



Original

## Influencia de la hiperfiltración glomerular en la menor toxicidad hematológica inducida por linezolid

Beatriz Sánchez-Sanz\*, José Manuel Caro-Teller, Iván Gonzalez-Barrios, Pedro Pablo Rodríguez-Quesada, José Antonio Hernández-Ramos y José Miguel Ferrari-Piquero

Servicio de Farmacia, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 25 de julio de 2022

Aceptado el 26 de abril de 2023

On-line el 30 June 2023

#### Palabras clave:

Linezolid

Aclaramiento renal incrementado

Toxicidad hematológica

### R E S U M E N

**Objetivos:** linezolid es una oxazolidinina frecuentemente implicada en el desarrollo de toxicidad hematológica, siendo el aclaramiento renal el mecanismo mayoritario en su eliminación. Se evaluó la influencia de la hiperfiltración glomerular en la toxicidad hematológica inducida por linezolid en pacientes con aclaramiento incrementado frente a pacientes con función renal normal.

**Material y métodos:** se diseñó un estudio observacional y retrospectivo en pacientes hospitalizados, tratados al menos 5 días con linezolid entre 2014 y 2019. Se compararon pacientes con aclaramiento de creatinina incrementado ( $\geq 130$  mL/min) y normal (60–90 mL/min). Se definió la toxicidad hematológica como el descenso en plaquetas y hemoglobina del 25% y en neutrófilos del 50% frente a los valores basales. Se clasificó el grado de toxicidad según *Common Terminology Criteria for Adverse Events v5* y se comparó la incidencia entre ambos grupos mediante Chi-cuadrado y Fisher. Así mismo, se calculó el porcentaje de disminución de los 3 parámetros y su asociación mediante el test de Mann-Whitney y se registraron las interrupciones y transfusiones asociadas.

**Resultados:** se evaluaron 30 pacientes hiperfiltradores y 38 normofiltradores. El 16,66% de hiperfiltradores presentó toxicidad hematológica frente al 44,74% ( $p = 0,014$ ). La trombocitopenia fue del 13,33 vs. 36,84% ( $p = 0,051$ ), la anemia del 3,3 vs. 10,52% ( $p = 0,374$ ) y la neutropenia del 10 vs. 23,68% ( $p = 0,204$ ). La mediana del porcentaje de descenso plaquetario en hiperfiltradores frente a normofiltradores fue del  $-10,36$  ( $-193,33-62,03$ ) vs.  $2,68$  ( $-163,16-82,71$ ) ( $p = 0,333$ ), de hemoglobina  $2,50$  ( $-12,12-25,93$ ) vs.  $9,09$  ( $-17,72-30,63$ ) ( $p = 0,047$ ) y de neutrófilos  $9,14$  ( $-73,91-76,47$ ) vs.  $27,33$  ( $-86,66-90,90$ ) ( $p = 0,093$ ). El 10,5% con filtrado normal presentó toxicidad grado 3 o superior, el 2,6% interrumpió el tratamiento y el 5,2% requirieron transfusiones. Ningún paciente hiperfiltrador presentó toxicidad clínicamente significativa ni interrupciones/transfusiones asociadas a ella.

**Conclusión:** nuestro estudio sugiere una menor incidencia y relevancia clínica de toxicidad hematológica en pacientes con aclaramiento incrementado. La trombocitopenia es la condición más frecuente en ambos. Esto probablemente esté relacionado con la menor exposición al fármaco condicionada por la mayor eliminación plasmática y presumiblemente menor efectividad antimicrobiana. Los resultados corroboran el potencial beneficio de la monitorización farmacocinética en poblaciones de riesgo.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Influence of augmented renal clearance on the lower incidence of linezolid-related hematological toxicity

#### A B S T R A C T

**Objectives:** Linezolid is an oxazolidinone commonly related to the development of hematological toxicity, being renal clearance the major factor involved in the drug clearance. The aim of this study is to evaluate the influence of increased filtration rates in the incidence of linezolid-induced hematological toxicity by comparing augmented renal clearance (ARC) patients versus normal renal function patients.

**Material and methods:** A retrospective, observational study was conducted on hospitalized patients treated with linezolid for 5 days or more during 2014–2019 period. Patients with a filtration rate of  $\geq 130$  mL/min versus reference patients (60–90 mL/min) were compared. Hematological toxicity was defined as a decrease of 25% in

#### Keywords:

Linezolid

Augmented renal clearance

Hematological toxicity

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [bssanz@salud.madrid.org](mailto:bssanz@salud.madrid.org) (B. Sánchez-Sanz).

platelets, of 25% in hemoglobin and/or 50% in neutrophils from baseline. Toxicity relevance was classified according to Common Terminology Criteria for Adverse Events v5. Incidence of hematological toxicity between groups was studied by chi-square and Fisher test. Furthermore, percentage diminution of all three parameters was calculated and compared by Mann–Whitney test and treatment interruption and transfusion requirements were registered.

**Results:** 30 ARC patients and 38 reference patients were included. Hematological toxicity was observed in 16.66% of ARC patients vs 44.74% of reference patients ( $p = 0.014$ ); thrombocytopenia in 13.33% vs 36.84% ( $p = 0.051$ ), anemia in 3.3% vs 10.52% ( $p = 0.374$ ) and neutropenia in 10% vs 23.68% ( $p = 0.204$ ). Median percentage of platelets decrease in ARC patients was  $-10.36$  ( $-193.33$ – $62.03$ ) vs  $2.68$  ( $-163.16$ – $82.71$ ) in reference patients ( $p = 0.333$ ), while hemoglobin decrease was  $2.50$  ( $-12.12$ – $25.93$ ) vs  $9.09$  ( $-17.72$ – $30.63$ ) ( $p = 0.047$ ) and neutrophils decrease was  $9.14$  ( $-73.91$ – $76.47$ ) vs  $27.33$  ( $-86.66$ – $90.90$ ) ( $p = 0.093$ ). 10.5% of normal renal function patients reported at least one adverse event grade 3 or superior while 2.6% of them interrupted treatment and 5.2% had transfusion requirements. No major events or interruptions were reported in ARC patients.

**Conclusion:** Our findings suggest a lower incidence and clinical relevance of hematological toxicity in augmented renal clearance patients. Thrombocytopenia was the major event in both populations. This might be related to a lower exposure to the drug due to the higher clearance and likely lower therapeutic efficiency. These results suggest a potential benefit of therapeutic drug monitoring on high risk patients.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.LU. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Linezolid es un antimicrobiano perteneciente al grupo de las oxazolidinas<sup>1</sup> con actividad frente a un amplio espectro de bacterias grampositivas<sup>2</sup>. Es actualmente empleado en el ámbito hospitalario como tratamiento empírico de elección en infección de piel y partes blandas<sup>3</sup> y en neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica<sup>4</sup>, por su buena cobertura de microorganismos multiresistentes, a destacar *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, patógenos frecuentemente implicados en infecciones nosocomiales<sup>4</sup>.

En relación con su perfil de seguridad, cabe destacar la toxicidad hematológica como efecto adverso más frecuente<sup>2</sup>, siendo la trombocitopenia la reacción más descrita en la literatura con una prevalencia comprendida entre el 15 y el 50%<sup>5</sup>.

Aproximadamente de 30 a 40% de linezolid se elimina inalterado en orina, por lo que la función renal supone un factor considerable de la variabilidad interpaciente en relación con el aclaramiento del fármaco pese a que la dosificación está estandarizada. La bibliografía actual relaciona la disminución de la función renal ( $<60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup><sup>6</sup>) con una mayor incidencia de toxicidad principalmente hematológica<sup>7</sup>, como consecuencia de una mayor exposición.

Por su parte, la hiperfiltración glomerular es un fenómeno que se caracteriza por un incremento del aclaramiento de creatinina (ACr) en pacientes con factores de riesgo<sup>8</sup>. Esta situación se ha descrito tradicionalmente en pacientes críticos y se define comúnmente como un incremento del aclaramiento de creatinina superior a 130 mL/min/1,73m<sup>2</sup><sup>8</sup>, pudiendo conllevar una eliminación más rápida de los fármacos y por tanto, una menor exposición<sup>9</sup>. Además, se ha descrito que ciertas situaciones fisiológicas (sexo masculino, edad) o patológicas (trauma, cirugía, malignidad hematológica...) pueden predisponer a ella<sup>8</sup>. El objetivo del presente estudio es evaluar si esta condición clínica se asocia a una menor incidencia de toxicidad hematológica inducida por linezolid, así como cuantificar los descensos de los 3 parámetros hematológicos (plaquetas, hemoglobina y neutrófilos) e identificar otras causas potencialmente asociadas a ella.

## Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años, ingresados en plantas de hospitalización convencional e inicio de tratamiento con linezolid, y con seguimiento hasta su finalización tanto a nivel hospitalario como ambulatorio.

Se incluyeron en el estudio 2 tipos de pacientes en base a su tasa de filtración glomerular (FG) calculada por la fórmula de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*<sup>8</sup>, según las determinaciones analíticas realizadas durante el ingreso: hiperfiltradores (HF), con  $FG > 130$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (120mL/min en mujeres<sup>10</sup>) y normofiltradores (NF) con FG comprendidas entre 60 y 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup><sup>11</sup>. Además, se estudiaron exclusivamente terapias con duración de 5 días o superior en aquellos pacientes con analítica de control registrada tanto al inicio como al finalizar linezolid, permitiéndose una diferencia de  $\pm 2$  días en ambas analíticas.

Los pacientes con FG inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin determinaciones analíticas, ingresados en unidad de Medicina Intensiva o con hemoglobina y plaquetas basales inferiores a 10 mg/dl y  $100 \times 10^3$ /mm<sup>3</sup>, respectivamente, fueron excluidos.

Como variables demográficas se recogieron sexo, edad, peso, talla, superficie corporal e índice de masa corporal (IMC). Para determinar la función renal, se recogieron los valores de FG, creatinina y urea. En relación con la infección, se recogió la localización de la misma y los valores de proteína C reactiva, ferritina y procalcitonina. En cuanto a variables farmacológicas se recogieron la posología, duración, vía de administración e interrupciones en el mismo ocasionadas por la toxicidad.

Con el fin de identificar potenciales etiologías desencadenantes de toxicidad hematológica<sup>5</sup> en la población se registraron: enfermedades crónicas, tratamiento inmunosupresor concomitante, quimioterapia (QT) en los últimos 6 meses y número de fármacos con potencial inducción de toxicidad plaquetaria<sup>12–14</sup>.

Se registraron los valores hematológicos (plaquetas, hemoglobina y neutrófilos) tanto al inicio como al final del tratamiento con linezolid y se calculó el porcentaje de descenso, considerándose «toxicidad hematológica» el descenso de al menos uno de los 3 parámetros respecto al valor basal: 25% de las plaquetas (PQ), 25% de la hemoglobina (HB) y 50% de los neutrófilos (NT)<sup>5</sup>. El grado de toxicidad se caracterizó según la versión 5.0 de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CT-CAE)*<sup>15</sup>. Así mismo, se registró la necesidad de transfusiones asociadas a ella.

Se empleó el programa de prescripción electrónica y un cuaderno de recogida de datos pseudoanonimizado. Se calculó mediante el *software* estadístico Minitab® versión 21.1.0. Se incluyó la mediana como medida de tendencia central en las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se estudió su ajuste a la distribución normal, a partir del test de Kolmogorov–Smirnov. El estudio de asociación de las variables cuantitativas se realizó mediante t-Student y el de las cualitativas, mediante Chi-cuadrado y Fisher, para muestras pequeñas. Se calculó el porcentaje

de disminución de los 3 parámetros hematológicos (plaquetas, hemoglobina y neutrófilos) y se estudió su asociación mediante Mann–Whitney. Así mismo, se estudió la correlación entre este porcentaje de disminución y el valor de FG y duración de antibioterapia, mediante regresión de Spearman. Por último, se analizó la posible asociación de otros factores desencadenantes de toxicidad hematológica descritos en literatura con el fin de determinar otra etiología además de la función renal. En todos los análisis se consideró un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

El presente estudio ha sido autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

## Resultados

Se incluyó un total de 68 pacientes (30 hiperfiltradores y 38 normofiltradores) tratados en el período comprendido entre enero 2014 y diciembre 2019. La mediana de duración del tratamiento con linezolid fue de 8 (5–28) días en los pacientes HF y de 8 (5–25) días en

**Tabla 1**

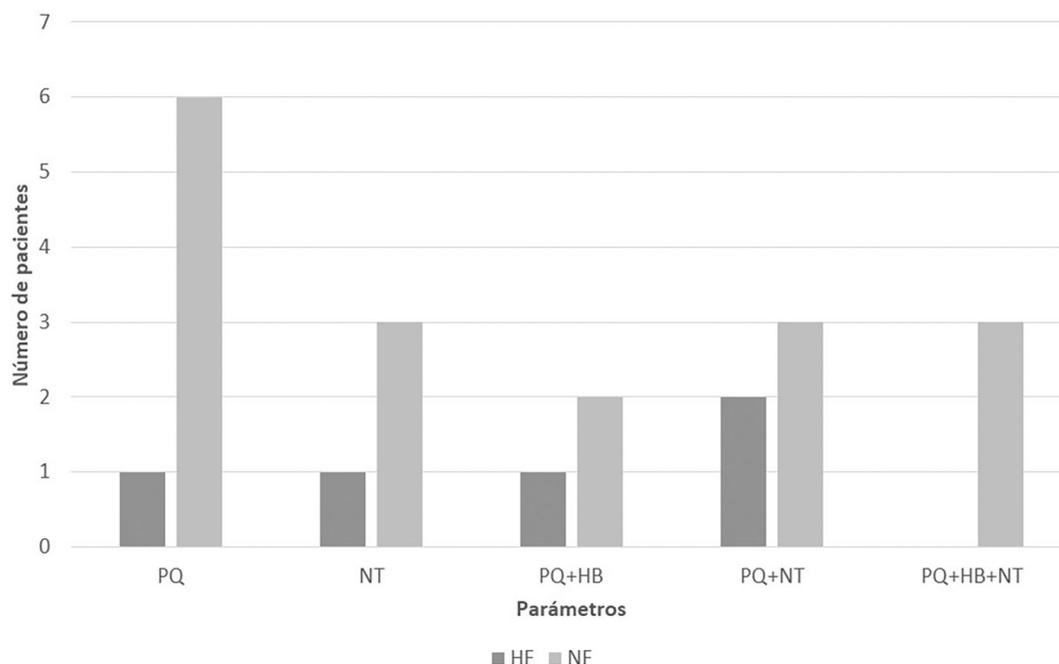
Características de la población de estudio y terapias recibidas previa o concomitantemente potencialmente implicadas en el desarrollo de toxicidad hematológica<sup>a, b and c</sup>

Característica	Hiperfiltradores (N = 30)	Normofiltradores (N = 38)	P valor
General	N (%)	N (%)	
Varón	18 (60)	27 (71,05)	0,338
Edad (años)	41 (18–62)	57,50 (21–79)	0,028
Peso (Kg)	66 (36–90)	73 (38,5–108,9)	0,115
Altura (cm)	164 (144–175)	169 (145–184)	0,070
SC (m <sup>2</sup> )	1,75 (1,3–2)	1,78 (1,32–2,31)	0,095
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21,56 (14,98–32,79)	25,05 (15,62–45,3)	0,272
Datos renales			
FG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	130 (124,04–153,07)	72,50 (60–90)	< <b>0,001</b>
Creatinina (mg/dl)	0,47 (0,3–0,81)	1,13 (0,7–1,45)	0,348
Urea (mg/dl)	19,5 (11–28)	53 (32–81)	< <b>0,001</b>
Analítica basal			
Plaquetas (U × 10 <sup>9</sup> /L)	280 (137–454)	263 (102–500)	0,438
Hemoglobina (g/dL)	11,6 (10–14,4)	11,95 (10–15,8)	0,465
Neutrófilos (U/ $\mu$ L)	6,8 (0,7–22)	7,5 (1,6–18)	0,062
Parámetros inflamatorios			
PCR (mg/dl)	5,08 (0,19–30,85)	7,97 (0,41–44,73)	0,432
PCT (ng/mL)	0,13 (0,094–8,44)	0,49 (0,27–17,42)	0,119
Ferritina (ng/mL)	263,5 (17–623,3)	535 (20–728)	0,114
Foco infeccioso	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Respiratorio	13 (43,33)	12 (31,58)	0,318
PPB	9 (30)	15 (39,57)	0,417
Bacteriemia	5 (16,65)	10 (26,32)	0,340
Abdominal	3 (10)	1 (2,63)	0,313
Vía de administración	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
VO	10 (33,33)	24 (63,16)	<b>0,014</b>
IV	10 (33,33)	7 (18,42)	0,158
IV/VO	10 (33,33)	7 (18,42)	0,158
Enfermedad crónica	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Cardíaca	2 (6,67)	7 (18,42)	0,359
HTA	4 (13,33)	9 (23,68)	0,123
Diabetes	3 (10)	10 (26,31)	0,069
Dislipemia	1 (3,33)	7 (18,42)	0,124
Infección vírica	–	4 (10,52)	0,450
Pulmonar	5 (16,67)	3 (7,89)	0,450
Tumor OS	7 (23,33)	3 (7,89)	0,093
Linfoma	2 (6,67)	1 (2,63)	0,579
Autoinmune	4 (13,33)	3 (7,89)	0,690
Neurológico	4 (13,33)	1 (2,63)	0,161
Psiquiátrico	2 (6,67)	1 (2,63)	0,579
Trasplante OS	1 (3,33)	7 (18,42)	0,069
Hepatopatía	2 (6,67)	2 (5,26)	1,000
Terapias concomitantes			
QT < 6 meses	6 (20)	4 (10,52)	0,317
Corticoides	1 (3,67)	8 (21,05)	0,154
IS	3 (10)	8 (21,05)	0,323
Terapias con potencial toxicidad plaquetaria			
0	8 (27,59)	8 (21,05)	0,587
1	13 (43,33)	13 (34,21)	0,442
2	5 (16,67)	13 (34,21)	0,103
3+	4 (13,33)	4 (10,53)	0,724

<sup>a</sup> FG = filtrado glomerular; IMC = índice de masa corporal; SC = superficie corporal; PCR = proteína C reactiva; PCT = procalcitonina; PPB = piel y partes blandas; VO = vía oral; IV = vía intravenosa; QT = quimioterapia; IS = inmunosupresores.

<sup>b</sup> T-student, Test de Fisher y Chi-cuadrado (nivel de significación  $p < 0,05$ ).

<sup>c</sup> HTA = hipertensión arterial; OS = órgano sólido; QT = quimioterapia; IS = inmunosupresores.



**Figura 1.** Relación de distribución de la toxicidad hematológica de la población estudiada según su aclaramiento de creatinina \*HB = hemoglobina; NT = neutrófilo; PQ = plaquetas.

aquellos NF. En la tabla se reflejan los parámetros analíticos basales, el foco infeccioso y vía de administración de linezolid de todos los pacientes (ver [tabla 1](#)) Todos recibieron linezolid 600 mg cada 12 horas.

#### Incidencia de toxicidad hematológica según la función renal

El 16,66% de HF presentó toxicidad hematológica frente al 44,74% de NF ( $p = 0,014$ ). La toxicidad plaquetaria fue del 13,33 vs. 36,84% ( $p = 0,051$ ). El 3,3% de HF presentó anemia vs. 10,52% de NF ( $p = 0,374$ ). Por su parte, la incidencia de neutropenia fue del 10% frente al 23,68% ( $p = 0,204$ ). En la gráfica se refleja la distribución según el tipo de toxicidad experimentada por cada paciente (ver [figura 1](#)).

En relación con el grado de toxicidad en HF, ningún paciente experimentó toxicidad grado 3 o superior frente al 10,5% de pacientes NF. En cuanto a la gravedad de la misma en este último grupo, un paciente presentó anemia grado 3, 2 pacientes neutropenia grado 3 y un paciente neutropenia grado 4. En relación con la repercusión clínica en este último grupo, un paciente interrumpió tratamiento con linezolid y 2 pacientes requirieron transfusiones como consecuencia de la toxicidad. No se notificaron en la historia clínica otros eventos adversos clínicamente relevantes característicos de linezolid<sup>16</sup> en ninguno de los 68 pacientes estudiados.

**Tabla 2**

Estudio de asociación de los pacientes con factores predisponentes a toxicidad que experimentan toxicidad hematológica frente a los que no la tuvieron<sup>a, b</sup>

Factor a estudio	Toxicidad (N = 22)	No toxicidad (N = 46)	P valor
	N (%)	N (%)	
>7 días	16 (72,72)	35 (76,08)	0,764
>10 días	7 (31,81)	26 (56,52)	0,056
Fármacos IS	7 (31,81)	16 (34,78)	0,808
Fármacos trombopélicos	16 (72,72)	36 (78,26)	0,614
QT < 6 meses	6 (27,27)	4 (8,70)	0,066
Onco-hematológico	6 (27,27)	7 (15,21)	0,236
Trasplantado OS	5 (22,72)	3 (6,52)	0,100
Hepatopatía	2 (9,09)	2 (4,34)	0,589

<sup>a</sup> IS = inmunosupresores; OS = organosólido; QT = quimioterapia.

<sup>b</sup> Test de Fisher y Chi-cuadrado (nivel de significación  $p < 0,05$ ).

En la [tabla 1](#) se especifican las enfermedades crónicas de toda la población, así como terapias previas (QT) y fármacos concomitantes con potencial actividad inductora de toxicidad hematológica según literatura. En la [tabla 2](#) se estudia la asociación de los factores que presumiblemente predisponen a toxicidad hematológica<sup>17</sup> con la incidencia de toxicidad.

#### Porcentaje de reducción de los parámetros hematológicos y correlación con el aclaramiento de creatinina y duración de antibioterapia

En la [tabla 3](#) se comparan las medianas de los porcentajes de descenso al inicio y final del tratamiento de los 3 parámetros evaluados (PQ, HB y NT) según 2 situaciones clínicas: en la primera según la función renal (HF vs. NF) mientras que en la segunda se comparan las 2 poblaciones de pacientes que experimentaron toxicidad en al menos uno de los 3 parámetros frente a los que no padecieron en ninguno, independientemente de su ACr.

Finalmente, el estudio de correlación entre el FG y el porcentaje de descenso de los parámetros hematológicos según el coeficiente de correlación de Spearman realizado en los 68 pacientes fue: PQ ( $R = -0,087$   $p = 0,493$ ), HB ( $R = -0,286$   $p = 0,03$ ), NT ( $R = -0,087$   $p = 0,514$ ). Por su parte, se estudió la correlación con la duración total del tratamiento de toda la población obteniéndose lo siguiente: PQ ( $R = -0,046$   $p = 0,714$ ), HB ( $R = 0,069$   $p = 0,606$ ), NT ( $R = 0,136$   $p = 0,221$ ).

## Discusión

La literatura describe la etiología exacta de la hiperfiltración como desconocida y la correlaciona frecuentemente con el paciente crítico<sup>10</sup>. Sime et al. la relacionaron por otro lado con el empleo de medicamentos vasoactivos y fluidoterapia<sup>18</sup>. Así mismo, Balk postuló la teoría del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), en el que los pacientes con una situación clínica proinflamatoria tal como neoplasia, sepsis, trauma y cirugía mayor reciente, entre otras, con potencial liberación de citoquinas, presentan disminución de la resistencia vascular e incremento del gasto cardíaco<sup>19</sup>, siendo ambos factores implicados en el incremento de filtrado glomerular<sup>8</sup>. Bilbao-Meseguer et al. señalaron el sexo masculino y la edad como factores predisponentes<sup>10</sup>, con medianas de edad en torno a 40 años en los pacientes descritos en

**Tabla 3**Porcentaje de descenso al finalizar tratamiento con linezolid respecto de los valores al inicio de los 3 parámetros hematológicos estudiados (plaquetas, hemoglobina, neutrófilos)<sup>a, b, c</sup>

Parámetro <sup>a</sup> hematológico	ACr normal (N = 38)	ACr incrementado (N = 30)	P valor
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
Plaquetas (U × 10 <sup>9</sup> /L)	2,68 (– 163,16–82,71)	– 10,36 (– 193,33–62,03)	0,333
Hemoglobina (g/dL)	9,09 (– 17,72–30,63)	2,50 (– 12,12–25,93)	<b>0,047</b>
Neutrófilos (U/μL)	27,33 (– 86,66–90,90)	9,14 (– 73,91–76,47)	0,093
Parámetro <sup>b</sup> hematológico	Toxicidad (N = 22)	No toxicidad (N = 46)	P valor
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
Plaquetas (U × 10 <sup>9</sup> /L)	33,34 (– 128,04–82,71)	– 22,05 (– 193,3–17,74)	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobina (g/dL)	12,50 (– 7,40–30,63)	2,68 (– 12,12–18,1)	<b>0,007</b>
Neutrófilos (U/μL)	50 (– 40–90,91)	12,29 (– 73,91–73,52)	<b>0,004</b>

<sup>a</sup> Comparación realizada en base al FG (ACr normal vs. ACr incrementado).<sup>b</sup> Comparación realizada en pacientes que experimentan toxicidad en al menos uno de los 3 parámetros estudiados vs. pacientes que no experimentan ningún descenso según los criterios establecidos en nuestro estudio.<sup>c</sup> Test de Mann–Whitney (nivel de significación p < 0,05).

los estudios frente a edades superiores a 50 años en poblaciones con ACr inferior, característica apreciable en nuestra población<sup>10</sup> (tabla 1). Los pacientes ingresados en Medicina Intensiva fueron así mismo excluidos de nuestro estudio por su elevada complejidad y politerapia habitual con lo que se estudiaron exclusivamente pacientes en plantas de hospitalización.

En relación con la toxicidad hematológica inducida por linezolid en población general, González del Castillo et al. asocian una mayor incidencia de trombocitopenia con una duración prolongada de tratamiento, hepatopatías, fallo renal, cáncer, bajo IMC y recuento basal plaquetario bajo<sup>5</sup>. Hanai et al. identificaron así mismo 3 factores de riesgo en la incidencia de trombocitopenia: ACr, hemodiálisis y duración de tratamiento; y uno en la incidencia de anemia: duración<sup>17</sup>. De los factores mencionados, en nuestro estudio se excluyó tanto a pacientes con ACr disminuido como con trombocitopenia <100 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> al inicio. No se halló significación estadística para ninguno de los factores implicados comúnmente descritos en la literatura<sup>5</sup>, ni en terapias concomitantes potencialmente desencadenantes de toxicidad (fármacos con potencial trombopéptico<sup>12–14</sup>, IS, QT) al comparar la incidencia de toxicidad en toda la población (tabla 2), lo que probablemente esté relacionado con el relativamente pequeño tamaño de muestra de nuestro estudio.

Por otro lado, la correlación de los porcentajes de descenso con el aclaramiento y duración de la antibioterapia calculada mediante Spearman, no nos permite establecer una relación lineal concluyente para ninguna de las comparaciones. Únicamente se obtuvo significación entre el descenso de HB y el ACr, con relación negativa, lo que podría demostrar que a medida que se incrementa el ACr, el descenso de HB como consecuencia del tratamiento con linezolid será menor. Sin embargo, esta asociación parece considerablemente baja en nuestra población.

No se ha localizado en literatura ningún estudio de seguridad realizado exclusivamente en poblaciones de pacientes sin deterioro renal, por lo que no se dispone de referencias a la hora de estimar la prevalencia esperada. En nuestra población únicamente la incidencia de toxicidad hematológica global resultó significativa, mientras que la toxicidad individualmente en el resto de parámetros (PQ, HB, NT) no lo fue. Pese a esto, en la figura 1 se aprecia que la serie plaquetaria es la más afectada en ACr normal. Es más, la incidencia de toxicidad plaquetaria obtenida en este subgrupo concuerda con aquella descrita en otros estudios de toxicidad realizados en población general<sup>20</sup>, mientras que la observada en nuestra población de HF es considerablemente inferior, situación igualmente observada en el descenso de la hemoglobina. Por ello, la ausencia

de significación de nuestro estudio al evaluar PQ, HB y NT individualmente, probablemente guarde relación con el pequeño tamaño de muestra por la baja prevalencia de ACr incrementado en pacientes hospitalizados y los restrictivos criterios de inclusión de nuestro estudio.

La evidencia poscomercialización de linezolid ha descrito una elevada prevalencia de trombocitopenia en los primeros días de terapia frente a la tardía aparición de anemia<sup>21</sup>, hasta 10–14 días posteriores al inicio, por la lenta instauración de mielosupresión en la mayoría de pacientes<sup>6</sup>, no recomendándose regímenes superiores a 14 días de tratamiento<sup>6</sup>. Dicha situación clínica se manifiesta en la figura 1, ya que ningún paciente del estudio experimenta anemia aisladamente. Debido a esto, Crass et al. proponen una reducción de dosis estandarizada y monitorización farmacocinética en pacientes con ACr disminuido y duración prevista de antibioterapia superior a 14 días<sup>6</sup>.

En nuestro estudio el grado de toxicidad presenta mayor relevancia clínica en pacientes NF (anemia y neutropenia) al igual que sus implicaciones: la interrupción y necesidad de transfusiones, situaciones no presentes en HF. Por su parte, la tabla 3 muestra los porcentajes de descenso en ambas poblaciones, con diferencias únicamente significativas en el descenso de HB. Destacar que en los 3 parámetros los descensos son aparentemente menores en HF. En la segunda comparativa, independientemente de la función renal, se manifiesta un porcentaje de descenso significativo (tabla 3) en los 3 parámetros, al comparar pacientes con afectación de al menos uno (PQ, HB, NT), frente a los que no experimentan ninguno, lo que podría explicarse por el efecto mielosupresivo generalizado de linezolid<sup>6</sup>.

Una limitación en este tipo de estudio supone la técnica preferente para determinar el FG. Actualmente los niveles de inulina se consideran el *gold standard*<sup>8</sup>, sin embargo, esto supone un elevado coste-beneficio<sup>7</sup>. El aclaramiento de creatinina podría obtenerse mediante su medición en orina de 24h<sup>22</sup>, técnica no realizada de forma rutinaria en la mayoría de los pacientes de nuestro centro frente a la determinación de los niveles sericos de creatinina (CKD-EPI, MDRD-4), cuyas fórmulas tienden a infraestimar el aclaramiento en pacientes hiperfiltradores<sup>10</sup>, por lo que cabría suponer un FG superior al descrito en nuestra población (tabla 1).

La bibliografía localizada en ACr incrementado hace referencia principalmente al estudio farmacocinético en pacientes críticos con linezolid en términos de efectividad; Barrasa et al. demostraron la influencia del ACr aumentado en los niveles subterapéuticos de linezolid, no observándose esto en pacientes con ACr normal o inferior<sup>9</sup>. Wang et al. confirmaron que la dosificación estándar (1200 mg/día)

fue insuficiente en parte de su población estudiada<sup>23</sup>. La menor exposición al fármaco descrita en estos pacientes explicaría la menor incidencia y relevancia de toxicidad hematológica observada en nuestra población. Luque et al. desarrollaron por su parte un algoritmo farmacocinético de dosificación con el fin de garantizar la seguridad y efectividad<sup>24</sup>.

Actualmente se emplea la dosificación estándar de linezolid (600 mg/12 h) tanto oral como intravenosa independientemente del FG y de la variabilidad interindividual<sup>6</sup>, por lo que, probablemente los pacientes se beneficiarían de una adecuación posológica individualizada en base a su situación clínica, además de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de linezolid en poblaciones de riesgo.

Nuestro estudio sugiere, por tanto, una posible relación en la menor incidencia de toxicidad hematológica en pacientes con ACr incrementado frente a pacientes con ACr normal. Además de esta menor prevalencia, la relevancia clínica y repercusiones derivadas de esta toxicidad también parece ser inferior. La menor incidencia de toxicidad inducida por linezolid en pacientes con ACr incrementado podría estar relacionada con la menor exposición al fármaco de estos pacientes, condicionada por la elevada tasa de eliminación renal. Debido a esta posibilidad, sería recomendable estudiar paralelamente la eficacia antimicrobiana del linezolid en esta población.

La obtención de niveles plasmáticos subterapéuticos, tal como se describe en la literatura, podría derivar en una terapia inadecuada con el consiguiente riesgo de fracaso terapéutico. Por todo ello, consideramos que la individualización posológica y la monitorización farmacocinética se posicionan como medidas probablemente beneficiosas en pacientes con ACr incrementado.

### Responsabilidades éticas

El presente estudio se encuentra autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

Todos los autores aceptamos la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/>).

Los autores cedemos, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de nuestro trabajo a Farmacia Hospitalaria y por extensión a la SEFH. Para ello se firmará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema online de gestión de manuscritos.

### Financiación

Nada que declarar.

### Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

### Presentación en Congresos

European Association of Hospital Pharmacist (EAHP), Viena, Marzo 2022.

### Aportación a la literatura científica

Los resultados de nuestro estudio completan, en términos de seguridad clínica, la evidencia de las limitadas publicaciones en pacientes hiperfiltradores que asocian esta situación clínica a una menor exposición a linezolid, dada la obtención de niveles plasmáticos

infraterapéuticos en las determinaciones analíticas. Se ha descrito así mismo en ellos una respuesta antimicrobiana inferior asociada. El presente estudio sugiere además una menor incidencia y relevancia de toxicidad hematológica en la práctica clínica habitual, realizando la primera comparación descrita en literatura con una población de referencia sin alteración renal.

### Bibliografía

1. Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1759–67.
2. Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinonas, glicopéptidos y lipopéptidos cíclicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(4):236–46.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10–52.
4. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61–111.
5. González-Del Castillo J, Candel FJ, Manzano-Lorenzo R, Arias L, García-Lamberechts EJ, Martín-Sánchez FJ, et al. Predictive score of hematological toxicity in patients treated with linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(8):1511–7.
6. Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F. Reappraisal of linezolid dosing in renal impairment to improve safety. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8):e605–19.
7. Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis.* 2006;42(1):66–72.
8. Luo Y, Wang Y, Ma Y, Wang P, Zhong J, Chu Y. Augmented renal clearance: What have we known and what will we do? *Front Pharmacol.* 2021;12:723731.
9. Barrasa H, Sorluce A, Usón E, Sainz J, Martín A, Sánchez-Izquierdo JA, et al. Impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of linezolid: Advantages of continuous infusion from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Int J Infect Dis.* 2020;93:329–38.
10. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(9):1107–21.
11. Huidobro EJP, Tagle R, Guzmán AM. Estimation of glomerular filtration rate with creatinine. *Rev Med Chil.* 2018;146(3):344–50.
12. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):576–83.
13. Danese E, Montagnana M, Favalaro EJ, Lippi G. Drug-induced thrombocytopenia: Mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(3):264–74.
14. Arnold DM, Cuker A. Drug-induced immune thrombocytopenia. [Internet]; 2022 [consultado 13 Mar 2022] Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
16. Ficha técnica linezolid teva pharma 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet] [consultado 10 May 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79489/FT\\_79489.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79489/FT_79489.html)
17. Hanai Y, Matsuo K, Ogawa M, Higashi A, Kimura I, Hirayama S, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2016;22(8):536–42.
18. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;24:1–6.
19. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence.* 2014;5(1):20–6.
20. Thiroit H, Briquet C, Fripiat F, Jacobs F, Holemans X, Henrard S, et al. Clinical use and adverse drug reactions of linezolid: A retrospective study in four Belgian hospital centers. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(5):530.
21. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(5):621–9.
22. Inker LA, Perrone RD. Calculation of the creatinine clearance. [Internet]. 2022 [consultado 15 Mar 2022]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/https://www->
23. Wang X, Wang Y, Yao F, Chen S, Hou Y, Zheng Z, et al. Pharmacokinetics of linezolid dose adjustment for creatinine clearance in critically ill patients: A multicenter, prospective, open-label, observational study. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2129–41.
24. Luque S, Hope W, Sorli L, Muñoz-Bermúdez R, Campillo N, Barceló-Vidal J, et al. Dose individualization of linezolid: Precision dosing of linezolid to optimize efficacy and minimize toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(6):e02490–20.