

AGRANULOCITOSIS SECUNDARIA A USO DE VANCOMICINA EN PEDIATRÍA. REPORTE DE CASO

AGRANULOCYTOSIS SECONDARY TO VANCOMYCIN USE IN PEDIATRICS. CASE REPORT

Erika Alexander Balvanera Rodarte¹, Jaime Guadalupe Valle Leal², Karla Fabiola Díaz Corral³, Marcela Alejandra Duarte Burboa⁴.

RESUMEN

La vancomicina es un antibiótico de uso común en pacientes hospitalizados. Se han descrito múltiples efectos adversos relacionados a este fármaco, de los cuales la agranulocitosis es una entidad poco frecuente pero potencialmente grave. Este caso muestra una consecuencia médica secundaria al uso prolongado de este antibiótico, generando una neutropenia profunda posterior a 24 días de tratamiento, presentándose clínicamente con un pico febril aislado. Se asume que esta situación es consecuencia de una respuesta inmunológica inadecuada del huésped, por lo que la suspensión del agente etiológico es la clave del tratamiento. Existen pocos reportes de estos casos en la población pediátrica y debe considerarse un efecto secundario que requiere vigilancia estrecha para evitar repercusiones clínicas.

ABSTRACT

Vancomycin is a commonly used antibiotic in hospitalized patients. Multiple adverse effects related to this drug have been described, of which agranulocytosis is a rare but potentially serious entity. This case shows a medical consequence secondary to the prolonged use of this antibiotic, generating profound neutropenia after 24 days of treatment, presenting clinically with an isolated feverish peak. It is assumed that this situation is the consequence of an inadequate immunological response of the host, for which reason the suspension of the etiological agent is the key to treatment. There are few reports of these effects in the pediatric population and should be considered a side effect that requires close monitoring to avoid clinical repercussions.

INTRODUCCIÓN

La vancomicina es un antibiótico **L**glucopéptido tricíclico usado por más de 50 años para infecciones producidas por bacterias gram-positivas (BGP). A través del tiempo su uso se ha incrementado con la llegada de cepas resistentes a la meticilina¹⁻³. Su mecanismo de acción presenta actividad sobre bacterias con resistencia a la penicilina, así como algunos microorganismos anaerobios¹⁻⁴.

En pediatría la terapia con vancomicina es una práctica común en pacientes hospitalizados incluyendo la terapia intensiva neonatal⁵. Su uso principal como terapia empírica o dirigida se reserva para infecciones causadas (BGP), como aquellas que afectan el sistema nervioso central, tejidos blandos, huesos y la piel⁵⁻⁶. Las reacciones asociadas al uso de vancomicina son toxicidad renal y ótica, hipersensibilidad, "Síndrome de hombre rojo" y tromboflebitis⁷⁻⁹. En menor frecuencia se han asociado efectos como la agranulocitosis con una incidencia que oscila entre un 2 a 12%, siendo una de las consecuencias con mayor repercusión e impacto en el paciente, con una mortalidad

que puede alcanzar hasta el 5%¹⁰⁻¹³.

No se ha demostrado la vía fisiopatológica por la que se produce la agranulocitosis secundaria, sin embargo se ha propuesto que es mediado por mecanismos inmunitarios. Su aparición se asocia con una exposición prolongada mayor de 14 días, independiente a las concentraciones séricas o dosis del fármaco¹⁴⁻¹⁶. El tratamiento debe iniciar con el retiro del fármaco una vez identificada la afección hematológica, buscando alternativas de tratamiento con cobertura para BGP. Casos seleccionados se pueden beneficiar del uso de factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos^{11, 13-16}.

Presentamos un caso de neutropenia profunda asociada al uso de vancomicina en pediatría.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Masculino de 13 años de edad, niega antecedentes hereditarios, con antecedentes perinatales sin relevancia,

¹Residente de tercer año en el Departamento de Pediatría del Hospital General Regional Número Uno, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora, México.

²Médico no familiar, Pediatra, adscrito en el Departamento de Pediatría del Hospital General Regional Número Uno, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora, México.

³Residente de tercer año en el Departamento de Pediatría del Hospital General Regional Número Uno, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora, México.

⁴Médico no familiar, Pediatra, adscrito al Departamento de Pediatría del Hospital General Regional. Número Uno, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Obregón, Sonora, México.

Correspondencia a:

Nombre: Erika Alexander Balvanera-Rodarte

Correo electrónico: erikabalvaner@gmail.com

Tel. celular: 6221208482

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3013-8825>

<https://orcid.org/0000-0002-6093-9162>

<https://orcid.org/0009-0006-3293-6489>

<https://orcid.org/0009-0009-2611-1407>

Palabras clave: Vancomicina, agranulocitosis, neutropenia, antibiótico

Keywords: Vancomycin, agranulocytosis, neutropenia, antibiotic

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:

6 de junio de 2023

Aceptado para publicación:

26 de junio de 2023

Citar como:

Balvanera Rodarte EA, Guadalupe Valle Leal J, Díaz Corral KF, Duarte Burboa MA. Agranulocitosis secundaria a uso de vancomicina en pediatría. Reporte de caso. Rev Cient Cienc Med. 2023; 26(1): 99-103

niega alergias y hospitalizaciones, cuenta con antecedente de múltiples cuadros de otitis media supurativa desde los 5 años de edad, que se trataban de manera ambulatoria con antibióticos a base de penicilina e inhibidores de betalactamasas por vía oral, con remisión parcial del cuadro y recurrencia de la otorrea. Inicia su padecimiento actual 2 días previos a su ingreso con otorrea mucopurulenta fétida de oído derecho, de moderada a abundante acompañada de hipoacusia, el paciente niega tener fiebre o algún otro síntoma. A la exploración física se presenta neurológicamente íntegro, con otorrea mucopurulenta del conducto auditivo derecho, así como aumento de volumen y temperatura de la región retroauricular derecha, la cual se observa hiperémica, reblandecida con dolor a la palpación. Prueba de Weber lateralizado a lado izquierdo. Se mantiene hemodinámicamente estable, los signos vitales dentro de niveles normales para la edad, sin datos de dificultad respiratoria. Es referido a un hospital de segundo nivel para iniciar tratamiento intravenoso. A su ingreso se realizan laboratorios de control los cuales

muestran un hemograma normal, sin embargo, con Proteína C Reactiva (PCR) positiva (**Ver tabla I**).

Durante su hospitalización se realiza Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo donde se reporta ocupación mastoidea derecha asociado a cambios líticos que condicionan pérdida de tabiques de celdillas mastoideas y comunicación con estructuras intracraneales (**Ver figura I**). Se decidió iniciar tratamiento intravenoso a base de vancomicina a 60 mg/kg/día y piperacilina – tazobactam a 60 mg/kg cada 6 horas hasta su resolución quirúrgica, sin embargo, presentó pico febril aislado al día 24 de tratamiento, sin otras manifestaciones clínicas agregadas. Se realizó biometría hemática de control posterior al evento febril, donde se identificó leucopenia, con un recuento de neutrófilos de $0 \times 10^3/uL$, clasificándola como una neutropenia profunda, además se encontró una disminución del recuento plaquetario sin catalogarse como trombocitopenia. Dada su larga estancia intrahospitalaria sin otros antecedentes hematológicos se sospechó de neutropenia secundaria a fármacos, por lo que se utilizó la

Tabla 1: Recuento de laboratorios durante la hospitalización. Se observa neutropenia absoluta al día 24 de tratamiento.

Días hospitalización	0	10	12	24	24	27	28	31	33
Leucocitos (miles/uL)	7,1	6,5	5,3	1,4	1,2	1,6	2,8	2,5	4,4
Eritrocitos	5,12	4,67	4,79	4,88	4,82	4,9	4,74	4,6	4,6
Hemoglobina (g/dL)	13,9	13	13,3	13,5	13,2	13,4	13,1	12,8	12,9
Hematocrito %	41,5	37,4	38	38,9	38,1	38,6	38,5	36,2	36,9
VCM (fL)	81	80	79	80	79	79	81	79	79,9
HCM (pg)	27,1	27,9	27,7	27,7	27,4	27,4	27,7	27,9	27,5
Plaquetas	301	269	228	155	181	189	257	240	281
Neutrófilos%	60	59,5	60,8	2,3	3,5	9,8	14,5	44,1	57,8
Linfocitos%	30,6	25,2	25,9	42,1	46,9	45,1	48,3	36,4	27,3
Monocitos%	7,9	10,1	9,8	51,6	46,8	43,2	35,3	18,3	13,9
Eosinófilos%	1,2	4,8	3,1	3,9	2,7	1,8	1,8	1,1	0,6
Basófilos%	0,3	0,4	0,4	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,4
Neutrófilos # ($10^3/uL$)	4,2	3,9	3,2	0	0	0,2	0,4	1,1	2,6
Linfocitos # ($10^3/uL$)	2,2	1,6	1,4	0,6	0,5	0,7	1,4	0,9	1,2
Monocitos # ($10^3/uL$)	0,6	0,7	0,5	0,7	0,5	0,7	1	0,5	0,6
Eosinófilos # ($10^3/uL$)		0,3	0,2	0,1	0	0	0,1	0	0,0
Proteína C Reactiva (mg/dL)	2,17	0,60	0,44		1,81				0,23
Procalcitonina			0,01		00,9				0,02

VCM: promedio del tamaño de glóbulos rojos; HCM: cantidad de hemoglobina por eritrocito

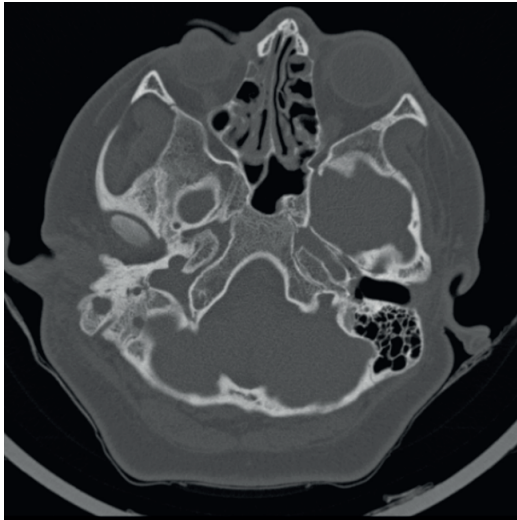


Figura 1: Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo donde se observan cambios líticos, con pérdidas de las corticales óseas interna y externa condicionando continuidad con estructuras intracraneales.

escala de Naranjo para identificar la posible causalidad entre los fármacos utilizados en el paciente, obteniendo una puntuación de 7 para vancomicina (probable)¹⁷. Para descartar la etiología autoinmunitaria se realizaron pruebas para anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) resultando negativos. El día 24 del uso de vancomicina se suspendió tratamiento y se continuó con un fármaco derivado de lincomicina (clindamicina). A las 72 horas del retiro del fármaco se realizó un control de laboratorios observando un

incremento en el recuento de neutrófilos, con una recuperación total al día 9 de la suspensión del fármaco (Ver figura II). Es valorado por el servicio de otorrinolaringología (ORL) pediátrica, se decidió realizar una mastoidectomía radical amplia derecha con timpanoplastía, la cual se realizó sin complicaciones. El paciente presentó evolución favorable sin datos de parálisis facial con recuperación gradual de la hipoacusia. Se egresó con cita a la consulta externa de ORL donde actualmente se reporta sin secuelas.

DISCUSIÓN

La agranulocitosis por vancomicina es una entidad poco frecuente pero potencialmente grave. Su mayor incidencia es reportada en adultos.

El primer caso reportado en pacientes pediátricos se realizó en 1994 por Y. Todd y colaboradores, en un preescolar de 2 años con sospecha de endocarditis secundaria a un defecto del tabique interventricular, después de 18 días de tratamiento con vancomicina con un recuento mínimo de neutrófilos de $990 \times 10^3/uL$ ¹⁸, en comparación, nuestro paciente presentó una afección más marcada, documentándose una neutropenia absoluta de $0 \times 10^3/uL$, sin otras manifestaciones clínicas. Dintel y colaboradores reportaron afección a otras líneas celulares en un adulto, con una tríada inusual que desarrolló leucopenia, trombocitopenia y eosinofilia⁶, sin embargo

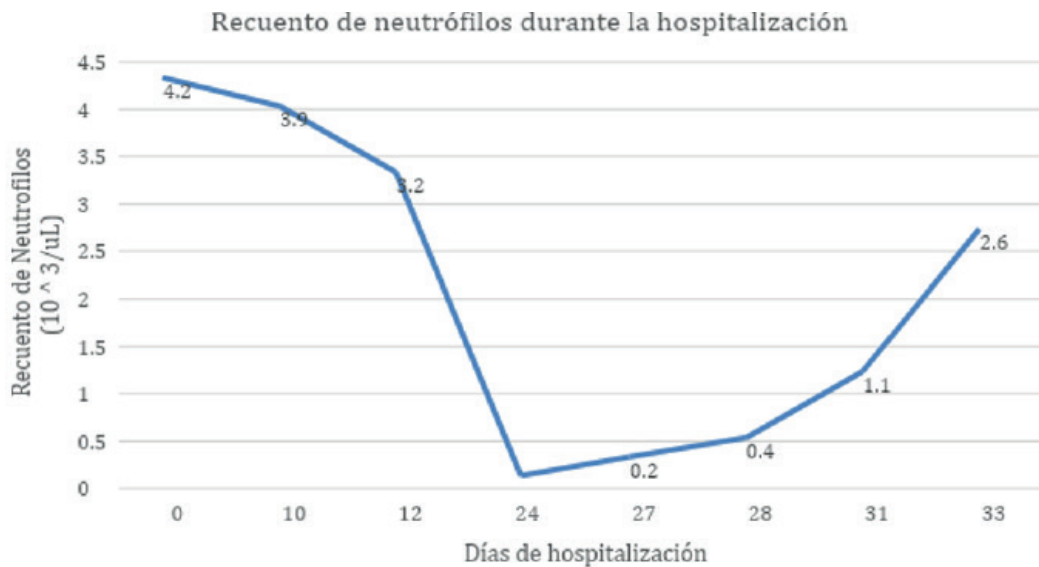


Figura 2: Recuento de neutrófilos a lo largo de la evolución. La vancomicina se suspendió el día 24 de hospitalización.

nuestro caso mostró únicamente afección al recuento absoluto de neutrófilos, conservando niveles normales de plaquetas y eosinófilos. De la misma forma en la que se describe en pacientes adultos, la neutropenia en nuestro paciente apareció después de los 14 días del tratamiento con vancomicina, sin requerir evaluación de los niveles séricos del fármaco, dada la escasa relación con la aparición del cuadro, como se describe en la literatura^{12,19}.

En 2022, Alharbi reportó un caso de fiebre y neutropenia inducida por vancomicina en un paciente pediátrico inmunocompetente, el cual mostró durante su evolución otras manifestaciones como exantema, prurito y eritema facial²⁰, la manifestación clínica de nuestro paciente únicamente fue el pico febril aislado en su día 24 de tratamiento.

Aunque la fisiopatología por la que se produce la agranulocitosis no está del todo descrita, se han propuesto hipótesis sobre mecanismos inmunomediados por anticuerpos antineutrófilos y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)^{14-16,19}. Sin embargo, durante el abordaje, los anticuerpos anticitoplasma en nuestro paciente resultaron negativos.

Una vez determinada la afección hematológica se realizó la escala de Naranjo para determinar la causalidad de los fármacos utilizados en nuestro paciente, encontrando una escala de 7 la cual se determina como probable¹⁷. Al suspender el fármaco y para continuar con la cobertura para microorganismos meticilino-resistentes, se utilizó clindamicina, respaldando las directrices de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América²¹. Estudios en pacientes adultos han reportado una recurrencia rápida y más intensa con la reexposición a vancomicina o fármacos del grupo de los glucopéptidos. Hsiao y colaboradores reportaron el caso en un adulto que presentó una reinducción a la neutropenia al cambiar el tratamiento por teicoplanina, producto de una posible reacción cruzada entre los 2 fármacos¹⁹,

éstas son consideraciones que se deben de tomar en cuenta al establecer la conducta terapéutica²⁰⁻²¹. Finalmente algunos estudios informan el uso de Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) para favorecer el incremento en el recuento de neutrófilos, sin embargo en nuestro paciente la recuperación hematológica se suscitó en las primeras 72 hrs de la suspensión de la vancomicina, tiempo esperado según lo reportado en la literatura, sin necesidad de terapia adyuvante¹⁹⁻²¹.

CONCLUSIÓN

La vancomicina es un antibiótico utilizado para infecciones ocasionadas por microorganismos grampositivos. Su uso en el área de pediatría es cada vez más frecuente debido al incremento de las cepas resistentes a meticilina. En el presente caso clínico se utilizó vancomicina por un diagnóstico de otomastoiditis crónica derecha con comunicación a estructuras intracraneales. La terapia prolongada de este antibiótico se asocia a múltiples efectos adversos, incluida la afección hematológica después de las 2 semanas de tratamiento. Nuestro paciente presentó un pico febril aislado a los 24 días de tratamiento, evidenciando al control de la biometría hemática una neutropenia absoluta. Dentro de los diagnósticos diferenciales se descartaron causas autoinmunes. Dado el tiempo de evolución y su estancia intrahospitalaria, la neutropenia fue asociada al uso de fármacos. La suspensión del fármaco es la parte fundamental del tratamiento, incorporando terapias alternativas con una cobertura similar frente a microorganismos meticilino-resistentes. Nuestro paciente recibió clindamicina como tratamiento alternativo y finalmente se realizó un abordaje quirúrgico mediante mastoidectomía radical amplia derecha con timpanoplastía, la cual fue realizada sin complicaciones. Actualmente el paciente se refiere sin secuelas.

REFERENCIAS

1. Dehority W. Use of vancomycin in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2010 [citado el 6 de octubre de 2022];29(5):462–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20431384/>
2. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LRM, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2015 [citado el 6 de octubre de 2022];19(4):694–700. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753888/>
3. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 [citado el 6 de octubre de 2022];42 Suppl 1(Supplement_1):S5–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16323120/>
4. Keyserling HL, Sinkowitz-Cochran RL, Harris JM 2nd, Levine GL, Siegel JD, Stover BH, et al. Vancomycin use in hospitalized pediatric patients. *Pediatrics* [Internet]. 2003 [citado el 6 de octubre de 2022];112(2):e104–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12897315/>
5. Mali NB, Tullu MS, Wandalkar PP, Deshpande SP, Ingale VC, Deshmukh CT, et al. Steady-state pharmacokinetics of vancomycin in Children Admitted to Pediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Referral Center. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2019 [citado el 6 de octubre de 2022];23(11):497–502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31911739/>
6. Dintel H, Saffaf M. Neutropenia, thrombocytopenia, and eosinophilia: An unusual triad in a patient on long-term vancomycin therapy. *Am J Case Rep* [Internet]. 2021 [citado el 6 de octubre de 2022];22:e931647. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101721/>
7. Rattay B, Benndorf RA. Drug-induced idiosyncratic agranulocytosis - infrequent but dangerous. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 [citado el 6 de octubre de 2022];12:727717. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483939/>
8. Rocha JLL, Kondo W, Baptista MIDK, Da Cunha CA, Martins LTF. Uncommon vancomycin-induced side effects. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2002X [citado el 6 de octubre de 2022];6(4):196–200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12204187/>
9. Farber B, Moellering C. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. [citado el 6 de octubre de 2022];23(1):138–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6219616/>
10. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 [citado el 6 de octubre de 2022];146(9):657–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470834/>
11. Kaur A, Khan G, Grover P, Moormeier J. Probable vancomycin induced neutropenia: A case report. *Cureus* [Internet]. 2019 [citado el 6 de octubre de 2022];11(7):e5199. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565605/>
12. di Fonzo H, Villegas Gutsch M, Castroagudin A, Cabrera MV, Mazzei ME, Rueda D. Agranulocytosis induced by vancomycin. Case report and literature review. *Am J Case Rep* [Internet]. 2018 [citado el 6 de octubre de 2022];19:1053–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30174327/>
13. Black E, Lau TTY, Ensom MHH. Vancomycin-Induced Neutropenia: Is it Dose- or Duration-Related? *Ann Pharmacother* [Internet]. 2011 [citado el 6 de octubre de 2022];45(5):629–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21521866/>
14. Benner KW, Worthington MA, Kimberlin DW, Hill K, Buckley K, Tofil NM. Correlation of vancomycin dosing to serum concentrations in pediatric patients: a retrospective database review. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 [citado el 6 de octubre de 2022];14(2):86–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23055895/>
15. Andrés E, Villalba NL, Zulfiqar A-A, Serraj K, Mourot-Cottet R, Gottenberg AJ-E. State of art of idiosyncratic drug-induced neutropenia or agranulocytosis, with a focus on biotherapies. *J Clin Med* [Internet]. 2019 [citado el 6 de octubre de 2022];8(9):1351. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480527/>
16. Segarra M, Tagoff SS. Probable Vancomycin-Induced Neutropenia (2004). *Ann Pharmacother* 2004;38:1855–9. [Internet]. 2019 [citado el 6 de octubre de 2022];8(9):1351. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15466904/>
17. World Health Organization, 2003. Comités de farmacoterapia - Guía práctica: 5. Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos: Anexo 5.3 Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM. WHO. [citado el 6 de octubre de 2022] Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69224/WHO_EDM_PAR_2004.1_spa.pdf?sequence=1
18. Y. Todd, Colbert J. Vancomycin-induced neutropenia during treatment of endocarditis in a pediatric patient. 1994. *The Annals of Pharmacotherapy* • June. Volume 28. [citado el 6 de octubre de 2022], Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7919558/>
19. S-H Hsiao et al. Glycopeptide-Induced Neutropenia: Cross-Reactivity Between Vancomycin and Teicoplanin. 2007. *The Annals of Pharmacotherapy*. May, Volume 41. [citado el 6 de octubre de 2022], Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426073/>
20. Alharbi HH, Al-Qurainees GI, Al-Hebshi A. Fiebre y neutropenia inducidas por vancomicina en un paciente inmunocompetente con neumonía comunitaria complicada. *Cureus* 14(7): [citado el 6 de octubre de 2022], e26630. doi:10.7759/cureus.26630
21. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Guías de práctica clínica de la Infectious Diseases Society of America para el tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en adultos y niños. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (3): e18–55. [citado el 6 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/52/3/e18/306145?login=false>