

Agranulocitosis inducida por medicamentos

DRES. PATRICIA BANCHERO¹, GUSTAVO GIACHETTO²

Resumen

La agranulocitosis por medicamentos es una reacción adversa grave y poco frecuente, que puede ser producida por una variedad de fármacos.

El diagnóstico de esta reacción requiere un alto grado de sospecha y el cumplimiento de criterios diagnósticos bien establecidos. En este artículo breve se analiza la definición de agranulocitosis, los criterios diagnósticos de agranulocitosis por medicamentos, los mecanismos y tipos de fármacos implicados y el manejo terapéutico de los casos.

Se destaca la importancia de conocer la epidemiología local en la promoción del uso racional de los medicamentos.

Palabras clave: AGRANULOCITOSIS
-inducido químicamente

Resumo

A agranulocitosis por medicamentos é uma reação adversa grave e pouco freqüente, que pode ser produzida por uma variedade de fármacos. O diagnóstico desta reação requer um alto grau de suspeita e o cumprimento de critérios diagnósticos bem estabelecidos. Nesta oportunidade se analisa a definição de agranulocitosis, os critérios diagnósticos de agranulocitosis por medicamentos, os mecanismos e tipos de fármacos implicados e o procedimento terapéutico dos casos.

Palabras chave: AGRANULOCITOSE
-induzido químicamente

Importancia

La agranulocitosis es un trastorno hematológico grave, de riesgo vital, con una mortalidad de 3 a 8%. Se caracteriza por una reducción severa y selectiva de los neutrófilos circulantes y frecuentemente ocurre como reacción adversa a medicamentos. Se excluyen de la definición de agranulocitosis inducida por medicamentos las secundarias a tratamiento con quimioterapia.

Se desconoce la incidencia de la agranulocitosis de causa medicamentosa. Más aún, es difícil cuantificar el riesgo individual de cada medicamento. Diferentes autores han estimado su incidencia en 7,3 a 9,3 casos/millón de habitantes/año. Sin embargo, se destaca la falta de uniformidad en los criterios diagnósticos utilizados (definición de caso) y la amplia variabilidad geográfica en la incidencia de esta reacción documentada en el estudio Boston.

La definición de agranulocitosis varía entre los diferentes autores.

En el estudio Boston (1980-1984), un estudio multicéntrico de tipo caso – control, se definió caso de agranulocitosis un recuento de granulocitos ≤ 500 elementos/mm³ y/o un recuento de leucocitos ≤ 3000 elementos/mm³ en dos hemogramas consecutivos en pacientes mayores de dos años. Se excluyeron pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes, neoplasias y en tratamiento con radioquimioterapia, ya que pueden actuar como factores de confusión en la determinación de la causalidad de la reacción adversa.

Otros autores establecen niveles de severidad de neutropenia. Generalmente definen como neutropenia al recuento de granulocitos < 1500 elementos/mm³, neutropenia grave < 500 elementos/mm³ y agranulocitosis a los casos de neutropenia grave sintomática (fiebre, deterioro del estado general, ulceraciones orofaríngeas y/o perineales).

1. Oncóloga. Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

2. Pediatra. Profesor Adjunto de Farmacología y Terapéutica, Profesor Adjunto de Clínica Pediátrica.

Unidad de Farmacología Clínica. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina. Montevideo. Uruguay.

Fecha recibido: 1/2/2002

Fecha aprobado: 1/4/2002

En el estudio realizado por van der Klauw y colaboradores en Holanda (1987-1990), se utilizó como criterio diagnóstico de agranulocitosis en pacientes mayores de dos años de edad la neutropenia severa (recuento menor que 500 elementos/mm³), acompañada de síntomas relacionados (fiebre, infecciones). Estos pacientes debían cumplir otros criterios: recuentos hematológicos previos normales, niveles de hemoglobina mayores a 6,5 g/dl, recuento plaquetario menor a 100.000 elementos/mm³, mielograma compatible con el diagnóstico y aumento del recuento de granulocitos a más de 1500 elementos/mm³ luego de 30 días de suspendido el fármaco sospechoso.

Patogenia

La agranulocitosis puede ser de origen:

- Central: afectación de la granulocitopoyesis.
- Periférico: lesión de granulocitos maduros.

Los fármacos pueden producir agranulocitosis por tres mecanismos:

- Citotoxicidad directa sobre la médula ósea o sobre la célula. Por ejemplo citostáticos.
- Baja tolerancia o menor umbral al efecto. Sensibilidad anormal de los precursores mieloides a concentraciones terapéuticas del fármaco o sus metabolitos.
- Inmunológico. Hipersensibilidad alérgica, por ejemplo: dipirona.

Para la mayoría de los fármacos el mecanismo de la agranulocitosis es desconocido. Factores genéticos pueden influir en la predisposición a alguno de estos mecanismos.

Algunos individuos muestran patrones metabolizadores lentos (acetiladores lentos), por lo que están predispuestos a mostrar concentraciones plasmáticas más elevadas de ciertos fármacos. Esto puede determinar toxicidad medular.

Existe un tiempo de latencia entre la exposición al fármaco (daño) y la aparición clínica del efecto. La duración del período de latencia varía con el grado de madurez de la célula y la velocidad de producción de nuevos granulocitos.

Fármacos implicados

Las primeras notificaciones de agranulocitosis implicaron a los antiinflamatorios no esteroideos (pirazolonas, butazonas, indometacina), fenotiazinas, sulfamidas, antitiroideos y antihistamínicos.

Más recientemente, con la introducción de nuevos medicamentos al mercado, se han reportado casos vinculados a aprindina, captopril, mianserina, clozapina, amodiaquina, dapsona, ticlopidina, cinapacida.

A pesar de que existen numerosas notificaciones, se desconoce el riesgo individual atribuible a cada fármaco. El número de casos publicados que vinculan la reacción adversa con la exposición a un determinado medicamento no mide el riesgo real de presentar el efecto cuando un paciente se expone a dicho medicamento. Surge la necesidad de realizar estudios que permitan conocer la epidemiología local de este efecto. No considerar estos aspectos puede determinar conductas inapropiadas con relación al uso de determinados medicamentos. La dipirona es un ejemplo de esta situación. En los años sesenta, como consecuencia de la publicación de casos de agranulocitosis, la dipirona fue retirada del mercado en EE.UU., Reino Unido y los países nórdicos. En el estudio Boston, realizado en países europeos e Israel, el *odds ratio* (OR) de agranulocitosis por dipirona fue 5,2, destacándose una amplia variabilidad geográfica (de 0,9 en Budapest a 33,3 en Barcelona). Llama la atención que no se encontró asociación entre agranulocitosis y el uso de otras pirazolonas. A pesar de la relación existente entre el uso de dipirona y el aumento de riesgo de agranulocitosis, la incidencia en este estudio fue menor que la observada en estudios previos. Sin embargo, su uso continuó en otros países y no se acompañó de la epidemia de agranulocitosis esperada. Esto se ha atribuido a la posibilidad de error en las estimaciones iniciales, no descartándose que los excipientes pudieran jugar un papel en la producción de este efecto. En Suecia, donde apenas se emplean pirazolonas (y donde la dipirona fue retirada del mercado), la incidencia de agranulocitosis se mantiene elevada (10 casos/millón/año). En Uruguay no se dispone de registros que permitan conocer la incidencia de agranulocitosis. En la revisión bibliográfica de autores nacionales (Archivos de Pediatría del Uruguay, Revista Médica del Uruguay) no se encontraron publicaciones referentes al tema. La prescripción y el consumo de dipirona son elevados. A pesar de esto, la experiencia clínica indica que la frecuencia de agranulocitosis (neutropenia grave sintomática) es baja. Más aún, la agranulocitosis constituye un evento adverso poco frecuente en la población pediátrica. Se ha estimado que el riesgo es más bajo cuando se administra por períodos inferiores a siete días. Asimismo, el riesgo es mayor en pacientes de sexo femenino y mayores de 65 años.

Diagnóstico

No existen pruebas diagnósticas que confirmen el origen medicamentoso de la agranulocitosis.

Las siguientes son características sugestivas de agranulocitosis inducida por medicamentos:

- Neutropenia pura (sin afectación de otras series), reciente.
- Ausencia de causas no medicamentosas (congénitas o adquiridas):
 - infecciones virales (HIV, Epstein Barr, CMV, rubéola);
 - infecciones bacterianas (tifoidea, brucelosis);
 - colagenopatías (LES, PARC);
 - hemopatías (leucemias, síndrome mielodisplásico);
 - tóxicas (derivados del benceno);
 - neutropenia crónica benigna y
 - neutropenia cíclica.
- Exposición a medicamento(s) reconocido(s) como causa de neutropenia (pirazolónicos, antidepresivos, antitiroideos sintéticos, penicilamina, -lactámicos, sulfas, otros AINES).
- Recuperación tras la suspensión del medicamento sospechoso. Generalmente en menos de 6 semanas.

En el estudio de Van der Klauw y colaboradores se utilizaron los siguientes criterios para clasificar los casos de agranulocitosis inducidas por fármacos:

1. Agranulocitosis probable: granulocitos < 500 elementos/ mm^3 , hemoglobina $> 6,5$ g/dl, plaquetas > 100.000 elementos/ mm^3 ; mielograma o biopsia medular compatible (médula ósea regenerativa) y recuperación absoluta del recuento de neutrófilos en menos de 30 días luego de suspendido el fármaco sospechoso.
2. Agranulocitosis posible: recuentos celulares igual que en el ítem anterior pero sin mielograma o biopsia de médula ósea. Recuperación absoluta en menos de 30 días luego de suspendido el fármaco sospechoso.
3. Agranulocitosis inclasificable: se desconoce nivel de hemoglobina o recuento plaquetario.

Conducta frente a la sospecha de agranulocitosis inducida por medicamentos

Frente a una agranulocitosis de posible causa medicamentosa se debe interrumpir la administración de todos los fármacos que no sean indispensables para la vida. Es fundamental notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia local y establecer un cuidadoso control clínico del paciente.

En caso de neutropenia grave sintomática está indicado hospitalizar al paciente, realizar búsqueda de infección (hemocultivos, urocultivo, radiografía de tórax), mielograma e iniciar antibioticoterapia empírica intravenosa. Es necesario reiterar el hemograma cada 48 horas y realizar consulta con hematólogo en caso de persistencia.

Recordar

- La agranulocitosis inducida por medicamentos es un efecto adverso poco frecuente, pero grave.
- La gran mayoría de las neutropenias graves, agudas, aisladas y reversibles son de origen medicamentoso.
- Numerosos fármacos han sido implicados como causa de esta reacción. Se desconoce el riesgo atribuible a cada uno de ellos.
- En la práctica clínica habitual, es necesario promover el reconocimiento, diagnóstico y notificación de este tipo de reacciones.

Summary

Drug-induced agranulocytosis is an infrequent, life-threatening adverse drug reaction. A variety of drugs can cause this condition.

Diagnosis of this adverse reaction requires a high degree of suspicion and the following of well established diagnostic criteria. In this review the definition of agranulocytosis, drug-induced agranulocytosis diagnostic criteria, mechanisms of disease, drugs implied and therapeutic management are analyzed.

The importance of taking into account the local epidemiology in the promotion of a rational use of drugs is stressed.

Key words: AGRANULOCYTOSIS-chemically induced

Bibliografía

1. **Solal-Céligny Ph.** Neutropenia e agranulocitose. In: Farmacovigilancia. São Paulo : Andrei, 1999
2. **Shapiro S.** La agranulocitosis y las pirazolonas. Lancet 1984; 1: 451-2.
3. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International agranulocytosis and aplastic Anemia Study. JAMA 1986; 256: 1749-57.
4. Agranulocitosis por medicamentos. Butlletí Groc. Fundació Institut Català de Farmacologia. Num 10. Enero-febrero 1987.
5. **Curmutte JT.** Disorders of granulocyte function and granulopoiesis. Drug induced neutropenia. In: Nathan D, Oski F.

- Hematology of infancy and childhood. 4^a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 948-9.
4. Riesgo de agranulocitosis y anemia aplásica por ticlopidina. Butlletí Groc. Fundació Institut Català de Farmacologia. Num 10. Marzo-abril 1997.
 5. **Marquez JA, Pardo C, Amutio E, Cortes C, Pinan MA, Alvarez C.** Drug-induced agranulocytosis: clinical study of 19 cases. Sangre 1998; 43(5): 436-8.
 6. **Van der Klauw M, Goudsmit R, Halie MR, Van't Veer M, Herings R, Wilson JH, et al.** A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. Arch Intern Med 1999; 159: 369-74.
 7. **Palmblad J.** Drug-induced neutropenias: now and then. Arch Intern Med 1999; 159(22): 2745.
 8. **Emmanuel A, Maloisel F.** Drug-associated agranulocytosis: experience at Strasbourg Teaching Hospital. Arch Intern Med 1999; 159(19): 2366-7.
 9. **Sachs B, Erdmann S, Borchardt I, Druke P, Merk H.** Drug-induced allergic cytopenia: in vitro confirmation by the lymphocyte transformation test. Arch Intern Med 2000; 160(14): 2218-9.

Correspondencia: Dra. Patricia Banchero. Unidad de Farmacología Clínica. Clínica Pediátrica A. Centro Hospitalario Pereira Rossell. 3er piso. Montevideo. Uruguay.
E-mail: banchero@hc.edu.uy

De interés para los autores

Respetando las normas de publicación de Archivos de Pediatría del Uruguay, se recuerda que se deben limitar las referencias bibliográficas a un número no mayor de 30.
