

CASO CLÍNICO

Pancitopenia retardada secundaria a tratamiento con levofloxacin: a propósito de un caso

Delayed pancytopenia due to treatment with levofloxacin: A case report

Diana González-Vaquero, Juan Enrique Martínez-de la Plata, Alba Martos-Rosa, Pedro José Acosta-Robles, José Antonio Morales-Molina

Unidad de Gestión Clínica Interniveles de Farmacia, Agencia Pública Sanitaria, El Ejido, Almería. España.

Autor para correspondencia

Diana González Vaquero
Agencia Pública Sanitaria Poniente.
Unidad de Gestión Clínica
Interniveles de Farmacia. 04700.
El Ejido, Almería. España.

Correo electrónico:
diana_gv53@hotmail.com

DOI: 10.7399/fh.10861

Introducción

Reemplazar una articulación por una prótesis es una técnica eficaz y segura que mejora la calidad de vida de los pacientes. Dentro de las posibles complicaciones tras inserción de prótesis, se encuentran las infecciones (1-2%), que requieren terapia antimicrobiana^{1,2}. Los microorganismos frecuentemente responsables de estas infecciones son estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus*, estreptococos, bacilos Gram negativos, enterococos y anaerobios³.

Presentamos el caso de una paciente con infección de prótesis de cadera que desarrolló pancitopenia retardada, tras tratamiento con rifampicina y levofloxacin.

Descripción del caso

Paciente mujer, 73 años, sin alergias medicamentosas conocidas y pluriatológica. Presenta psoriasis tratada con metotrexato 15 mg/semanal, hipertensión tratada con bisoprolol 2,5 mg/24 h y olmesartán/hidroclorotiazida 40/25 mg/24 h e hipercolesterolemia controlada con simvastatina 20 mg/24 h.

Consulta con Traumatología por aflojamiento de cadera derecha (reemplazada en 2006), con dolor continuo incesante en reposo. La gammagrafía (Tecnecio 99 metaestable) muestra movilización de prótesis. Mediante artrocentesis de cadera, se aíslan en líquido sinovial *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina (3/3 muestras) y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (2/3 muestras). La paciente está afebril.

Ingresa para cirugía de prótesis de cadera en dos tiempos. Se suspende metotrexato precirugía. Se efectúa extracción del implante y colocación del espaciador y se inicia tratamiento antibiótico dirigido con rifampicina 600 mg/24 h iv, levofloxacin 500 mg/12 h iv y vancomicina 1 g/12 h iv (suspendida tras resultado del antibiograma) (Tabla 1). En muestras de cultivo enviadas crece *S. epidermidis* resistente a meticilina fenotípicamente idéntico al anterior. Posquirófano inmediato sin complicaciones. Paciente estable y afebril.

Al cuarto día poscirugía presenta una hemoglobina en descenso progresivo, requiriendo dos concentrados de hematíes (Hb: 7,8 g/dl) (Tabla 2). Se objetiva un descenso continuado de reactantes fase aguda, cadera con discreto eritema y tumefacción y dolor a palpación profunda que no impresiona de complicaciones en ecografía.

Tras 19 días poscirugía, debutan leucopenia y trombopenia y, tras 25 días, se objetiva pancitopenia en progresión (Tabla 2), por lo que se suspende levofloxacin y rifampicina por sospecha de toxicidad farmacológica y se inicia clindamicina 600 mg/8 h iv y fosfomicina 1 g/8 h iv. Se realiza aspirado de médula ósea por reticulocitos bajos que sugiere aplasia medular y se transfunden dos concentrados de hematíes y uno de plaquetas. Para despistaje de leucemia aguda, se deriva a Hematología, donde otra punción de médula ósea confirma ausencia de población patológica. Reingresa en Traumatología, interpretándose cuadro hematológico yatrogénico. Ante la buena evolución clínica, tras 32 días se suspenden fosfomicina y clindamicina y se reinicia levofloxacin 500 mg/12 h oral y rifampicina 600 mg/24 h oral con buena

PALABRAS CLAVE

Levofloxacin; Pancitopenia; Retardada; Quinolonas; Cirugía.

KEYWORDS

Levofloxacin; Pancytopenia; Delayed; Quinolones; Surgery.



Tabla 1. Tratamiento farmacológico.

Día 1 (cirugía Primer tiempo)	Día 4 (anemización)	Día 25 (pancitopenia en progresión)	Día 57 (normalización del recuento hematológico)	Día 85 (pancitopenia)
- Fentanilo 0,15 mg perfusión epidural - Levobupivacaína 125 mg perfusión epidural - Ácido fólico 10 mg /24 h oral - Hierro (III) 100 mg/48 h IV - Lactulosa 10 g/24 h oral - Paracetamol 1g/8 h IV - Omeprazol 40 mg/24 h IV - Enoxaparina 40 mg/24 h subcutánea - Rifampicina 600 mg/24 h IV - Levofloxacino 500 mg/12 h IV - Vancomicina 1 g/24 h IV	<i>Se suspende:</i> Vancomicina y perfusión epidural <i>Resto de tratamiento igual</i>	<i>Se suspende:</i> Levofloxacino y rifampicina <i>Se añade:</i> - Fosfomicina 1 g/8 h IV - Clindamicina 600 mg/8 h IV - Bisoprolol 2,5 mg/24 h oral <i>Resto de tratamiento igual</i>	<i>Se suspende:</i> Fosfomicina y clindamicina <i>Se añade:</i> - Levofloxacino 500 mg/12 h oral - Rifampicina 600 mg/24 h oral <i>Resto de tratamiento igual</i>	<i>Se suspende:</i> Rifampicina y levofloxacino <i>Resto de tratamiento igual</i>

Tabla 2. Recuento celular.

Día	Hemoglobina (g/dl [Rango normal: 12-16 g/dl])	Plaquetas x103/mcl [Rango normal: 130-450 x103/mcl]	Leucocitos x103/mcl [4,5-11,5 x103/mcl]
Día 1 (cirugía primer tiempo)	10,5	250	6,1
Día 4 (anemización)	7,8	214	6,25
Día 19 (pancitopenia)	8,5	97	2,86
Día 25 (pancitopenia en progresión)	6,1	26	1,63
Día 57 (normalización del recuento hematológico)	10,8	162	4,99
Día 85 (pancitopenia)	7,5	92	2,23

tolerancia, procediendo al alta domiciliaria con tratamiento habitual y terapia antibiótica.

Se programa segundo ingreso para retirar espaciador y colocar prótesis definitiva. En preoperatorio PCR normal y test de α -defensina negativo. Ante anemia posquirúrgica por sangrado, se transfunden dos concentrados de hemáties y se inicia rifampicina 600 mg/24 h y levofloxacino 500 mg/12 h iv. Tras 28 días (85 días desde el inicio del episodio), se objetiva una nueva pancitopenia secundaria a aplasia medular, con frotis sin grandes hallazgos y reticulocitosis 0%. Se transfunden dos concentrados de hemáties sin precisar transfusión de plaquetas. La pancitopenia revierte tras cese de antibióticos. El paciente se encuentra afebril en todo momento y con buena evolución, por lo que se procede al alta.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Lexicom, Pubmed y Cochrane ante la sospecha de pancitopenia secundaria a rifampicina y levofloxacino. No se asoció pancitopenia con ninguno de los otros fármacos prescritos junto a levofloxacino y rifampicina.

Discusión

La pancitopenia periférica es una disminución del número de glóbulos rojos, plaquetas y glóbulos blancos por disfunción de la médula ósea (aplasia medular o leucemia entre otros) o por aumento de la destrucción periférica de las diferentes líneas celulares.

La pancitopenia por levofloxacino se encuentra descrita en la ficha técnica como un efecto adverso de frecuencia desconocida⁵. En la revisión bibliográfica, se encontró un caso descrito de pancitopenia secundaria a levofloxacino en paciente con enfermedad pélvica inflamatoria tras 9 días de tratamiento⁶ y dos casos similares con ciprofloxacino, en 2 pacientes con fiebres tifoideas que desarrollaron pancitopenia periférica secundaria tras 7 días de tratamiento con ciprofloxacino⁷.

Nuestra paciente presentó pancitopenia tras el inicio de tratamiento con levofloxacino y rifampicina en dos ocasiones (a los 19 y 28 días), revirtiendo tras suspensión del tratamiento en ambos casos, lo que hizo sospechar de efecto adverso secundario al tratamiento con levofloxacino.

A diferencia de los casos reportados, en que la pancitopenia se estableció a los 7-9 días de tratamiento con la quinolona, el caso que describimos desarrolló pancitopenia tras 19 y 28 días de tratamiento en ambas ocasiones, por lo que presentó pancitopenia retardada con respecto a lo descrito en la bibliografía.

Analizando el caso, mediante la escala de Naranjo y cols., para evaluar la posible relación causal de la pancitopenia retardada secundaria al uso de levofloxacino, resultó una puntuación de 5, calificada como "probable"⁸.

A pesar de estar en tratamiento con enoxaparina, medicamento para el cual también está descrita pancitopenia temprana (6 días)⁹, cabe destacar que nuestra paciente desarrolló la pancitopenia retardada tras el inicio de tratamiento con levofloxacino y recuperó el recuento de células tras su suspensión, lo que nos llevó a sospechar que la toxicidad hematológica retardada era secundaria al tratamiento antibiótico con levofloxacino.

Las infecciones de prótesis de cadera son un problema a diario en la práctica clínica. Una estrategia habitual en el manejo de infección de prótesis complicadas es el uso de levofloxacino. Las quinolonas, como grupo farmacológico, tienen filiada una posible toxicidad hematológica a los 7-9 días, pero en nuestro caso la pancitopenia se presentó a los 19 y 28 días, siendo retardada con respecto a lo descrito en la bibliografía existente hasta el momento. Dada la novedad del efecto adverso que presentamos, habría que realizar un seguimiento más cercano a los pacientes en tratamiento prolongado con levofloxacino, ya que aunque la pancitopenia no está reportada como efecto adverso frecuente, puede tener consecuencias fatales para los pacientes.

Financiación

No se han recibido fondos ni donaciones para realizar este trabajo.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

El trabajo no ha sido presentado previamente en ningún congreso ni reunión científica.

Bibliografía

1. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM *et al.* Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):e1-e25. DOI: 10.1093/cid/cis803
2. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis.* 2001;33 Suppl 2:S94-106. DOI: 10.1086/321863
3. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351(16):1645-54. DOI: 10.1056/NEJMra040181
4. Mensa J, Gatell J, García-Sánchez JF. Guía de terapéutica antimicrobiana 2016. 24ª ed. Barcelona: Editorial Antares; 2015.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIIMA). Técnica del medicamento: Tavanic 500 mg. España. [Consultado 10/09/2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62065/62065_ft.pdf
6. Deng JY, Tovar JM. Pancytopenia with levofloxacin therapy for pelvic inflammatory disease in an otherwise healthy young patient. *Ann Pharmacother.* 2006;40(9):1692-3. DOI: 10.1345/aph.1G734
7. Dutta TK, Badhe BA. Ciprofloxacin-induced bone marrow depression. *Postgrad Med J.* 1999; 75(887):571-3.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
9. Sari I, Davutoglu V. Enoxaparin-induced reversible pancytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13(4):453-4. DOI: 10.1177/1076029607304099