

## Reacciones adversas poco comunes a antibióticos Agranulocitosis por vancomicina

### Rare adverse reactions to antibiotics Vancomycin induced agranulocytosis

HUGO PÁEZ, LINA PATRICIA VARGAS, MARÍA PAULA SARMIENTO,  
ANDRÉS FLÓREZ • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

#### Resumen

Las discrasias hemáticas inducidas por fármacos, son causadas por la interacción de diferentes fármacos con las células hematopoyéticas por medio de receptores específicos. Otros mecanismos fisiopatológicos pueden ser por toxicidad directa sobre la médula ósea o las células periféricas, por hipersensibilidad, por defectos inmunológicos secundarios a infecciones virales, por mecanismos mixtos o desconocidos. Las primeras asociaciones se describieron en la década de los años treinta.

Los fármacos con mayor riesgo relativo de agranulocitosis o anemia aplásica son los antitiroideos, carbamazepina, las sulfonilureas, la indometacina, el piroxicam, entre otros. Se presenta a continuación el reporte de un caso clínico en paciente adulto quien con la administración de vancomicina presentó agranulocitosis resolviendo el cuadro posterior a su suspensión. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 279-282)

**Palabras clave:** *vancomicina, antibióticos, agranulocitosis, efectos adversos*

#### Abstract

The drug-induced blood dyscrasias are caused by the interaction of different drugs with the hematopoietic cells through specific receptors. Other pathophysiological mechanisms may be by direct toxicity to bone marrow or peripheral cells, hypersensitivity, immunological defects secondary to viral infections, mixed or unknown mechanisms. The first associations were described in the thirties.

Drugs with higher relative risk of agranulocytosis or aplastic anemia are antithyroid, carbamazepine, sulfonilurea, indomethacin and piroxicam among others. The report of a clinical case in an adult patient who after the administration of vancomycin presented agranulocytosis with resolution of the clinical picture after its suspension, is presented. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 279-282)

**Keywords:** *vancomycin, antibiotics, agranulocytosis, adverse effects.*

Dr. Hugo Páez Ardila: Internista Hospital Universitario Mayor Méderi; Dra. Lina Patricia Vargas: Médica Hospitalaria, Departamento de Clínicas Médicas (Medicina Interna), Hospital Universitario Mayor Méderi; Dra. María Paula Sarmiento: Estudiante de Pregrado de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga; Dr. Andrés Flórez: Estudiante de Pregrado de Medicina, Universidad del Rosario; Bogotá, D.C. (Colombia).  
Correspondencia: Dra. María Paula Sarmiento, D.C. (Colombia).  
E-mail: mpsarmiento4@gmail.com  
Recibido: 25/IX/2013 Aceptado: 25/VIII/2014

#### Introducción

Conociendo la presentación de reacciones frecuentes a vancomicina tales como rash, nefrotoxicidad, ototoxicidad, también se han descrito en la literatura reacciones poco comunes, tal como agranulocitosis un raro efecto adverso asociado a la terapia prolongada con vancomicina, la cual es potencialmente grave. Se describe un paciente en manejo ambulatorio de espondilodiscitis secundaria a laminectomía en L4-L5 por hernia discal, en manejo con dicho antibiótico, quien desarrolló agranulocitosis. La cual resolvió rápidamente con la suspensión de este fármaco.

#### Presentación del caso

Paciente masculino de 46 años, quien se encontraba en hospitalización domiciliaria en manejo de espondilodiscitis

posterior a laminectomía L4-L5 por hernia discal, en manejo con vancomicina 1 gr intravenoso/12 horas y cefepime 1 gr intravenoso/12 horas, que venía recibiendo durante los 25 días previos a la fecha de ingreso, antibiótico empírico indicado por infectología por 42 días.

Niega antecedentes de algún tipo diferente al descrito anteriormente.

Consulta por cuadro clínico de cuatro días de evolución caracterizado por desarrollo de rash con lesiones tipo maculopapulares que desaparecían a la digitopresión, el cual inicia en región lumbar y posteriormente se generalizaron. Asociado a prurito, enrojecimiento de piel y edema bipalpebral, niega fiebre. Al ingreso, en el examen físico se encuentra rash con lesiones tipo maculopapulares que desaparecían a la digitopresión, rubor en piel, con edema

bipalpebral (Figuras 1, 2) y candidiasis oral. Sin otros hallazgos de importancia. Se solicitan paraclínicos de ingreso que evidencian neutropenia absoluta, con conteo absoluto de 0/uL de neutrófilos (Figura 3). Dados estos hallazgos se realizan exámenes de extensión para descartar causa secundaria, con los siguientes resultados adicionales: ELISA, VIH negativo, azoados y ecografía abdominal total dentro de límites normales (Tabla 1). Por lo cual, se indica suspensión de vancomicina y cefepime, siendo el único hallazgo que explica el cuadro actual. Considerando reacción a medicamentos, en este caso vancomicina, se adicionó manejo con corticoesteroides sistémicos a dosis bajas.

El paciente presenta evolución clínica satisfactoria posterior a suspensión de antibiótico (vancomicina) con resolución de rash, hiperemia y edema bipalpebral (Figura 4). Adicionalmente, corrección de líneas celulares en hemograma hasta la normalidad al quinto día de vigilancia intrahospitalaria, sin requerimientos transfusionales durante hospitalización. Revalorado por infectología, quienes reinician manejo con cefepime y adicionan linezolid para completar terapia establecida hasta por 42 días. Posterior al inicio de estos dos fármacos el conteo de leucocitos y polimorfonucleares permanece dentro de normalidad. Dermatología adiciona corticoesteroides tópicos. Se indica egreso con plan de hospitalización domiciliaria para completar esquema de antibiótico.

### Discusión

La vancomicina es un antibiótico glicopeptídico, aislado en 1956 del *Streptomyces (Nocardia) orientalis* (1). No obstante, fue hasta 1958 que se introdujo en la práctica clínica como una opción de tratamiento para infecciones severas causadas por gram positivos (1-5). Debido a la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, se amplió significativamente su uso durante los últimos 15 años (1, 6).



Figura 1. Imagen de ingreso, con eritema generalizado, intenso rubor de piel, hipertermia en piel, con características de importancia que desaparece con la digitopresión.



Figura 2. Día cinco posterior a suspensión de vancomicina. Eritema generalizado en resolución, no hipertermia de piel, leve rubor.

Tabla 1. Representación de paraclínicos.

Paraclínico	Valor		
	Día 1	Día 2	Día 7
VDRL	No reactivo	-	-
Anticuerpos VIH	Negativo	-	-
<b>Perfil hepático</b>			
Bilirrubina total ( $\mu\text{mol/L}$ )	9.23 (0.54 mg/dL)	0.71 (12.14 mg/dL)	10.26 (0.6 mg/dL)
Bilirrubina directa ( $\mu\text{mol/L}$ )	3.59 (0.21 mg/dL)	4.10 (0.24 mg/dL)	3.59(0.21 mg/dL)
Bilirrubina indirecta ( $\mu\text{mol/L}$ )	5.64 (0.33 mg/dL)	8.03 (0.47 mg/dL)	6.66 (0.39 mg/dL)
Aspartatoaminotransferasa ( $\mu\text{kat/L}$ )	0.35 (21 UI/L)	28 (0.46 UI/L)	32 0.53 UI/L)
Alaninaaminotransferasa ( $\mu\text{kat/L}$ )	1.93 (116 UI/L)	1.83 (110 UI/L)	0.83 (50 UI/L)
Fosfata alcalina ( $\mu\text{kat/L}$ )	4.05 (243 UI/L)	3.63 (218 UI/L)	3.05 (183 UI/L)
Lactato deshidrogenasa ( $\mu\text{kat/L}$ )	-	535 8.91 (535 UI/L)	6.60 (396 UI/L)
<b>Perfil renal</b>			
Nitrógeno ureico (mmol/L)	4.27 (11.7 mg/dL)	5.73 (15.7 mg/dL)	-
Creatinina (mmol/L)	60.99 (0.69 mg/dL)	62.76 (0.71 mg/dL)	-

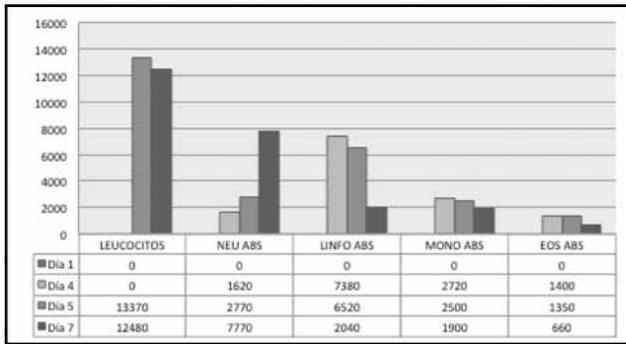


Figura 3. Reporte de hemograma desde ingreso a final de hospitalización.

1) Neuabs, recuento absoluto de neutrófilos en uL. 2) Linfoabs, recuento absoluto de linfocitos en uL. 3) Monoabs, recuento absoluto de monocitos en uL. 4) Eosabs, recuento absoluto de eosinófilos en uL.

Su administración se realiza por vía intravenosa dado que por vía oral, presenta baja absorción, estando limitado su uso a infecciones gastrointestinales por *Clostridium difficile* (7, 8). Además no se aconseja su uso por vía intramuscular por el dolor asociado a su administración (8).

Son varios los efectos adversos reportados por este fármaco, siendo el “síndrome del hombre rojo” el más frecuente (1, 9). Otros descritos incluyen nefrotoxicidad, ototoxicidad, fiebre, flebitis, neutropenia, pancitopenia, eosinofilia, trombocitopenia, nefritis intersticial, lagrimeo (1, 5, 9). En piel se puede presentar rash, síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis billar, eritrodermia exfoliativa, vasculitis y necrólisis epidérmica tóxica (1).

La neutropenia secundaria a vancomicina, es infrecuente con una incidencia entre 2-12% (1, 10). La cual, como se evidencia en el paciente, se relaciona más con la duración del tratamiento que con la dosis recibida (1, 10, 12). Siendo más frecuente en pacientes que reciben el medicamento por un periodo mayor a dos semanas (2, 3, 7, 11, 12, 17).

El mecanismo por el cual se presenta es multifactorial, involucrando factores genéticos e inmunológicos que hacen susceptible al individuo (1, 3, 9). Se ha establecido una mediación de la respuesta inmune con presencia de anticuerpos antineutrófilos y anticuerpos específicos antigranulocitos (1, 9). Adicionalmente, se puede presentar toxicidad directa de médula ósea, resultando en mielopoyesis inefectiva (9).

En el caso reportado se describe un paciente que recibía cefepime y vancomicina en manejo domiciliario, quien posteriormente desarrolla neutropenia. Está definida como un recuento de neutrófilos menor a 500 células, que además se ha relacionado en 7%, se presenta con lesiones cutáneas y en 4% con lesiones en cavidad oral, como se describió en el caso actual (3, 9, 13). Según la escala de Naranjo, la cual se basa en un total de 10 preguntas que permiten estimar la relación entre una reacción adversa y un fármaco específico (9, 14). Este caso presenta una reacción secundaria a medicamentos “posible”, con puntaje de uno para cefepime y cuatro para vancomicina (9, 14). Asimismo, se descartaron causas secundarias como infecciones, tóxicos, colageno-



Figura 4. Egreso, evidencia de resolución de rash, hiperemia y rubor de piel.

patías y hemopatías (15). Recibiendo como terapia inicial la suspensión de los dos antibióticos. No obstante, después de reinicio de cefepime el paciente persistió con mejoría del recuento leucocitario y de reacción cutánea. Este comportamiento es característico de la vancomicina, con una recuperación rápida y completa del conteo celular posterior al cese del medicamento (1, 12). Con algunas excepciones, como pacientes con baja tasa de filtración glomerular, donde la recuperación puede tardar hasta cuatro semanas (9).

Es por esto que se recomienda como terapia inicial suspender la vancomicina e iniciar un antibiótico alternativo para completar la terapia, basados principalmente en antibiograma (1, 5, 11, 13). Adicionalmente, se han propuesto otras opciones de tratamiento de soporte como los corticoides, que fueron usados en este paciente (9). Sin embargo, algunos casos más severos no presentan mejoría clínica, por lo cual se han propuesto terapias alternativas, que no se requirieron en este caso dado la respuesta clínica (2, 10, 13). Una de estas descritas es el factor estimulante de colonias granulocíticas de larga acción (filgrastim) (2, 10, 13), el cual se usa como potenciador medular, con la capacidad de recuperar en poco tiempo el valor de neutrófilos absolutos, disminuyendo los tiempos de estancia hospitalaria y terapia con antibiótico (10, 13). Pero su uso está restringido a pacientes con factores de riesgo para agranulocitosis severa, tales como: edad mayor a 65 años, recuento de neutrófilos menor a  $0.1 \times 10^3$  uL y neutropenia mayor a diez días (3, 9, 10, 13).

Reiniciar la vancomicina no es recomendable, dada las complicaciones asociadas con neutropenia y la posibilidad de una reacción neutropénica más intensa a la provocada en el episodio inicial, presumiblemente debido a la sensibilización inmunológica al agente (9). El monitoreo de neutropenia es importante, especialmente en pacientes que están recibiendo terapias con vancomicina mayor a dos semanas, especialmente el tratamiento parenteral ambulatorio (1, 12). De esta forma se podrán detectar complicaciones tempranas y así evitar complicaciones severas que puedan comprometer la vida (5, 12, 16).

## Conclusión

Este caso ilustra un efecto adverso infrecuente de un medicamento usado comúnmente (9), que desarrolla neutro-

penia después de dos semanas de uso (2, 3, 9, 11, 12), con mejoría rápida y recuperación completa del recuento celular hematológico, posterior a descontinuar la terapia antibiótica con vancomicina, recibiendo tratamiento de soporte con corticoides. Paciente quien posterior a la terminación de esquema de antibiótico con linezolid indicado por el servicio de infectología, se encuentra bien sin repercusiones hemodinámicas o hematológicas.

Por lo tanto es importante el uso cuidadoso de este medicamento, especialmente en pacientes con tratamientos mayores a dos semanas principalmente, considerando siempre el control con hemograma al menos una vez por semana, en búsqueda de neutropenia que pueda indicar la suspensión del mismo.

### Agradecimientos

Al Hospital Universitario Mayor-Medri, por permitir el desarrollo del caso, con la utilización de todas las herramientas prestadas.

Al paciente, quien aportó la información (historia clínica, imágenes y fotografías publicadas) para lograr el desarrollo del caso clínico.

### Referencias

1. **Rocha J, Kondo W, Baptista M.** Uncommon vancomycin-induced side effects. *Braz J Infect Dis* 2002; **6(4)**: 196-200
2. **Jo Y, Yoon J, Shin S, Chang W, Kim B, Jin C, et al.** Agranulocytosis induced by vancomycin in an ESRD patient on CAPD. *Korean J Intern Med* 2004; **19(1)**: 58-61.
3. **Andres E, Zimmer J, Mecili M.** Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. *Expert Rev Hematol* 2011; **4(2)**: 143-51.
4. **Mergenhagen K, Pasko M.** Daptomycin use after vancomycin-induced neutropenia in a patient with left-sided endocarditis. *Ann Pharmacother* 2007; **41(9)**: 1531-5
5. **Sanche S, Dust W, Shevchuk Y.** Vancomycin-induced neutropenia resolves after substitution with teicoplanin. *Clin Infect Dis* 2000; **31(3)**: 824-5
6. **Rodriguez C, Vesga O.** Staphylococcus aureus resistente a vancomicina. *Biomédica* 2005; **25**: 575-87
7. **Sorrel T C, Packham D R, Shanker S.** Vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Ann Intern Med* 1982; 344-50.
8. **Matzke G R, Zhanel G G, Guay D R.** Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokin* 1986; **11**: 257.
9. **Duff J, Moreb J, Muwalla F.** Severe neutropenia following a prolonged course of vancomycin that progressed to agranulocytosis with drug reexposure. *Ann Pharmacother* 2012; **46(1)**: e1.
10. **Hung Y, Lee N, Chang C.** Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin-induced fever, rash, or neutropenia: a retrospective chart review. *Clin Ther* 2009; **31(9)**: 1977-86.
11. **Segarra-Newnham M, Tagoff S.** Probable vancomycin-induced neutropenia. *Ann Pharmacother* 2004; **38(11)**: 1855-9.
12. **Pai M, Mercier R, Koster S.** Epidemiology of vancomycin-induced neutropenia in patients receiving home intravenous infusion therapy. *Ann Pharmacother* 2006; **40(2)**: 224-8.
13. **Dauby N, Fink W, Seyler L, Luce S, Nouwynck C, Tas S, et al.** Probable hypersensitivity reaction to vancomycin associating rash, fever and neutropenia. *Acta Clin Belg* 2012; **67(3)**: 226-8.
14. **Narano C, Busto U, Sellers M, Sandor P, Ruiz I, Roberts A, et al.** A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **30 (2)**: 239-45.
15. **Banchero P, Giachetto G.** Agranulocitosis inducida por medicamentos. *Arch Pediatr Urug* 2002; **73(2)**: 74-77
16. **Ibañez L, Vidal X, Ballarín E.** Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 2005; **165(8)**: 869-74.
17. **Smith P, Taylor C.** Vancomycin-induced neutropenia associated with fever: similarities between two immune-mediated drug reactions. *Pharmacotherapy* 1999; **19(2)**: 240-4.