doi: https://doi.org/10.36015/cbios.v23.n2.2024.910 **CASO CLÍNICO**

ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR DE LA AGRANULOCITOSIS INDUCIDA POR FARMACOS. CASO CLINICO

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO DRUG-INDUCED AGRANULOCYTOSIS. CLINICAL CASE

Douglas José Alvarez Sagubay [a], Mayra Daniela Delgado Cruz [b], Karla Vanessa Mayorga Alvarado [c], Nicole Estefania Valarezo Rojas [d], Sebastián Alejandro Marcillo Morán [e]

a) Especialista en Medicina Interna. Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo
galeno1980@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0003-3392-769X

b) Especialista en Medicina Interna. Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo
https://orcid.org/0000-0002-5472-0914

c) Postgrado de Medicina Interna. Universidad de Especialidades Espíritu Santo.
https://orcid.org/0009-0009-1801-2783

d) Postgrado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Universidad de Especialidades Espíritu
https://orcid.org/0009-0003-0067-6158

e) Estudiante. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.
https://orcid.org/0009-0002-5104-9819

RESUMEN

La agranulocitosis inducida por fármacos es un efecto secundario grave y potencialmente mortal, caracterizado por neutropenia grave más signos o síntomas de sepsis. Son múltiples los fármacos capaces de desencadenar esta complicación. Su mortalidad oscila entre el 3 a 8%, que corresponden entre 1,7 a 16 casos por millón de habitantes y año según los grupos de edad y las zonas estudiadas. El diagnóstico de esta reacción requiere un alto grado de sospecha y el cumplimiento de criterios diagnósticos bien establecidos. Presentamos el caso de una mujer de 32 años, que desarrollo agranulocitosis secundario al uso de varios fármacos (quetiapina, acido valproico y clonazepam) para el tratamiento de ansiedad/depresión, provocando insuficiencia respiratoria aguda más deterioro hemodinámico que requirió ingreso hospitalario y manejo en terapia respiratoria. Se realizo un manejo multidisciplinario que involucró especialistas en terapia intensiva, internistas, infectólogos, hematólogos, patólogos y otros, que permitieron la supervivencia de la paciente.

Palabras claves: agranulocitosis, neutropenia, sepsis, fármacos, ansiedad, depresión.

SUMMARY

Drug-induced agranulocytosis is a serious and life-threatening side effect, characterized by severe neutropenia with increased signs or symptoms of sepsis. There are multiple drugs capable of triggering this complication. Its mortality ranges between 3 and 8%, which corresponds to between 1.7 and 16 cases per million inhabitants per year depending on the age groups and areas studied. Diagnosis of this reaction requires a high degree of suspicionand compliance with well-established diagnostic criteria.

We present the case of a 32-year-old woman who developed agranulocytosis secondary to theuse of several drugs (quetiapine, valproic acid and clonazepam) for the treatment of anxiety/depression, causing acute respiratory failure plus hemodynamic deterioration that required hospital admission and management in respiratory therapy. A multidisciplinary management was carried out that involved intensive care specialists, internists, infectologists, hematologists, pathologists and others, which allowed the patient's survival.

Keywords: agranulocytosis, neutropenia, sepsis, drugs, anxiety, depression.

doi: https://doi.org/10.36015/cbios.v23.n2.2024.910

INTRODUCCION

Se define agranulocitosis como la forma grave de una neutropenia, caracterizado por la disminución de neutrófilos por debajo de 100microlitro de sangre, siendo generalmente secundarias a una inhibición de la granulopoyesis por un medicamento, comprometiendo el bienestar inmunológico, permitiendo el desarrollo de infecciones, en especial de gérmenes oportunistas, cuya mortalidad oscila entre el 3 a 8% (1). Se excluyen de la definición de agranulocitosis inducida por medicamentos las secundarias a tratamiento con quimioterapia.

La incidencia de la agranulocitosis de causa medicamentosa es desconocida, peor aún identificar el riesgo individual de cada medicamento. Diferentes autores han estimado su incidencia en 7,3 a 9,3 casos/millón de habitantes/año. No existen pruebas diagnósticas que confirmen el origen medicamentoso de la agranulocitosis.

En el estudio de Van der Klauw y colaboradores (2,3) se utilizaron los siguientes criterios para clasificar los casos de agranulocitosis inducidas por fármacos:

1. Agranulocitosis probable: granulocitos < 500 elementos/mm3, hemoglobina > 6,5 g/dl, plaquetas > 100.000 elementos/mm3; 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. En relación con la fisiopatología, los fármacos pueden producir agranulocitosis por tres mecanismos:

- Citotoxicidad directa sobre la médula ósea o sobre la célula (ej. 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 (ej. dipirona).
- 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.

En todos los casos de neutropenia grave o agranulocitosis, es indicado ingresar al paciente, suspender de manera inmediata todo los fármacos que no sean indispensables para su vida, implementar los soportes de supervivencia necesarios (ej. ventilación mecánica, vasopresores o inotrópicos, hemoderivados, etc.) así como la detección oportuna de infecciones por estudios de imagen o cultivos que permitan el aislamiento definitivo del agente infeccioso para entablar el tratamiento específico, en todos los casos es recomendable siempre el enfoque multidisciplinario (ej. Intensivista, internistas, infectólogos, hematólogo, etc.), para alcanzar el bienestar final del paciente (4)

CASO CLINICO

Paciente de 32 años, licenciada en enfermería en hospital especializado para el manejo de enfermedades oncológicas, con antecedentes de trastornos de ansiedad y depresión en tratamiento ambulatorio con ácido valproico 500mg cada 8 horas, quetiapina 300mg cada día, clonazepam 2,5mg cada día. Una semana previa al ingreso se realizó extracción molar, enviada a domicilio con clindamicina 600mg por vía oral cada 8 horas. A las 48 horas debutó con deposiciones diarreicas (15 en 24horas), intolerancia oral y dolor abdomino-pélvico, acudiendo el día siguiente a médico particular para valoración médica, quien solicitó exámenes de control que indicaron: leucocitos 0,90 x 103/ul. Hemoglobina 11,6 g/dl, hematocrito 34,5%, plaquetas 277000/ul, no indicándosele el ingreso hospitalario. El cuadro clínico empeoró con síntomas de disnea y dolor torácico, acudiendo el séptimo día posterior a la extracción molar al hospital para ser revalorada.

Es atendida en el servicio de urgencias con síntomas de disnea, dolor torácico y abdominal, fiebre, taquicardia y signos de deshidratación grave, se realiza control de laboratorio que detecta: leucocitos 0,45 x 103/ul. Hemoglobina 9,9 g/dl, hematocrito 28.6%, plaquetas 244000/ul, VCM 88,8 fl. MCH 30,7pg, MCHC 34,6g/dl. Se decide su ingreso inmediato en zona de aislamiento de la unidad de cuidados intensivos. Ingresada con impresión diagnóstica de neutropenia/agranulocitosis en estudio más sepsis de foco no determinado más insuficiencia respiratoria aguda y falla hemodinámica.

En la unidad de cuidados intensivos, se recibió paciente con nivel de consciencia preservado, aspecto pálido, febril (39,5°C), disneica con uso de musculatura accesoria supraclavicular,intercostal y diafragmática con frecuencia respiratoria (FR) de 35rpm, con soporte de oxigeno por mascara a 7 ltrs por minuto, saturando 88%, falla hemodinámica asociada, signo de llenado capilar en 12seg, presión arterial (PA) de 60/40mmHg y tensión

arterial media (TAM)47mmHg, presencia de insuficiencia renal aguda de causa pre-renal. A la exploración presencia de estertores crepitantes bilaterales, abolido murmullo vesicular en ambos campos pulmonares, abdomen timpánico con dolor generalizado a la palpación, ausencia de ruidos hidroaéreos a la auscultación. Scores de ingreso: APACHE II, 9pts mortalidad 8%, SOFA 2pts, mortalidad 8%, MASCC 14pts, Neutropenia de alto riesgo.

Imagen 1. Radiografía tomado al ingreso en UCI

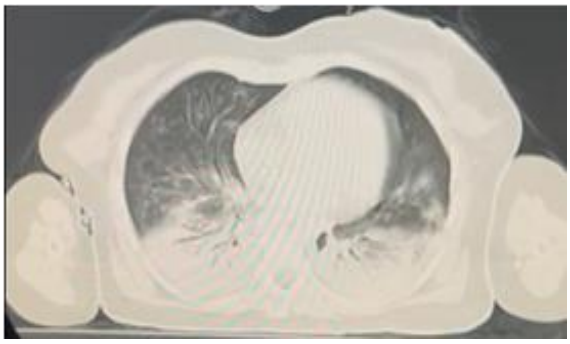
Tomado: Sistema TELEPACS. HETMC

Se realizaron múltiples estudios al ingreso (tabla 1 y 2), la gasometría de ingreso determinó acidosis metabólica descompensada con anión GAP elevado y alcalosis respiratoria secundaria, además se confirma presencia de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica. En base a lo expuesto, se decidió entubación endotraqueal y manejo ventilatorio invasivo asociado a uso de fármacos vasopresores (norepinefrina), se instauró protocolo de manejo de sepsis para manejo de fluidos y cobertura antibiótica de amplio espectro, para cubrir gérmenes oportunistas, sobre todo de origen intrahospitalario, tomando en cuenta que la paciente es trabajadora del área de la salud. Se decidió manejo con meropenem 1g IV cada 8 horas, vancomicina 1g IV cada 12 horas, Voriconazol dosis carga 6 mg/kg cada 12 horas y luego dosis mantenimiento 4 mg/kg dos veces al día, manteniendo vigilancia diaria de las líneas celulares en vista de que los antibióticos seleccionados pueden acentuar más la agranulocitosis, pero el riesgo de no atacar algún germen oportunista es mayor y puede conllevar a la muerte de la paciente.

Los planes indicados fueron: hemocultivo, urocultivo, procalcitonina, PCR, fibrobroncoscopía más lavado bronquioalveolar (LBA), Tomografía simple de tórax, abdomen y pelvis, Film Array panel respiratorio, frotis de sangre periférica y otros complementarios (tabla 1 y 2). Se interconsultó a servicio de hematología para valoración del caso. El frotis en sangre periférica demostró una marcada disminución de neutrófilos, así como ausencia de formas inmaduras o afectación de otras líneas celulares. El estudio FILM ARRAY respiratorio por hisopado nasal, detectó presencia de Human Rhinovirus/Enterovirus. Radiografía de tórax demostró presencia de infiltrado bronconeumónico de predominio derecho con borramiento de ángulo costodiafragmático ipsilateral. (Imagen 1).

A las 24 horas posteriores al ingreso a UCI, se realiza presentación del caso en conjunto con hematología, bajo la sospecha de que la instauración de la neutropenia fue brusca, no había alteración de otras líneas celulares, no trabaja en área de exposición directa a agentes quimioterapéuticos ni radioterapia, y llamó la atención los múltiples fármacos que la paciente se administra para el manejo de su ansiedad/depresión, se determina el diagnóstico de neutropenia/agranulocitopenia inducida por fármacos más bronconeumonía y choque septico, el servicio de hematología recomienda uso de filgastrim.

Imagen 2. Tac simple de tórax (ventana pulmonar) tomada a las 24 horas del ingreso hospitalario.



Tomado: Sistema TELEPACS. HETMC

El estudio tomográfico (imagen 2y3) demostró presencia de patrón condensativo bibasal, no se encontraron más lesiones. La ecografía demostró derrame pleural laminar derecho más distensión abdominal con contenido líquido y peristaltismo presente en asas de intestino delgado, no se observo liquido en cavidad peritoneal, ni adenopatías, el resto de la exploración normal. Al quinto día de hospitalización, la paciente indica presencia de proceso bronconeumónico en espera de resultados de cultivo de LBA, Hemodinámicamente mejor perfundida con signo de pliegue en 4seg, TAM 68mmHg, FC 86lpm, Sat 98% con FiO2 45%, diuresis horaria de 78ml/h con

Tabla 1. Parámetros evolutivos de laboratorio

	Ingreso	24 horas	48horas	72horas	Alta	1sem post-alta
TP (seg)	19.2	16.4	-	-	14.3	-
INR	1.61	1.2	-	-	1-2	-
TPT (seg)	41.2	37.4	-	-	38.2	-
Leucocitos (x 10^3/ul)	0,65	1.03	3.54	7.28	9.07	6.77
Hemoglobina (g/dl)	9.9	9.9	9	8.9	10.4	11.4
Hematocrito (%)	28.6	29.5	27.5	25.6	31.4	32.9
VCM (fl)	88.8	92.8	91.4	89.2	94.6	90.0
MCH (pg)	30.7	31.1	29.9	31	31.3	31.5
MCHC (g/dl)	34.6	33.6	32.7	34.8	33.1	34.7
Monocitos (x 10^3/ul)	0.39	0.75	1.54	2.49	0.84	0.43
Eosinofilos (x 10^3/ul)	0.03	0.00	0.01	0.01	0	0.08
Linfocitos (x 10^3/ul)	0.15	0.14	0.54	0.96	2.60	2.68
Neutrófilos (x 10^3/ul)	0.08	0.13	1.32	3.27	5.08	3.33
Basófilos (x 10^3/ul)	0.00	0.01	0.06	0.09	0.22	0.20
Plaquetas (ul)	244000	248000	168000	150000	834000	480000
RDW (%)	14	15	15.9	15.9	15.9	15
Monocitos (%)	60	72.8	43.5	34.2	9.3	6.4
Eosinofilos (%)	4.6	0.0	0.3	0.1	0	1.2
Linfocitos (%)	23.1	13.6	15.3	13.2	28.7	39.6
Neutrófilos (%)	12.3	12.6	37.2	45	56	49.1
Basófilos (%)	0	1	1.7	1.2	2.4	3
Cloro (mmol/L)	100.30	114	120.20	121.3	-	115
Potasio (mmol/L)	3.41	3.55	3.55	3.15	3,7	3.6
Sodio (mmol/L)	133.30	143.7	151.20	154.30	146	138
Creatinina (mg/dl)	1.53	0.88	-	0.57	9.47	0.55
Urea (mg/dl)	115	75	54	40	34	35
Hierro (mcg/dl)	-	140	-	-	-	-
Ferritina (ng/ml)	-	644	-	-	-	-
Indice eritrocitario	-	0.5	-	-	-	-
Acido fólico (ng/ml)	-	15.24	-	-	-	-
Vitamina B12 (pg/ml)	-	1322	-	-	-	-
TSH (ulU)	-	0,85	-	-	-	-
T3 (pg/ml)	-	1.33	-	-	-	-
T4 (ng/dl)	-	0,65	-	-	-	-
PCR mg/L	541	-	-	-	-	-
Procalcitonina ng/ml	6450	-	-	-	-	-
Gasometría	-	-	-	-	-	-
Anion GAP	2.5	-	-	-	-	-
BE	9.70	-	-	3.10	-	-
HCO3	14.10	-	-	26	-	-
PO2	89	-	-	217.6	-	-
PCO2	23.2	-	-	35.3	-	-
pH	7.40	-	-	7.49	-	-
Sat O2	90.7	-	-	99.7	-	-

Fuente: Tomado de la Base de datos AS400. HETMC
Elaboración: Douglas Alvarez S.

Tabla 2. Resultados de estudios complementarios durante la estancia hospitalaria.

Hemocultivos Negativo hasta el 5to día de incubación.
Urocultivo: Cultivo sin crecimiento bacteriano hasta las 48 horas de incubación.
Film Array. Panel respiratorio: Hisopado nasofaríngeo Human Rhinovirus/Enterovirus: -DETECTADO-
HIV: 0.22. No reactivo Citomegalovirus: 0.15. No reactivo Hepatitis C: 0.11. No reactivo Hepatitis B: CORE M.....: 0.07 ACPO HBSAG...:1000.00 HBSAG.....: 0.32. No reactivo TUBERCULOSIS POR ADN-PCR (LBA): -NO DETECTADO-. 1er. Cultivo de LBA: Negativo para patógenos respiratorios de vías aéreas inferiores. 2do. Cultivo de LBA: Cándida glabrata. Germen aislado se considera microbiota habitual de vías áreas superiores.

Fuente: Tomado de la Base de datos AS400. HETMC
Elaboración: Douglas Alvarez S.

disminución de los niveles de azoados. Respiratorio adaptada a la ventilación mecánica con mejoría de los parámetros gasométricos. (Tabla 1 y 2).

A las 72 horas, paciente presenta mejoría de los parámetros de laboratorio, ventilatorios y hemodinámicos, se suspendió el uso de vasopresores, se realizó ventana neurológica con respuesta favorable (apertura ocular espontanea, obedece ordenes básicas). El control de laboratorio (Tabla 1) se aprecia mejoría del contaje de neutrófilos, se procede a suspender filgastrim, se recibió resultado de Galactomanano en LBA positivo para Aspergillus, así como otros cultivos. (Tabla 2). Se decidió continuar con el esquema antibiótico planteado desde le ingreso a UCI. El 4to día fue extubada sin complicaciones.

Fue nuevamente valorada por neumología, quienes decidieron el pase a su unidad ante la mejoría clínica del paciente. Permaneció en la unidad de neumología alrededor de 8 días más, recibiendo el mismo tratamiento implementado en UCI, suspendiendo el tratamiento de Meropenem y Vancomicina una vez que se completaron 10 días de tratamiento desde el ingreso, por el contrario, se mantuvo el tratamiento con voriconazol. Se decide el alta ante la mejoría clínica, así como de los parámetros de laboratorio (tabla 1), imagenológicos (Imagen 4). Se indica mantener Voriconazol 200mg VO cada 12horas por un tiempo de 3 meses que puede prologarse hasta los 6 meses, dependiendo de la evolución clínica de la paciente.

Al alta es valorada por el servicio de Psiquiatría, para reinicio de medicación por su cuadro de ansiedad/depresión, le fue prescrito clonazepam 2,5mg VO día, quetiapina 100mg VO cada 12horas, paroxetina 20mg VO cada día, se redujo dosis de quetiapina y se descontinuo acido valproico, bajo la impresión de posible sensibilizador farmacológico que indujo la agranulocitopenia.

Paciente es citado en consulta externa 7 días posterior al alta, con exámenes de control óptimos (tabla 1), se mantiene tratamiento prescrito de Voriconazol.

DISCUSION

La neutropenia se puede producir por múltiples causas y a través de distintos mecanismos etiopatogénicos. Las causas más frecuentes son los fármacos y las infecciones, que suponen el 90% del total (5,6,19). Al ingreso a UCI se plantearon múltiples impresiones diagnosticas asociadas a la neutropenia destacando, proceso infeccioso viral (herpes, hepatitis B y C, síndrome de Epstein-Barr, VIH), bacteriano (tuberculosis, salmonelosis) o parasitario (leishmaniosis), déficits nutricionales (vitamina B12, ácido fólico, hierro), infiltración de la médula ósea, anemia aplásica, colagenosis (sobre todo el lupus eritematoso) e incluso algunas endocrinopatías (hipo e hipertiroidismo) (7,8,20), pero siempre nuestra principal sospecha estaba ligada al efecto secundario de algún fármaco, pues el paciente tenia muy pocos antecedentes personales, salvo el de ansiedad/depresión y la toma de antipsicóticos (quetiapina) o anticomiciales (acido valproico) si están asociados a

neutropenia/agranulocitopenia , de manera individual y más aún en combinación.

En el estudio de Rahman et al (9), en el cual se estudiaron 50 pacientes en el grupo VQ (valproato + quetiapina) , 50 en el grupo MV (valproato) y 33 en el grupo MQ (quetiapina). La edad promedio de los enfermos fue de 11.9 años. Las características demográficas basales no difirieron significativamente entre los grupos. La incidencia de neutropenia, de leucopenia o de ambos trastornos fue del 44%, del 26% y del 6% en el grupo VQ, en el grupo MV y en el grupo MQ, respectivamente ($p < 0.001$). Un análisis posterior no reveló diferencias significativas entre el grupo VQ y el grupo MV. En cambio, se constató una diferencia sustancial entre los grupos MQ y MV ($p = 0.021$) y entre los grupos MQ y VQ ($p < 0.001$).

Veintidós de los 50 enfermos tratados con VQ presentaron neutropenia: 8 tuvieron un trastorno leve, 12 presentaron neutropenia moderada, uno tuvo neutropenia grave y un 6 enfermo presentó neutropenia potencialmente fatal. Trece de los 50 enfermos del grupo MV tuvieron neutropenia: en 8 pacientes, el trastorno fue leve y en 5 fue moderado. Dos de los 33 enfermos del grupo MQ tuvieron neutropenia leve, se llegó a la conclusión de que los pacientes tratados con valproato y quetiapina tienen un riesgo mayor de presentar neutropenia moderada a grave, con leucopenia o sin leucopenia, por mecanismos que no se comprenden por completo. Sin embargo, la toxicidad hematológica no está asociada con la dosis ni con la concentración sérica del valproato.

Con respecto al uso de clindamicina, es utilizado para tratar diversas infecciones bacterianas, cuyos efectos colaterales abarcan desde anafilaxia, reacciones hepáticas, colitis pseudomembranosa hasta citopenias en sangre periférica (anemia, neutropenia y trombocitopenia), sola o en combinación. Un ejemplo claro reportado por Polanco et al (10),reporta el caso de un joven de 22 años de origen hispano, que un mes antes de su hospitalización presentó una infección amigdalina y tos, y comenzó a presentar dolor anal.

Tabla 3. Fármacos no quimioterápeúticos más comúnmente asociados a neutropenia

Huber y otros (15)	Medrano-Casique et al (16)	Andrés el al (17)	Curtis (18)
Carbamazepina+ Clozapina+ Metamizol+ Sulfasalazina+ Tiamazol+	Bencilpenicilina+ Cefepime+ Linezolid Meropenem+ Metronidazol Piperacilina-tazobactam+ Vancomicina+	Amoxicilina+ Carbimazol+ Clozapina+ Cotrimoxazol+ cefotaxima Piperacilina tazobactam Ticlopidina+ Valganciclovir	Cefepime Ceftriaxona++ Ciprofloxacino++ Clindamicina+ Ibuprofeno Levetiracetam Piperacilina-tazobactam++ Quetiapina + Triemtropim/ Sulfametoxazol++ Vancomicina++

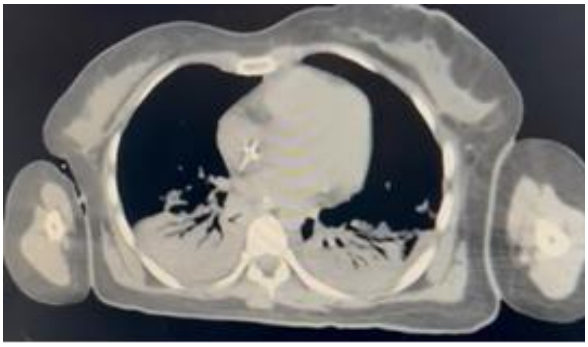
+ 5 fármacos más frecuentemente asociados
++ las 5 drogas más sospechosas
Tomado de la publicación de Bfrian R Curtis 2017.
Elaboración: Douglas Alvarez S.

Estas afecciones se exacerbaron tres semanas después, coincidiendo con una nueva infección amigdalina, tos no productiva frecuente y síndrome febril. Recibió clindamicina durante cuatro días antes de su ingreso, sin mejoría. Durante su hospitalización, se encontró fiebre, absceso amigdalino, trombosis hemorroidal y fisura anal; esta última se resecó de inmediato bajo anestesia general. Antes de la cirugía, el hemograma de nuestro paciente mostró leuconeutropenia intensa y trombocitopenia leve que aumentaron 12 horas después, junto con el establecimiento de anemia. Un estudio de médula ósea mostró disminución del contenido celular, micromegacariocitos e interrupción de la diferenciación de granulocitos y eritroblastos. Después de la cirugía, nuestro paciente recibió metronidazol, meropenem y amikacina junto con acetaminofeno, ketoprofeno, omeprazol y pegfilgrastim, con lo que se produjo una mejoría clínica y hematológica.

Schmidt y Reiter (11), reportaron el caso de un paciente con neutropenia, sometido a una cirugía reconstructiva mayor de cabeza y cuello, recibió 900 mg de clindamicina intravenosacada seis horas durante un día antes de la operación y cada ocho horas después de la operación con fines profilácticos. Después de cuatro días de uso de clindamicina, los leucocitos de su paciente disminuyeron abruptamente a 1.1 × 10 9 células/L, y su recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a 165 células/µl. Considerando que no había otra causa posible responsable de esta anomalía, se suspendió la clindamicina y se administró filgrastim diariamente hasta que el recuento de neutrófilos volvió a la normalidad cuatro días después.
Los autores atribuyeron la anomalía a la inhibición del G-CSF o a la toxicidad directa de los neutrófilos, sin mostrar evidencia de ninguna de las causas. En el caso de pacientes con déficit inmunitario adquirido, se reporta el caso publicado por Safrin et al (12), en el que se estudiaron a 58 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y neumonía por Pneumocystis carinii tratados con una combinación de clindamicina y primaquina. Observaron neutropenia en el 14% de los pacientes, anemia en el 10% y trombocitopenia en el 7%; las complicaciones fueron de grado III-IV en el 12% de los pacientes, lo que impidió el tratamiento posterior. Con estos datos, los autores propusieron no utilizar clindamicina en pacientes con alteraciones previas en el hemograma. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida
(SIDA), las citopenias pueden ser una manifestación de la enfermedad o de sus complicaciones.

En el estudio de Wijsman et al (13), se expone claramente que, las reacciones adversas de hipersensibilidad a los medicamentos son mucho más frecuentes entre los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que en la población general, observándose tasas elevadas de reacciones de hipersensibilidad a la clindamicina. Para investigar el papel de los metabolitos reactivos en estas reacciones, los autores estudiaron la toxicidad de la clindamicina y el sulfametoxazol (SMX) y sus metabolitos en células MOLT3 no infectadas e infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las células infectadas y no infectadas se incubaron con clindamicina o sulfametoxazol hidroxilamina en concentraciones crecientes; los metabolitos reactivos se generaron mediante la coincubación de células y medicamento con microsomas murinos y un sistema de activación microsomal.

Imagen 3. Tac simple de tórax (ventana mediastínica) tomada a las 24 horas del ingreso hospitalario.



Tomado: Sistema TELEPACS. HETMC

En un rango de concentración de 0 a 400 microM de SMX-HA, se observó un aumento significativo dependiente de la concentración en la muerte celular en las células infectadas por VIH en comparación con las no infectadas (28 % ± 3 % frente a 8 % ± 5 % a 400 microM, $P < 0,05$). Por el contrario, la 7 coincubación de células con clindamicina, microsomas y un sistema activador microsomal, así como combinaciones de primaquina o pirimetamina, no se asoció con un aumento de la muerte celular entre las células infectadas en comparación con las no infectadas.

No se demostró toxicidad por concentración. Estos datos respaldan el papel de los metabolitos reactivos en las reacciones adversas a los medicamentos a las sulfonamidas durante la infección por VIH, mientras que otros mecanismos pueden ser responsables del aumento de las tasas de reacciones adversas a los medicamentos a la clindamicina entre los pacientes con SIDA.

En otros tipos de deficiencia inmune, Bubalo et al (14), reporta el caso de un hombre de 68 años con

leucemia mieloide crónica estable, que recibió una dosis única de clindamicina antes de que le extrajeran una muela. Seis días después, el paciente presentó neutropenia, con un recuento absoluto de neutrófilos de 945 células/mm3. El recuento de neutrófilos volvió a la normalidad en dos semanas. Demostrando la hipersensibilidad de los grupos vulnerables a los efectos adversos de la clindamicina y posiblemente a otros fármacos.

Imagen 4. Radiografía tomado al egreso del hospital.

Tomado: Sistema TELEPACS. HETMC

Se admite que cualquier fármaco es capaz de producir neutropenia (15,16,17,18), aunque las dos terceras partes de los casos son secundarios a unos pocos productos (tabla 3). Sin lugar a duda el uso de antidepresivos (21) así como de determinados antibióticos pueden producir crisis de agranulocitopenia sobretodo en individuos sensibles.

En nuestra experiencia, proponemos el siguiente cribado de investigación, ante un paciente con sospecha de neutropenia no asociada a fármacos quimioterapéuticos:
- Examen de frotis sangre periférica, reticulocitos
- Hemocultivos.
- Vitamina B12 y ácido fólico (déficit nutricional), Fe sérico, Ferritina, capacidad de fijación del hierro, saturación de hierro.
- Elemental y sedimento de orina.
- Hepatograma con pruebas de coagulación.
- Serología: VHB, virus hepatitis C (VHC), virus hepatitis B (VHB), VIH, brucela, toxoplasma, VVZ y VHS.
- Cribado de conectivopatías: anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide (FR), PCR, complemento.
- Tirotropina (TSH), T3, T4.
- Ecografía abdominal (descartar hiperesplenismo).
- Tac de torax y abdomen, para descarte de focos septicos, colecciones y crecimiento linfonodal en mediastino y abdomen.
- Biopsia de médula ósea

No necesariamente, todas las pruebas deben de realizarse de manera fidedigna, el conocimiento clínico y la experiencia juegan un papel importante al abordaje de los pacientes, siendo la agranulocitopenia por fármacos un diagnóstico no muy frecuente, es necesaria la valoración de varias especialidades en beneficio del paciente.

CONCLUSION

El diagnóstico de agranulocitopenia inducida por fármacos, es un diagnóstico de sospecha hasta que se hayan descartado otras causas, en especial infecciones, lesiones en las líneas celulares y consumo de tóxicos. Es difícil comprender completamente la incidencia, la mortalidad, los medicamentos implicados y los mecanismos responsables. El enfoque multidisciplinario y la experiencia juegan un papel importante en el abordaje diagnóstico y terapéutico. La evidencia acumulada hasta la fecha sugiere que la agranulocitopenia ocurre con frecuencia a través de un mecanismo inmunológico y es difícil predecir el efecto de los fármacos en cada uno de los individuos a administrarlos, pero queda claramente establecido la mayor incidencia de casos en personas inmunodeficientes. En relación a nuestro caso la combinación de quetiapina más clonazepam fueron fármacos claves que iniciaron la
susceptibilidad de la paciente y el uso de clindamicina el mecanismo gatillador que aceleró la lesión medular, por lo cual, siempre es necesario informar al paciente de los posibles efectos colaterales de los fármacos prescritos.

BIBLIOGRAFIA

1. Solal-Céligny Ph. Neutropenia e agranulocitose. In: Farmacovigilancia. São Paulo : Andrei, 1999
2. Van der Klauw M, Goudsmit R, Halie MR, Van't Veer M, Herings R, Wilson JH, et al. A population-based casecohort study of drug-associated agranulocytosis. Arch Intern Med 1999; 159: 369-74.
3. Curmutte JT. Disorders of granulocyte function and granulopoiesis. Drug induced neutropenia. In: Nathan D, Oski F. Hematology of infancy and childhood. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 948-9.
4. Palmblad J. Drug-induced neutropenias: now and then. Arch Intern Med 1999; 159(22): 2745.
5. Alarcón Zurita C, Morales Sanz D. Alteraciones cuantitativas de los leucocitos. En: Díaz Rubio M, Espinos D, editores. Tratado de Medicina Interna. Madrid: Panamerica S.A.; 1994. p. 948-53.
6. Robledo Martín E, Barajas Gutiérrez MA, Montejo Martínez C. Alteraciones de la série blanca. FMC 1999; 6:6 6 9 - 7

7. Vallés I, Callol JA. Trastornos hematológicos inducidos por fármacos. FMC 1998; 5: 363
8. Alarcón Zurita C, Morales Sanz D. Alteraciones cuantitativas de los leucocitos. En: Díaz Rubio M, Espinos D, editores. Tratado de Medicina Interna. Madrid: Panamerica S.A.; 1994. p. 948-53.
9. Rahman A, Mican L, Fischer C, Campbell A. Evaluating the Incidence of Leukopenia and Neutropenia with Valproate, Quetiapine, or the Combination in Children and Adolescents. Annals of Pharmacotherapy 43(5):822-830, May 2009
10. Morales MP, Carvallo AP, Espinosa KA, Murillo EE. A young man with myelosuppression caused by clindamycin: a case report. J Med Case Rep. 2014 Jan 5;8:7. doi: 10.1186/1752-1947-8-7. PMID: 24387005; PMCID: PMC3917410.
11. Schmidt RS, Reiter ER. Neutropenia inducida por clindamicina después de una cirugía mayor de cabeza y cuello. Ear Nose Throat J. 2012;91(9):E27–E29
12. Safrin S, Filkestein DM, Feinberg J, Frame P, Simpson G, Wu A, Cheung T, Soeiro R, Hojczyk P, Black J. para el grupo de estudio ACTG 108. Comparación de tres regímenes para el tratamiento de la neumonía leve a moderada por Pneumocystis Carinii en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Un ensayo doble ciego, aleatorizado de trimetoprima-sulfametoxazol oral, dapsona-trimetoprima y clindamicina-primaquina. Ann Intern Med. 1996;124:792–802. doi: 10.7326/0003-4819-124-9-199605010-00003
13. Wijsman JA, Dekaban GA, Rieder MJ. Toxicidad diferencial de los metabolitos reactivos de clindamicina y sulfonamidas en células infectadas por VIH: influencia de la infección por VIH en la toxicidad de la clindamicina in vitro. J Clin Pharmacol. 2005;45:346–351. doi: 10.1177/0091270004272670. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
14. Bubalo JS, Blasdel CS, Bearden DT. Neutropenia after single-dose clindamycin for dental prophylaxis. Pharmacotherapy. 2003;23(1):101–3. doi: 10.1592/phco.23.1.101.31920.
15. Huber M, Andersohn F, Bronder E, et al. Agranulocitosis inducida por fármacos en el estudio de vigilancia de casos y controles de Berlín. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(3):339-345. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
16. Medrano-Casique N, Tong HY, Borobia AM, Carcas AJ, Frías J, Ramírez E. Agranulocitosis no inducida por quimioterapia detectada mediante un programa de farmacovigilancia prospectivo en un hospital terciario. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117(6):399-408
17. Andrés E, Mourot-Cottet R, Maloisel F, et al. Neutropenia y agranulocitosis idiosincrásicas inducidas por fármacos. QJM. 2017;hcw220. [DOI] [PubMed]
18. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):187-193. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.187. PMID: 29222255; PMCID: PMC6142577.
19. Curtis BR. Neutropenia/agranulocitosis inmunitaria inducida por fármacos. Inmunohematología. 2014;30(2):95-101. [PubMed] [Google Scholar]
20. Giralt M. Neutropenias y agranulocitosis. En: Sans-Sabrafen J. Hematología Clínica. 3th ed. Barcelona: Mosby-Doyma Libros S.A.; 1994. p. 262-72.
21. J. Medinaa, M. García de Leóna. Efectos secundarios de los antidepresivos. Revista vigilia y sueño, Vol. 16. Núm. S1. Páginas 48-57 (marzo 2004)