
| Monocitos (10E9/L)                                            | 8,3 (3-15,5)        | 8,8 (2,8)   |
| Plaquetas (10E9/L)                                            | 269 (75-698)        | -           |
| Proteína C reactiva (mg/dL)**                                 | 7,6 (0,4-36)        | -           |
| Procalcitonina (ng/mL)**                                      | 0,62 (0,05-173,5)   | -           |
| Tratamiento                                                   | Número de pacientes | Porcentaje  |
| Linezolid                                                     | 38                  | 100         |
| - OR                                                          | 14                  | 36,8        |
| - IV                                                          | 15                  | 39,5        |
| - IV y OR                                                     | 9                   | 23,7        |
| - 600 mg cada 12 horas                                        | 38                  | 100         |
| Piridoxina                                                    | 23                  | 60,5        |
| - OR                                                          | 17                  | 44,7        |
| - IV                                                          | 4                   | 10,5        |
| - IV y OR                                                     | 2                   | 5,3         |
| - 300 mg cada 24 horas                                        | 22                  | 57,9        |
| - 600 mg cada 24 horas                                        | 1                   | 2,6         |

P1-P99: percentil1-percentil99; DE: desviación estándar; SC: superficie corporal; IMC: índice de masa corporal; ClCr: aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft y Gault; OR: vía de administración oral; IV: vía de administración intravenosa.

\*En las variables que presentan distribución normal, se calcula además la media y desviación estándar. \*\*Sólo se dispone del dato de urea de 33 pacientes, PCR de 35 pacientes y Procalcitonina de 18.

tolerado y fue mayor cuando se publicaron estudios favorables a su uso. La mediana (Percentil 1-Percentil 99) y la media (desviación estándar (DE)) de la duración de la terapia con linezolid en nuestra población fue de 7,5 (1-46) y 8,4 (7,4) días, respectivamente.

Respecto a las indicaciones del tratamiento con linezolid, 15 pacientes (39,5%) fueron diagnosticados de infección respiratoria y 10 pacientes (26,3%) de infección de piel y tejidos blandos. Entre estos últimos, la mayoría presentaban celulitis y/o úlcera o infección de herida quirúrgica abdominal. El resto de los pacientes incluidos en el estudio, 13 pacientes, presentaban infección de hueso y/o prótesis articular (5 pacientes), sepsis, bacteriemia o infección de origen desconocido.

Un total de 16 pacientes, el 42% de los incluidos en el estudio, presentó toxicidad hematológica. El 5% del total de pacientes, 2 pacientes, tuvo toxicidad por disminución en el valor de hemoglobina, el 24%, 9 pacientes, por disminución en las plaquetas y el 21%, 8 pacientes, por disminución de los neutrófilos. En la figura 1 se muestran el tipo y frecuencia de toxicidad observada, teniendo en cuenta que algunos pacientes presentaron más de un tipo de toxicidad. De los pacientes con diagnóstico oncológico, 4 (40 %) presentaron toxicidad hematológica. En la tabla 2 se muestra el porcentaje de reducción en la hemoglobina, plaquetas y neutrófilos en los pacientes que presentaron toxicidad hematológica y en los que no la presentaron.

Entre los pacientes que al finalizar el tratamiento con linezolid presentaron un empeoramiento de los parámetros hematológicos respecto al inicio de tratamiento, 6 pacientes (16%) presentaron anemia grado II y 3 pacientes (8%) anemia grado III. Un paciente presentó neutropenia grado I, otro plaquetopenia grado I y otro plaquetopenia grado III.

En 2 (5%) pacientes se suspendió el tratamiento debido a plaquetopenia y cinco pacientes (13,2%) requi-

rieron transfusión sanguínea durante el ingreso hospitalario.

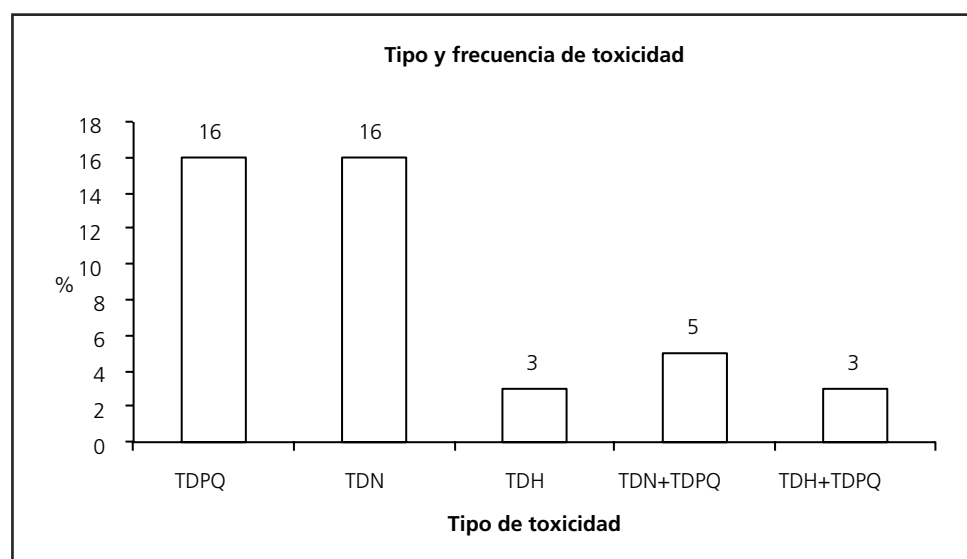
No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de toxicidad hematológica global entre los pacientes con y sin insuficiencia renal 42% vs 42%,  $p=0,970$ , ni entre los pacientes con ClCr menor o mayor de 30 mL/min, 67% frente a 40%,  $p=0,369$ .

El análisis de la relación entre el ClCr y el porcentaje de reducción de hemoglobina, plaquetas y neutrófilos se realizó mediante regresión lineal y no mostró significación estadística para ninguna de las relaciones ( $R^2=0,0187$ ,  $p=0,4131$ ;  $R^2=0,0018$ ,  $p=0,7982$  y  $R^2=0,0168$ ,  $p=0,4374$ , respectivamente). Tampoco fue significativa la correlación entre las variables citadas en el test de correlación de Spearman ( $p=0,7771$ ,  $p=0,4692$  y  $p=0,9449$ , respectivamente).

Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de reducción del recuento de plaquetas entre los pacientes con fallo renal y sin éste ( $p=0,0185$ ). Este resultado no se repitió con los pacientes con ClCr inferior a 30 mL/min ( $p=0,9784$ ), como se muestra en la tabla 3, pero esto puede ser debido a que sólo 3 pacientes presentaban un ClCr menor de 30 mL/min.

En cuanto a la influencia de la piridoxina, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de toxicidad hematológica entre los pacientes que recibieron piridoxina y entre los que no la recibieron (48% frente a 33%,  $p=0,376$ ), ni tampoco se encontraron diferencias en el porcentaje de disminución de hemoglobina, neutrófilos o plaquetas entre estos dos grupos de pacientes (Tabla 3).

Cuando se estudió la relación entre la duración del tratamiento con linezolid y la disminución en el nivel de hemoglobina y en el recuento de plaquetas y neutrófilos, ésta no fue estadísticamente significati-



**Figura 1.** Tipo y frecuencia de toxicidad: %: porcentaje del total de pacientes; TDH: disminución en el nivel de hemoglobina mayor o igual a un 25%; TDPQ: disminución en el recuento de plaquetas mayor o igual a un 25 %; TDN: disminución en el recuento de neutrófilos mayor o igual a un 50%.

**Tabla 2.** Porcentaje de reducción en el recuento celular o en la hemoglobina en los pacientes con y sin toxicidad hematológica. Los datos se presentan como mediana (percentil 1 y percentil 99) y media (desviación estándar)

|     | Pacientes con toxicidad hematológica N= 16 |             | Pacientes sin toxicidad hematológica N=22 |             |
|-----|--------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|-------------|
|     | Mediana (P1-P99)                           | Media (DE)* | Mediana (P1-P99)                          | Media (DE)* |
| DH  | 30,7 (25-36,4)                             | -           | 3,7 (-30,2-24,6)                          | 2,5 (13,1)  |
| DPQ | 27,5 (25,4-62,3)                           | -           | -3,2 (-100,4-23,1)                        | -           |
| DN  | 65 (56,8-81,4)                             | 66,5 (8,1)  | 9,6 (-112,2-45,7)                         | -           |

N: número; P1-P99: percentil1-percentil99; DE: desviación estándar; DH: porcentaje de disminución en el nivel de hemoglobina; DPQ: porcentaje de disminución en el recuento de plaquetas; DN: porcentaje de disminución en el recuento de neutrófilos.

\*En las variables que presentan distribución normal, se calcula además la media y desviación estándar.

va,  $R^2=0,0442$ ,  $p=0,2053$ ,  $R^2=0,0031$   $p=0,7381$  y  $R^2=0,0012$ ,  $p=0,8366$ , respectivamente.

## Discusión

En este estudio, un 42% de los pacientes tratados con linezolid presentó algún tipo de toxicidad hematológica, con mayor incidencia de plaquetopenia (24%) y neutropenia (21%). La toxicidad hematológica por linezolid ha sido descrita en la literatura en diferentes estudios, en forma de trombocitopenia, en 11 de 24 pacientes (46%)<sup>8</sup> o en 6 de 19 (32%)<sup>7</sup> pacientes, y anemia, en 6 de 24 pacientes (25%)<sup>8</sup>. En nuestro caso, la incidencia de toxicidad parece algo inferior a la descrita, aunque los tamaños de muestra pequeños de todos los estudios hacen difícil la comparación de los resultados.

La toxicidad hematológica llevó a suspender el tratamiento en un 5% de los pacientes tratados. La causa de la suspensión del tratamiento no se conoce con seguridad en algunos pacientes, por lo que este porcentaje puede ser algo superior. En cualquier caso parece ser inferior a lo descrito en la literatura. En el estudio de Soriano A *et al.*<sup>9</sup>, se suspendió el tratamiento en 7 de 52 pacientes (13%) debido a trombocitopenia severa, y en 4 de 52 pacientes (8%) debido a anemia severa. Plachouras D *et al.*<sup>8</sup> indican que suspendieron el tratamiento en 15 de 24 pacientes (63%) debido a efectos adversos.

Un factor que puede contribuir a la diferencia en la incidencia de toxicidad hematológica entre estudios es la duración del tratamiento. En nuestro estudio la mediana y media de duración del tratamiento con linezolid fueron de 7,5 días y 8,4 días respectivamente; frente a la mediana de 3,5 semanas del estudio de Plachouras *et al.*<sup>8</sup>, o los más de 40 días del estudio de Soriano A *et al.*<sup>9</sup>. Otros autores también han descrito duraciones del tratamiento con linezolid superiores a la de nuestro estudio, como duraciones medias (DE) de 16,9 (10) días<sup>15</sup>, 12,1 (7,1) días<sup>14</sup>, y 15,9 semanas (rango: 6-36)<sup>10</sup>. En el estudio de Senseville *et al.*<sup>10</sup> sólo se incluyeron pacientes con osteomielitis crónica y Plachouras *et al.*<sup>8</sup> sólo estudiaron pacientes con infección de hueso y prótesis articular de larga duración. En nuestro estudio, la

mayoría de pacientes, un 65,8%, fueron diagnosticados de infección respiratoria e infección de piel y tejidos blandos. En cambio, tan sólo 5 pacientes (13,1%) fueron diagnosticados de infección de hueso y/o prótesis articular. La duración del tratamiento con linezolid en infección respiratoria e infección de piel y tejidos blandos suele ser inferior a la duración del tratamiento en casos de infección de hueso y/o prótesis articular<sup>18-20</sup>.

En nuestro estudio no se encontró una asociación significativa entre la duración del tratamiento y la toxicidad hematológica, posiblemente debido a la corta duración de la mayoría de los tratamientos. Sin embargo, en la literatura, diferentes autores han observado asociación entre ambas. Gerson *et al.*<sup>21</sup>, observaron un mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia y anemia en aquellos pacientes en tratamiento con linezolid durante más de 2 semanas. Por otro lado, Attasi *et al.*<sup>7</sup>, asociaron trombocitopenia en tratamientos de más de 10 días de duración. Senseville *et al.*<sup>10</sup>, evidenciaron anemia en terapias de más de 4 semanas de duración en pacientes con osteomielitis crónica.

En el estudio llevado a cabo en nuestro centro, el 13% de los pacientes con toxicidad medular requirió transfusión de sangre durante el ingreso hospitalario, que resulta inferior a lo descrito en la bibliografía. En el estudio de Senseville *et al.*<sup>10</sup> el 28,9% de los pacientes requirió transfusión sanguínea y en el estudio de Attasi *et al.*<sup>7</sup> un 21% requirió transfusión de plaquetas. Esta discrepancia, puede ser debida de nuevo a la duración más corta del tratamiento con linezolid en nuestros pacientes.

En relación a la influencia de la función renal en el desarrollo de toxicidad hematológica, en nuestro estudio no se observó una relación significativa entre ambos, a excepción de que los pacientes con IR sí que presentaron una reducción significativamente mayor de las plaquetas. A este respecto, conviene señalar que en pacientes con función renal normal o con insuficiencia renal leve o moderada, linezolid se excreta principalmente en orina como hidroxietilglicina (40%), fármaco inalterado (30%) y ácido aminoetoxiacético (10%). El aclaramiento extrarrenal constituye aproximadamente un 65% del aclaramiento total de linezolid<sup>1,2</sup>. Por tan-

**Tabla 3.** Comparación en el porcentaje de reducción en el recuento celular o en la hemoglobina en los pacientes con y sin insuficiencia renal o con piridoxina o sin ella. Los datos se presentan como mediana (percentil 1 y percentil 99) y media (desviación estándar)

|     | ClCr                       |                 |                        |                            |                |                       | Piridoxina                |                |                        |                            |                       |                     |
|-----|----------------------------|-----------------|------------------------|----------------------------|----------------|-----------------------|---------------------------|----------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|
|     | ClCr < 50 ml/min<br>N = 12 |                 |                        | ClCr > 50 ml/min<br>N = 26 |                |                       | ClCr < 30 ml/min<br>N = 3 |                |                        | ClCr > 30 ml/min<br>N = 35 |                       |                     |
|     | Mediana<br>(P1-P99)        | Media<br>(DE)*  | Mediana<br>(P1-P99)    | Mediana<br>(P1-P99)        | Media<br>(DE)* | Mediana<br>(P1-P99)   | Mediana<br>(P1-P99)       | Media<br>(DE)* | Mediana<br>(P1-P99)    | Mediana<br>(P1-P99)        | Media<br>(DE)*        | Mediana<br>(P1-P99) |
| DH  | 5,1<br>(-28,9 -25)         | 2<br>(17,3)     | 4,4<br>(-30,2 -36,4)   | 4,9<br>(12,9)              | -              | 24,6<br>(-28,9 -25)   | 3,9<br>(-30,2 -36,4)      | 3,8<br>(12,8)  | 5<br>(-30,2 -36,4)     | 4,7<br>(17,2)              | 3,9<br>(-13,2 -16,5)  | 2,9<br>(8,4)        |
|     | P = 0,925                  |                 |                        | P = 0,372                  |                |                       | P = 0,429                 |                |                        | P = 0,622                  |                       |                     |
| DPQ | -11,8<br>(-68,4 -23,1)     | -13,3<br>(23,3) | 12,9<br>(-100,4 -62,3) | -                          | 2,2<br>(20,7)  | 1,8<br>(-18,3 -23,1)  | -0,2<br>(-100,4 -62,3)    | -              | -0,2<br>(-100,4 -62,3) | -2,5<br>(35,5)             | 0,4<br>(-19,2 -57,7)  | 6,4<br>(20,1)       |
|     | P = 0,018                  |                 |                        | P = 0,978                  |                |                       | P = 0,622                 |                |                        | P = 0,622                  |                       |                     |
| DN  | 20,3<br>(-112,2 -71,3)     | -2,1<br>(68,7)  | 22<br>(-59,2 -81,4)    | 16,3<br>(37,6)             | -2,1<br>(59,5) | -0,9<br>(-62,1 -56,8) | 23,2<br>(-112,2 -81,4)    | -              | 23,2<br>(-112,2 -72,0) | 2,5<br>(54,1)              | 20,7<br>(-51,4 -81,4) | 22,6<br>(39,6)      |
|     | P = 0,777                  |                 |                        | P = 0,607                  |                |                       | P = 0,362                 |                |                        | P = 0,362                  |                       |                     |

ClCr: aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de Cockcroft y Gault; P1-P99: percentil 1-percentil 99; DE: desviación estándar; DH: porcentaje de disminución en el nivel de hemoglobina; DPQ: porcentaje de disminución en el recuento de plaquetas; DN: porcentaje de disminución en el recuento de neutrófilos; N=número de pacientes; P: probabilidad.

\*En las variables que presentan distribución normal, se calcula además la media y desviación estándar.

to, en principio, estos pacientes no tendrían por qué presentar una mayor exposición a linezolid clínicamente significativa ni desarrollar con mayor frecuencia toxicidad hematológica.

La evidencia acerca de la relación entre la función renal y la farmacocinética de linezolid es escasa. Sin embargo, ciertos autores como Soriano *et al.*<sup>9</sup> concluyen que el riesgo de toxicidad producida por el fármaco es superior en pacientes que presentan insuficiencia renal. Sasaki *et al.*<sup>12</sup>, concluyen que en pacientes con ClCr inferior a 30 mL/min y cirrosis hepática asociada, se debería considerar un ajuste posológico. En concordancia con nuestros resultados, Lin *et al.*<sup>15</sup>, observan una mayor incidencia de trombocitopenia en aquellos pacientes con insuficiencia renal. Estos observan mayor incidencia de trombocitopenia en pacientes con tratamientos prolongados de más de 2 semanas e insuficiencia renal, también identificaron como factor de riesgo la administración previa de vancomicina.

En cuanto al empleo de piridoxina con el objetivo de evitar la toxicidad hematológica inducida por linezolid, en este estudio no se observó un efecto protector. El uso de la piridoxina con este fin, es una práctica extendida en la actualidad. A pesar de ello, la evidencia disponible no aporta datos concluyentes que apoyen el beneficio de su administración. Youssef *et al.*<sup>11</sup>, observan que la administración de piridoxina administrada a dosis de 50 mg al día podría tener impacto en la prevención de la anemia asociada a linezolid, no así en la trombocitopenia y leucopenia. Por el contrario, Plachouras *et al.*<sup>8</sup> y Soriano *et al.*<sup>9</sup>, no encontraron diferencias significativas en la prevención de mielosupresión inducida por linezolid cuando se añadió dicha vitamina al tratamiento. Por ello, parecen necesarios más estudios con tamaños de muestra mayores para evaluar adecuadamente su posible impacto.

El presente estudio presenta la ventaja de reflejar la práctica clínica habitual en muchos hospitales, sin embargo también tiene limitaciones. Las principales limitaciones son el reducido tamaño de la muestra y el carácter retrospectivo. Por ello, los resultados obtenidos deberían ser confirmados con estudios prospectivos con mayor número de pacientes. Por otra parte, la duración media del tratamiento ha sido inferior a la descrita en la literatura, hecho que podría haber influido en los resultados.

En conclusión, la incidencia de toxicidad hematológica en los pacientes tratados con linezolid en la práctica clínica es alta, en torno al 42%, en ocasiones con consecuencias graves, que puede llevar a la suspensión del tratamiento. Por ello, resulta especialmente relevante la monitorización de parámetros hematológicos tanto al inicio como durante el transcurso del tratamiento con linezolid. La influencia de la insuficiencia renal en su aparición no está clara y debería confirmarse en estudios de mayor tamaño. Tampoco lo está el uso de piridoxina en

su prevención, y el control hematológico se hace necesario a pesar del uso de ésta.

## Bibliografía

5. Ficha técnica de Zyvoxid® (linezolid) 2 mg/ml solución para perfusión. [Acceso Junio 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64106/FT\\_64106.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64106/FT_64106.pdf).
6. Ficha técnica de Zyvoxid® (linezolid) 600 mg comprimidos recubiertos con película y ficha técnica de Zyvoxid 100 mg/5 ml granulado para suspensión oral. [Acceso Junio 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FT\\_64109.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FT_64109.pdf).
7. Johns Hopkins Antibiotic Guide [Base de datos en Internet] [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://www.hopkinsguides.com>.
8. Micromedex® 2.0 [Base de datos en Internet] [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
9. Guía Sanford [Acceso Junio 2014]. Disponible en: <http://webbedition.sanfordguide.com>.
10. Guía LexiComp [Base de datos en Internet] [Acceso junio 2014]. Disponible en: <http://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>.
11. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:695–698.
12. Plachouras D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K, et al. No effects of pyridoxine on the incidence of myelosuppression during prolonged linezolid treatment. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(9): 89-91.
13. Soriano A, Ortega M, García S, Peñarroja G, Bové A, Marcos M, et al. Comparative study of the effects of Pyridoxine, Rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(7):2559-63.
14. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Giraud F, Bertrand E, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 54: 798–802.
15. Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, Adachi J, Ying J, Rolston K, et al. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61(2):421-4.
16. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(5):1867-73.
17. Matsumoto K, Takeda Y, Takeshita A, Fukunaga N, Shigemitsu A, Yaji K, et al. Renal function as a predictor of linezolid-induced thrombocytopenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33:98-99.
18. Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, Shigemitsu A, Yaji K, Shimodono Y, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(2):179-81.
19. Lin YH, Wu VC, Tsai JJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 28:345–351.
20. U.S. Department of Health and human services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. 2009 (v4.03: June 14, 2010). Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
21. Garazzino S, De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Maiello A, Di Perri G. Haematological safety of long-term therapy with linezolid. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29 (4): 480-3.
22. Infectious Diseases Society of America. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published June 18, 2014*. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/14/cid.ciu296.full.pdf+html>
23. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 6, 2012*. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/11/29/cid.cis803.full.pdf+html>
24. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171 (4): 388–416. Disponible en: [http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient\\_Care/PDF\\_Library/HAP.pdf](http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Guidelines-Patient_Care/PDF_Library/HAP.pdf)
25. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46:2723–2726.