

# Mielosupresión inducida por linezolid: un caso pediátrico

## *Myelosuppression induced by linezolid: a pediatric case*

Lic. María del M. Ballesteros García,<sup>a</sup> Lic. María E. Orós Milián,<sup>a</sup> Lic. Elena Díaz Velázquez,<sup>a</sup>  
Lic. María T. Alarcón Alacio<sup>a</sup> y Lic. Pilar Galán del Río<sup>a</sup>

### RESUMEN

El linezolid es un antibiótico de la familia de las oxazolidinonas, que actúa inhibiendo la síntesis proteica. Se emplea en infecciones graves por cocos Gram-positivos multirresistentes. Sus principales efectos secundarios son los gastrointestinales y, con menor frecuencia, la neuropatía periférica, la acidosis láctica y la mielosupresión.

Se presenta el caso clínico de un niño de 12 años con diagnóstico de osteoartritis séptica de cadera derecha con osteomielitis femoral en tratamiento con linezolid, que presentó un cuadro de intolerancia digestiva, asociado a astenia y pérdida de peso. Presentaba, además, anemia normocítica, junto con leucopenia y trombopenia leves, con datos sugestivos de alteración de la hematopoyesis en el frotis sanguíneo, sugerente de toxicidad por fármacos. El cuadro se resolvió con la interrupción de la administración del fármaco.

La mielosupresión reversible asociada a linezolid se relaciona con tratamientos prolongados (> 28 días), por lo que son necesarios los controles hematológicos periódicos durante ellos.

**Palabras clave:** linezolid, supresión medular, pancitopenia, toxicidad, anemia.

### ABSTRACT

Linezolid is an antibiotic of oxazolidinones family that inhibits proteical synthesis. It is used in several Gram-positive multiresistant infections. Its more frequent side effects are gastrointestinal, followed by peripheral neuropathy and myelosuppression.

We report the case of a 12-year-old boy diagnosed with septic osteoarthritis of the hip and femoral osteomyelitis, following treatment with linezolid, who complained about digestive intolerance and weight loss. He showed severe normocytic anemia and mild leukopenia and thrombocytopenia with data of hematopoiesis disorder in the blood smear that suggested drug toxicity. These findings reverted when the treatment was discontinued.

Reversible myelosuppression associated with linezolid is related to long treatments (more than 28 days). So it is necessary to check the blood count during long treatments.

**Key words:** linezolid, myeloid derived suppressor, pancytopenia, toxicity, anemia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e420>

**Cómo citar:** Ballesteros García MM, Orós Milián ME, Díaz Velázquez E, et al. Mielosupresión inducida por linezolid: un caso pediátrico. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):e420-e423.

### INTRODUCCIÓN

El linezolid es un antibiótico de la familia de las oxazolidinonas, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis proteica bacteriana. Constituye una alternativa terapéutica en el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos Gram-positivos, que incluyen *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (SAMR), neumococos resistentes y micobacterias atípicas.

Entre sus efectos adversos más frecuentes, se encuentran los gastrointestinales, cefalea, candidiasis y, menos frecuentemente, la mielosupresión y la neuropatía periférica.

Los pediatras están poco familiarizados con los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas de los fármacos que no usan con frecuencia. Con este reporte, se quiere destacar la importancia de conocer los efectos secundarios poco frecuentes de los fármacos que se emplean.

Se presenta el caso de un paciente en tratamiento prolongado con linezolid que desarrolló anemia grave asociada a trombopenia y leucopenia leves por mielosupresión.

### Caso clínico

Paciente de 12 años con diagnóstico de osteoartritis de cadera derecha asociada a osteomielitis de metáfisis femoral, tratado, inicialmente, con artrotomía de cadera y antibioterapia con cloxacilina y ceftazidima (por herida en el pie sugestiva de infección por *Pseudomonas* spp.). Por mala evolución clínica, requirió revisión quirúrgica al 7.º día

a. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España.

### Correspondencia:

Lic. María del M. Ballesteros García:  
mballesterosgarcia@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-11-2016

Aceptado: 26-6-2017

de haber ingresado para la limpieza de la articulación y, dada la ausencia de etiología bacteriana conocida, se sustituyó cloxacilina por vancomicina ante la posibilidad de infección por SAMR, a pesar de los cultivos de líquido articular y hemocultivos seriados estériles. El paciente tuvo mala evolución durante su ingreso (impotencia funcional prolongada, parámetros de infección persistentemente elevados, pruebas de imagen seriadas de proceso inflamatorio activo), por lo que requirió tratamiento intravenoso prolongado. Presentó, durante su evolución, episodios de cólico nefrítico en relación con litiasis renal bilateral que requirieron la colocación de un catéter doble J como tratamiento para paliar la hidronefrosis renal secundaria hasta que se pudiera realizar la litotricia tras la resolución del proceso osteoarticular. Se encontró hipercalcemia como factor litógeno. Tanto la inmovilización prolongada como el uso de heparina profiláctica usada en este paciente produjeron un aumento de la calciuria, lo que pudo facilitar la formación de litiasis.

El paciente se mantuvo con medicación intravenosa hasta que los reactantes de fase aguda descendieron y se consiguió una adecuada tolerancia oral. Dado que no se pudo aislar ningún germen causal y ante la agresividad del cuadro, se dio de alta con tratamiento oral con linezolid y ciprofloxacino (para cubrir SAMR y *Pseudomonas* spp.) con control clínico y hematológico una semana después. Al momento del alta hospitalaria, tras 6 días de tratamiento oral, presentaba hemograma normal (*Tabla*).

Fue seguido en consultas de Traumatología, Urología y Pediatría, y se realizaron analíticas seriadas normales (*Tabla*). En su último control, 8 días antes de su visita a Urgencias, tras 29 días con linezolid, presentaba buen estado general, analítica sin datos de alarma y se solicitó una resonancia magnética de control y un nuevo

control analítico dentro de 2 semanas.

A su llegada a Urgencias, con 39 días de tratamiento antibiótico, el paciente refería astenia, anorexia, vómitos y pérdida de 3 kg desde el alta hospitalaria, asociados a hematuria macroscópica. La analítica en Urgencias (*Tabla*) mostró anemia y leucopenia leve con plaquetas normales. El examen de orina presentaba microhematuria aislada, y el resto era normal (coagulación, transaminasas y gasometría). Debido al cuadro de intolerancia digestiva, se decidió el ingreso con tratamiento intravenoso con linezolid y ciprofloxacino. En el Servicio de Urgencias, no se consideró la posibilidad de toxicidad por fármacos, sino que se pensó en la posibilidad de vómitos autoinducidos y en anemia secundaria a hematuria persistente. Durante los dos días siguientes, el paciente siguió refiriendo astenia, anorexia y vómitos esporádicos (1-2/día) y se realizó una ecografía abdominal (normal). Se descartó, por parte del Servicio de Urología, la posibilidad de anemia secundaria a microhematuria persistente por el catéter doble J.

En el control analítico al 3<sup>er</sup> día de haber ingresado, se observó anemia normocítica hiporregenerativa: Hb 8,6 g/dl, Hto. 23,7% con reticulocitos bajos (0,5%), ferritina normal (165 ng/ml), con hierro e índice de saturación de transferrina elevados (155 mcg/ml y 63,9%, respectivamente) y descenso de leucocitos (3600/mcl) y plaquetas (126000/mcl). En frotis sanguíneo, se observó hipersegmentación de neutrófilos, plaquetas pequeñas y pancitopenia leve hiporregenerativa, datos morfológicos que sugerían toxicidad farmacológica. Ante la sospecha de mielosupresión inducida por linezolid y dada la favorable evolución clínica del proceso osteoarticular (resonancia magnética que mostró resolución del cuadro osteoarticular), se suspendió la antibioterapia. Veinticuatro horas

TABLA. Evolución de parámetros analíticos

Evolución	Alta hospitalaria	Consulta	Consulta	Urgencias Reingreso	Suspensión 3 <sup>er</sup> día de ingreso	9 <sup>o</sup> día sin tto.	21 días sin tto.
Días de tto. con linezolid	6 <sup>o</sup>	13 <sup>o</sup>	29 <sup>o</sup>	39 <sup>o</sup>	43 <sup>o</sup>	--	--
Hb (g/dl)/	11,9	12,9	11,2	9,2	8,6	9,1	12,8
Hto. %	35,4	38,4	32,3	26,5	23,7	27,4	39
Leucocitos (ucl)	6700	7900	6400	4300	3600	4300	9300
Plaquetas (ucl)	296000	305000	163000	162000	126000	218000	437000
VSG	49	35	32	--	21	20	18

Tto.: tratamiento; Hb: hemoglobina; Hto.: hematocrito; VSG: velocidad de sedimentación globular.

después, el paciente presentaba mejoría clínica del estado general con desaparición de los vómitos. En el control ambulatorio 9 días después (*Tabla*), la cifra de plaquetas se había normalizado y los leucocitos y la hemoglobina estaban en ascenso. El hemograma se normalizó totalmente a las 3 semanas de la suspensión de la medicación, y el paciente se encontraba asintomático.

## DISCUSIÓN

El linezolid es un antibiótico de la familia de las oxazolidinonas, activo frente a bacterias Gram-positivas, que incluyen SAMR, *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Enterococcus* resistentes a glicopéptidos, *Streptococcus pneumoniae*, *Nocardia* spp. y especies de *Mycobacterium* (*M. tuberculosis* y complejo *Mycobacterium avium*).<sup>1</sup> Debido a su mecanismo de acción distinto a otros antibacterianos (inhibe la síntesis proteica bacteriana por unión al ribosoma y bloqueo de la transducción), la resistencia cruzada es excepcional. Su alta penetración en el sistema nervioso y osteomuscular apoya su uso en infecciones en estas localizaciones, y su alta biodisponibilidad, tras la administración oral, evita la necesidad de acceso intravenoso e ingreso prolongado.

El linezolid fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*; FDA, por sus siglas en inglés) para su uso en niños en 2002 y sus indicaciones quedan reservadas para infecciones graves en el ámbito hospitalario, como neumonía grave causada por SAMR y neumococo resistente, infecciones por enterococo resistentes a vancomicina e infecciones complicadas de la piel y los tejidos, y se considera, actualmente, como un fármaco de segunda línea.<sup>2,3</sup>

En nuestro paciente, a pesar de ser todos los cultivos estériles, se inició tratamiento con linezolid ante la sospecha de SAMR (cuadro osteoarticular agresivo, mejoría tras el inicio de vancomicina).

En los ensayos pediátricos, la tasa de efectos adversos relacionada con el uso de linezolid<sup>4,5,6,7</sup> varía entre 18% y 25%. Los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales, la cefalea, el *rash* cutáneo y los trastornos hematológicos; son excepcionales la neuropatía periférica u óptica. La frecuencia de alteraciones hematológicas en niños parece ser menor que en adultos y oscila entre un 0% y un 15,7%.<sup>(4)</sup>

La mielosupresión asociada a linezolid<sup>7-10</sup> se observa en tratamientos prolongados (mayores

de 28 días). Nuestro paciente llevaba 32 días de tratamiento cuando empezó con intolerancia digestiva y 39 días cuando consultó en Urgencias. Esta mielosupresión se caracteriza por datos de eritropoyesis ineficaz con índice de saturación de la transferrina, hierro y ferritina elevados. En nuestro caso, fueron estos datos de eritropoyesis ineficaz (aumento de las cifras de hierro y del índice de saturación de la transferrina) los que hicieron sospechar la posibilidad de un efecto tóxico medular (dato, además, sugerido por la presencia de plaquetas pequeñas e hipersegmentación de neutrófilos). El paciente presentaba otros síntomas (vómitos, anorexia y dolor abdominal) que apoyaban aún más la posibilidad de un efecto secundario.

Según distintos trabajos publicados, existe una incidencia de este efecto secundario de, aproximadamente, 6,4% de pacientes en edad pediátrica. Aunque no se ha podido encontrar ningún estudio referente a la población infantil española, desde la página web de la Agencia Europea del Medicamento, se puede consultar el número de casos actualizados hasta la actualidad por grupo de edades y se confirma la menor incidencia de mielosupresión en niños respecto a los adultos, así como un mayor número de casos reportados en el grupo de edad comprendida entre los 3 y los 11 años.<sup>11</sup> Según algunos estudios, la administración de vitamina B6 podría ayudar a prevenir la mielosupresión asociada a linezolid,<sup>12,13</sup> aunque este beneficio no está claramente probado.

En este paciente, se realizó un diagnóstico tardío de esta complicación debido, en parte, a su desconocimiento y a la complejidad del cuadro clínico. Al tratarse de un paciente con varias patologías asociadas, que había presentado durante su ingreso prolongado vómitos en el contexto de cólicos nefríticos repetidos y ánimo depresivo, se pensó, inicialmente, en otros posibles diagnósticos. Se atribuyeron los vómitos a un cuadro funcional autoinducido y la anemia a los episodios autolimitados de hematuria en relación con el catéter doble J. Por este motivo, se mantuvo el mismo tratamiento al ingresar durante 3 días más hasta que, tras el control hematológico, se sospechó esta complicación y se suspendió el tratamiento.

Con este caso, se desea mostrar la importancia del conocimiento de los posibles efectos secundarios de los fármacos para, así, favorecer un rápido diagnóstico y un adecuado control de ellos. ■

## REFERENCIAS

1. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* 2009;59(Suppl 1):S59-74.
2. Garazzino S, Tovo PA. Clinical experience with linezolid in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 4):iv23-41.
3. Dotis J, Iosifidis E, Ioannidou M, et al. Use of linezolid in pediatrics: a review. *Int J Infect Dis* 2010;14(8):e638-48.
4. Chiappini E, Conti C, Galli L, et al. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. *Clin Ther* 2010;32(1):66-88.
5. Saiman L, Godfarb J, Kablan SA, et al. Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(Suppl 9):S193-200.
6. Azanza JR, García-Quetglas E, Sádaba B. Efectos adversos e interacciones de los nuevos antibióticos activos frente a cocos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(Supl 2):69-76.
7. Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, et al. Clinical Population Pharmacokinetics and Toxicodynamics of Linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(4):2334-43.
8. Taketani T, Kanai R, Fukuda S, et al. Pure red cell precursor toxicity by linezolid in a pediatric case. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):684-6.
9. Senneville E, Legout L, Valette M, et al. Risk factors for anaemia in patients on prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis: a case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(4):798-802.
10. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side Effect, Thrombocytopenia, in Japanese Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(5):1867-73.
11. Agencia Europea del medicamento. Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas. [Consulta: 28 de junio de 2017]. Disponible en: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>.
12. Spellberg B, Yoo T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(4):832-5.
13. Youssef S, Hachem R, Chemaly RF, et al. The role of vitamin B6 in the prevention of haematological toxic effects of linezolid in patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(2):421-4.