

Trombocitopenia en un paciente en diálisis peritoneal

B. Pascual Ortín, M. A. Solís Salguero, V. Ramos Bodí, I. Juan García, I. Torregrosa Maicas, R. García Ramón y A. Miguel Carrasco

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Nefrología 2008; 28 (4) 453-455

RESUMEN

Las reacciones adversas a fármacos ocurren hasta en un 6% de los pacientes hospitalizados y son una causa importante de morbi-mortalidad. Los antibióticos, clásicamente los beta-lactámicos y las sulfamidas son los más frecuentemente asociados a reacciones adversas y de hipersensibilidad. La vancomicina es un antibiótico glucopéptido cuyo uso está dirigido a infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) y *St. coagulasa* negativo. En las Unidades de Nefrología, la vancomicina es, en muchos protocolos, el antibiótico de primera elección para el tratamiento de infecciones estafilocócicas en relación con catéteres centrales de hemodiálisis y el tratamiento de las peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal. La toxicidad secundaria a vancomicina incluye «síndrome del hombre rojo», ototoxicidad y toxicidad hematológica. Dentro de esta última, la más frecuente es la neutropenia leve; menos frecuentes son la leucocitosis, eosinofilia, agranulocitosis y la trombopenia. Presentamos un paciente con ERC 5 en programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), que presentó una trombopenia secundaria a la administración intraperitoneal de vancomicina. La ausencia de mejoría en la cifra de plaquetas con tratamientos clásicos obligó a la utilización del anticuerpo monoclonal anti-CD20, el rituximab, con recuperación rápida tras cuatro dosis de la cifra de plaquetas.

Palabras clave: Trombocitopenia. Diálisis peritoneal. Vancomicina. Rituximab.

SUMMARY

Adverse reactions to drugs occur in up to 6% of hospitalized patients and are an important cause of increment in morbimortality. The widely-prescribed antibiotics beta-lactams and sulfamides are the most frequently associated to adverse reactions and hypersensitivity. Vancomycin is a glycopeptidic antibiotic used to treat infections caused by *Staph. coagulasa* positive (*S. aureus*) and *Staph. coagulasa* negative. Nowadays its extensive use is a consequence of bacterial resistance to classical antibiotics such as beta-lactams. In Nephrology Units, vancomycin is the antibiotic of first choice to treat staphylococcal infections related to

central venous catheters for hemodialysis, as well as for the treatment of peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. Toxicity due to vancomycin includes the «red man syndrome», ototoxicity and hematological toxicity. The most common sign of haematological toxicity is mild neutropenia; less frequent are leucocytosis, eosinophilia, agranulocytosis and thrombocytopenia.

Key words: Rhabdomyolysis. Thrombocytopenia. Peritoneal dialysis. Vancomycin. Rituximab.

Las reacciones adversas a fármacos ocurren hasta en un 6% de los pacientes hospitalizados y son una causa importante de incremento de la morbi-mortalidad. Los antibióticos beta-lactámicos y las sulfamidas son los más frecuentemente asociados a reacciones adversas y de hipersensibilidad.

La vancomicina es un antibiótico tipo glucopéptido cuyo uso está fundamentalmente dirigido a infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) y *St. coagulasa* negativo. Actualmente su uso está muy extendido, como consecuencia de la resistencia bacteriana a antibióticos clásicos (beta-lactámicos); en las Unidades de Nefrología, la vancomicina es, en muchos protocolos, el antibiótico de primera elección para el tratamiento de infecciones estafilocócicas en catéteres centrales de hemodiálisis y peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal. La toxicidad secundaria a vancomicina incluye «síndrome del hombre rojo», ototoxicidad y toxicidad hematológica. Dentro de la toxicidad hematológica, la más frecuente es la neutropenia leve; menos frecuentes son la leucocitosis, eosinofilia, agranulocitosis y la trombopenia.

CASO CLÍNICO

Varón de 47 años de edad, sin alergias a medicamentos conocidas; enfermedad renal crónica (ERC) 5, secundaria a nefropatía diabética, en programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) desde 6/2/2006.

El 16/01/06, implantación de catéter peritoneal tipo Tenckhoff recto. En el periodo post-implantación, signos compatibles con infección del orificio de salida (IOS), por lo que, siguiendo el protocolo de nuestra Unidad, se administran 400 mg im de Teicoplanina más tres dosis sucesivas de 200 mg. El 6 de febrero inicia diálisis peritoneal con una pauta de tres recambios (dos Peritoneal 1,36% y un Extraneal). El día siguiente efluente turbio en el recambio nocturno por lo que acude a la Unidad y se administran 2 g ip de Vancomicina;

Correspondencia: Belén Pascual Ortín
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Avda. Vicente Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia
bolonchi@hotmail.com

esa misma tarde presenta tos seca y febrícula. Dos días más tarde, como consecuencia de la persistencia de la tos, el paciente presenta fuga de líquido peritoneal pericatóter por lo que se cierra la peritoneal temporalmente.

Acude a urgencias el 11/02/2006 por persistencia de la tos y de la fuga de líquido pericatóter junto con fiebre de hasta 39 °C.

A la exploración física: TA 150/70, eupneico, SatO₂ 91-92% (FI02 21%), taquicárdico, consciente, orientado y colaborador. Palpación abdominal anodina, no evidenciando puntos dolorosos ni hepatoesplenomegalia, y con salida de escasa cantidad de líquido peritoneal transparente tras maniobras de Valsalva; orificio de salida del catéter peritoneal sin signos inflamatorios. Auscultación cardiopulmonar normal. Nuca libre y signos meníngeos negativos. Destaca una púrpura petequiral no palpable en ambos miembros inferiores hasta rodillas, porción superior de tórax y cara, no pruriginosa. Se extraen muestras microbiológicas de líquido peritoneal, orina y hemocultivos. RX tórax y ecografía abdominal sin hallazgos patológicos. En analítica destaca: plaquetopenia 23.000/mcl (confirmada en tres ocasiones), 6.900 leucocitos/mcl con 12,6% de eosinófilos, Hb 11 g/dl, Hto 31,5%, LDH 683 mU/ml, enzimas hepáticas, haptoglobina y bilirrubina total normales, IQ 80% y dímero D discretamente elevado. Se inicia tratamiento antitérmico y antibiótico empírico con amoxicilina-clavulánico y levofloxacino.

Ante la persistencia del cuadro pese al tratamiento antibiótico y la negatividad de las pruebas de imagen y microbiológicas, se plantea el diagnóstico de trombopenia secundaria a vancomicina vs teicoplanina. Se inicia tratamiento con metil-prednisona a dosis de 1 mg/kg, desapareciendo la fiebre y quedando el paciente asintomático; dos días después de iniciar el tratamiento con corticoides la cifra de plaquetas es de 9.000. Pese a que el paciente mantiene una buena función renal residual, se produce un empeoramiento de la misma; se canaliza vía central para hemodiálisis y se inicia transfusión de plaquetas, tras lo cual el paciente sufre un cuadro de escalofríos con aumento de temperatura y disnea. Ante la sospecha de reacción transfusional se remiten muestras para realización de test de Coombs, directo e indirecto, negativos. Se solicitan AC anti plaquetas tipo IgG e IgM: positivos. La cifra

de plaquetas al día siguiente es de 4.000. Se mantiene la dosis de corticoides (1 mg/kg/día) y asociamos inmunoglobulina intravenosa inespecífica a dosis de 1 g/kg al día durante 2 días. Se produce una mejoría clínica evidente pero no analítica, con cifra de plaquetas que se mantienen por debajo de 30.000. En aspirado de médula ósea: elementos megacariocíticos en diferentes estadios madurativos.

Treinta días después del inicio del cuadro y ante la persistencia de la trombopenia se inicia tratamiento con Rituximab a dosis de 375 mg/m² ev; se administra una dosis semanal durante cuatro semanas.

Al alta, la cifra de plaquetas es de 17.000 y el paciente ha reiniciado satisfactoriamente la DPCA. Se administran tres dosis más de Rituximab, con mejoría progresiva en la cifra de plaquetas hasta la normalidad.

En la figura 1: evolución analítica con el tratamiento.

DISCUSIÓN

La trombopenia es una complicación muy poco frecuente tras la administración de vancomicina, siendo ocho los casos descritos en la literatura, sólo uno de ellos tras administración intraperitoneal en un paciente en DPCA.

Existen fundamentalmente dos mecanismos descritos: por hipersensibilidad o mediada por un mecanismo inmunológico. En ambos casos la trombopenia se resuelve en pocos días tras la retirada del fármaco. Sin embargo, cuando media un fenómeno de tipo inmunológico, puede ser necesaria la administración de corticoides e incluso de inmunoglobulinas intravenosas. Se ha descrito la presencia de anticuerpos tipo IgG dependientes de vancomicina, dirigidos contra la GP IIb/IIIa de la superficie plaquetaria; la trombopenia es refractaria a la transfusión de plaquetas e incluso empeora si ésta se produce, siendo necesaria la administración de corticoides e inmunoglobulinas ev. Un tercer mecanismo implicado en la trombopenia por vancomicina es un efecto tóxico directo del fármaco sobre la médula ósea, particularmente en pacientes sépticos que han recibido el antibiótico de forma prolongada.

La relación temporal entre la administración de vancomicina y la trombopenia, así como el empeoramiento de la misma

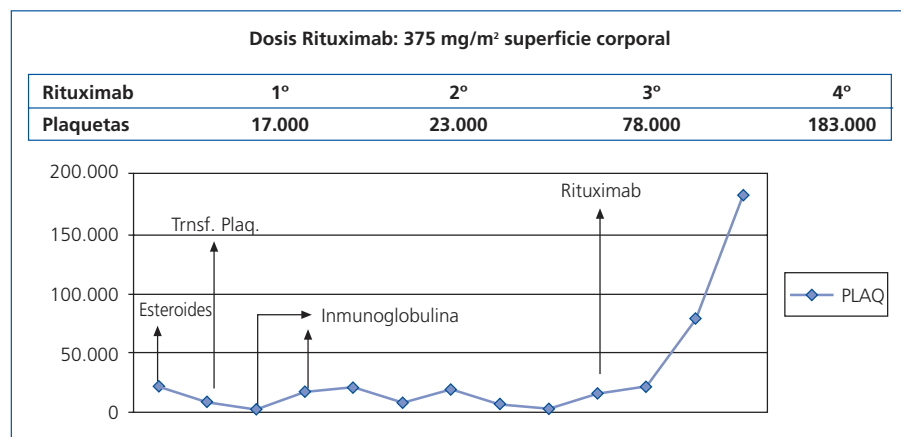


Figura 1. Tratamiento y evolución.

tras la transfusión de plaquetas y la presencia de anticuerpos antiplaquetarios tipo IgG nos hace pensar que en este paciente la vancomicina es la responsable del cuadro. En el diagnóstico diferencial incluimos: a) trombopenia de origen infeccioso: dada la presencia de fiebre, tos y disnea. Sin embargo, el recuento y fórmula leucocitarios fueron normales salvo por la eosinofilia. No se evidenció, ni en los estudios microbiológicos ni en las pruebas de imagen, foco infeccioso alguno. La visión directa y el cultivo de líquido peritoneal fueron reiteradamente negativos. El paciente no respondió al tratamiento antibiótico de amplio espectro, mejorando claramente una vez se iniciaron los corticoides por vía intravenosa; b) púrpura trombótica trombocitopénica: no existió en ningún momento deterioro neurológico, ni datos analíticos de anemia hemolítica. En el frotis de sangre periférica no se observaron esquistocitos ni hematíes rotos; c) trombopenia farmacológica: entre los fármacos que el paciente había recibido en los últimos días se encontraban la vancomicina y la teicoplanina ip. La teicoplanina, antibiótico del mismo grupo que la vancomicina y utilizado días antes pudiera haber sido también la responsable del cuadro, dada la reactividad cruzada existente entre ambos. Sin embargo, llegar a este diagnóstico de forma definitiva es muy complejo y la aparición de la clínica es más cercana en el tiempo a la vancomicina que a la teicoplanina. Sería recomendable no utilizar en el futuro ninguno de los dos antibióticos en este paciente. No existió toma de opiáceos, sí de analgésicos y antiinflamatorios (paracetamol y AAS). La medicación habitual del paciente: antihipertensivos del tipo alfa-bloqueantes, IECA y ARAII, alopurinol, atorvastatina, bicarbonato sódico y pentoxifilina, ninguno de los cuales está relacionado con la aparición de trombopenia. A favor de un origen medicamentoso del cuadro se encuentra la mejoría inmediata de estos síntomas tras la instauración de tratamiento con corticoides. La eosinofilia es un dato más a favor. En ocasiones se produce activación y consumo de complemento, cosa que no ha ocurrido en nuestro caso. En el caso concreto de la vancomicina, es frecuente la aparición de anticuerpos antiplaquetarios de tipo IgG.

El tratamiento con corticoides mejora la trombopenia cuando en ésta media un mecanismo inmunológico; aunque en ocasiones es necesaria la utilización de fármacos de segunda línea como inmunoglobulina intravenosa y antiCD20 (Rituximab). Éste último no está incluido en los protocolos de tratamiento de la trombopenia farmacológica, pero sí como fármaco de segunda o tercera línea para el tratamiento de la púrpura

trombocitopénica idiopática refractaria al tratamiento con corticoides y la trombopenia secundaria a leucemias o linfomas. El mecanismo de acción del Rituximab en este caso no está del todo aclarado; se piensa que su acción antiCD20 bloquea en parte el mecanismo inmunológico humoral mediado por linfocitos B que tiene que ver en la producción de anticuerpos anti plaquetarios. La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal en cuatro bolus (una dosis semanal durante cuatro semanas). Este caso sería de algún modo «pionero» en la utilización de Rituximab para el tratamiento de la trombopenia de origen farmacológico.

Como conclusión, decir que la trombopenia es una complicación a tener en cuenta en pacientes sometidos a tratamiento con vancomicina. En el caso concreto de pacientes en diálisis peritoneal, la vancomicina es, en muchos protocolos de nuestro medio, el antibiótico de primera elección para el tratamiento de peritonitis. Ante la presencia de trombopenia, fiebre y exantema cutáneo, que no mejora con tratamiento antibiótico y en el que las pruebas microbiológicas y de imagen descartan la presencia de foco infeccioso, debemos pensar en un origen farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bay A, Oner AF, Dogen M, Cakren H. A child with vancomycin-induced thrombocytopenia. *The Journal of Emergency Medicine* 2006; 30: 99-101.
2. Peel RK, Sykes A, Ashmore S, Turney JH, Woodrow G. A case of immune thrombocytopenic purpura from intraperitoneal vancomycin use. *Peritoneal Dialysis International* 2003; 23.
3. Christie DJ, Van Buren N, Lennon SS, Putnam JL. Vancomycin-Dependent antibodies associated with thrombocytopenia and refractoriness to platelet transfusion in patient with leukaemia. *Blood* 1990; 75: 518-23.
4. Marraffa J, Guharoy R, Duggan D, Rose F, Nazzeer S. Vancomycin-induced thrombocytopenia: a case proven with rechallenge. *Pharmacotherapy* 2003; 3 (9): 1195-8.
5. Govindarajan R, Baxter D, Wilson C, Zent C. Vancomycin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1999; 62 (2): 122-3.
6. Kuruppu JC, Le TP, Tuazon CU. Vancomycin-associated thrombocytopenia: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1999; 60 (3): 249-50.
7. Mizon P, Kiefel V, Mannessier L, Mueller-Eckhardt C, Goudemand J. Thrombocytopenia induced by vancomycin-dependent platelet antibody. *Vox Sang* 1997; 73 (1): 49-51.
8. Walker RW, Heaton A. Thrombocytopenia due to vancomycin. *Lancet* 1985; 1 (8434): 932.
9. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med*. 2002; 346: 995-1008.
10. Rituximab: Drug information. UpToDate 2006.