

## Neutropenia y fármacos

Á. Peña Irún<sup>a</sup>, N. Fontanillas Garmilla<sup>b</sup>, A. González Santamaría<sup>c</sup> y R. Fernández Santiago<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Dobra. Torrelavega. Cantabria. España.  
<sup>b</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Meruelo. Meruelo. Cantabria. España.  
<sup>c</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Camargo. Muriedas. Cantabria. España.  
<sup>d</sup>Cirugía General. Hospital Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

La incidencia de la neutropenia por fármacos es baja, sin embargo tiene una mortalidad importante. Presentamos el caso de una paciente con una neutropenia severa secundaria a la toma de un antiepiléptico (levetiracetam). Cualquier fármaco puede ser el causante de esta patología, aunque la mayor parte de los casos son secundarios a un grupo reducido de medicamentos. Su evolución y pronóstico dependen de la rapidez del diagnóstico y de la cifra inicial de neutrófilos, ya que se pueden producir complicaciones infecciosas severas.

*Palabras clave:* neutropenia, antiepilépticos, fármacos.

Drug induced neutropenia is a disease having low incidence, however, it has high mortality. We present the case of a woman with severe neutropenia caused by an antiepileptic drug (levetiracetam). Any drug can be the cause of this disease, although most of them are secondary to a reduced group of medicines. Its course and prognosis depend on the speed of the diagnosis and initial neutrophil values since severe infectious complications may appear.

*Key words:* neutropenia, antiepileptic, drugs.

### INTRODUCCIÓN

La neutropenia se define por un número absoluto de neutrófilos en sangre menor de 1.500/microlitro.

Por su grado de intensidad se puede clasificar en leve (1.000-1.500), donde es poco probable que aparezcan síntomas infecciosos, moderada (500-1.000), en la que aumenta el riesgo de padecer infecciones y grave (< 500), en la que el riesgo de padecer infecciones severas es alto<sup>1,2</sup>.

La neutropenia inducida por fármacos es una enfermedad grave, de comienzo brusco y que generalmente produce una desaparición selectiva y absoluta de neutrófilos en la sangre, y con frecuencia se acompaña de episodios infecciosos y fenómenos necróticos en mucosas.

En cuanto al mecanismo fisiopatológico, se estima que la mayor parte se produce por un fenómeno inmunoalérgico después de una sensibilización previa independiente de la dosis. Otro mecanismo es el efecto tóxico directo dependiente de la dosis.

Correspondencia: A. González Santamaría.  
Eulogio Fdez Barros, 5, 3º A.  
39600 Muriedas. Cantabria. España.  
Correo electrónico: agonzalezs@gap01.scsalud.es

Recibido el 20-07-06; aceptado para su publicación el 01-03-07.

### EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente de 20 años con antecedentes de migrañas y crisis comiciales desde mayo de 2003. Siguió tratamiento con ácido valproico, que suspendió por intolerancia, y lamotrigina y carbamazepina que fueron suspendidas por alteraciones hematológicas. Actualmente seguía tratamiento con levetiracetam (Keppra) desde hacía tres meses (febrero 2005): 500 mg/12 horas, con buen control.

La paciente acude a consulta de Atención Primaria por dolor en la axila izquierda, encontrando un ganglio doloroso a la palpación. Dos días después comienza con fiebre, tiritona y dolor de garganta. La exploración es completamente normal, sin signos de focalidad infecciosa, adenopatías a otro nivel o hepatoesplenomegalia. Se pauta tratamiento con amoxicilina-clavulánico e ibuprofeno y se pide analítica y radiografía de tórax. Clínicamente mejora, pero en la analítica se detecta una neutropenia severa (400 neutrófilos) y plaquetopenia leve, por lo que se deriva a Urgencias y se ingresa. Tras ser valorada por Neurología se decide retirar el tratamiento antiepiléptico por ser el posible origen y tener buen control. A las 48 horas de la retirada se objetiva mejoría de la cifra de neutrófilos (1.390) y plaquetas normales. El resto de pruebas complementarias: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), anticuerpos anti-virus del herpes simple (anti-VHS), virus varicela zoster (VVZ), anticitomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), virus de la inmunodeficiencia.

**Tabla 1. Fármacos de uso frecuente asociados a neutropenia**

Analgésicos	Sistema nervioso	Cardiovascular	Antibióticos
AAS	Amitriptilina	Acetazolamida	Ácido clavulánico
Alopurinol	Buspirona	Captopril	Amoxicilina
Colchicina	Carbamazepina	Diltiazem	Ampicilina
Diclofenaco	Clorpromacina	Gemfibrozilo	Cloxacilina
Indometacina	Fenitoína	Furosemida	Cefotaxima
Ibuprofeno	Fluoxetina	Hidroclorotiazida	Ciprofloxacina
Piroxicam	Haloperidol	Lovastatina	Norfloxacino
	Levodopa	Ticlopidina	Rifampicina

AAS: ácido acetilsalicílico.

ciencia humana (VIH), antitoxoplasma y estudio inmunológico resultaron normales, por lo que se concluyó con el diagnóstico de probable reacción adversa a levetiracetam.

## DISCUSIÓN

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<sup>3</sup>. Otras causas menos frecuentes, pero que también se deben tener en cuenta, son: hiperesplenismo, enfermedades autoinmunes, neutropenia idiopática y trastornos de médula ósea (leucemia, anemia aplásica, etc.).

Se admite que cualquier fármaco es capaz de producir neutropenia, aunque las dos terceras partes de los casos son secundarios a unos pocos productos (tabla 1).

La neutropenia secundaria a fármacos se produce con mayor frecuencia en mujeres entre 40 y 70 años, aumentando con la edad, en consumidoras de ansiolíticos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y con historia de alergia a otros fármacos<sup>4,5</sup>. Tiene una baja incidencia, de aproximadamente 5/millón/año, siendo mortal en el 10% de los casos.

El mayor incremento del riesgo se atribuye a dipironas, ticlopidina, calcium dobesilato y antitiroideos. De menor riesgo son los antiepilépticos como la fenitoína o carbamazepina, con una incidencia aproximada del 1/1.000<sup>6</sup>. En cuanto al levetiracetam, moderno fármaco antiepiléptico de uso en crisis parciales, varios estudios realizados para demostrar la eficacia y tolerabilidad del fármaco manifiestan que los parámetros de laboratorio en conjunto no suelen afectarse demasiado<sup>7-9</sup>, aunque se ve una pequeña tendencia a disminuir leucocitos y eritrocitos. Tampoco se describió toxicidad orgánica, con más de medio millón de pacientes tratados<sup>7</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, astenia y discinesias<sup>7-9</sup>, y en la práctica las alteraciones del comportamiento son la causa más frecuente de interrupción del tratamiento<sup>7</sup>.

En cuanto a la clínica, después de un período variable de la toma del fármaco, el paciente presenta fiebre, escalofríos, malestar y signos focales de infección. Frecuentemente produce úlceras necróticas no purulentas en la mu-

cosa orofaríngea e infecciones pulmonares. Debe tenerse en cuenta que la ausencia de granulocitos neutrófilos condiciona una menor respuesta inflamatoria y los síntomas y signos de una infección localizada pueden estar ausentes o atenuados. Su evolución y pronóstico dependen de las complicaciones infecciosas hasta que se produce la recuperación de los neutrófilos circulantes.

### Actitud ante la neutropenia

1. Ante una neutropenia aislada confirmada en primer lugar hay que descartar el consumo de fármacos o tóxicos y posteriormente buscar signos o síntomas de enfermedad infecciosa que puedan justificarla.

2. La existencia de otras citopenias asociadas es motivo de derivación al especialista.

3. En casos de neutropenia sin etiología clara es necesario realizar otras pruebas complementarias.

– Hemocultivos.

– Vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico (déficit nutricional).

– Elemental y sedimento de orina.

– Coagulación.

– Pruebas de función hepática.

– 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).

– Ecografía abdominal (descartar hiperesplenismo).

4. El seguimiento de pacientes asintomáticos con neutropenias leves-moderadas de causa conocida se pueden realizar de forma ambulatoria vigilando la evolución del proceso con hemogramas periódicos (cada 15 días los primeros dos meses y después una vez al mes hasta los 6 meses).

La neutropenia por fármacos puede persistir varias semanas, pero la regeneración se inicia cuando cesa la administración del fármaco, siendo el primer signo de recuperación celular un aumento de monocitos<sup>10</sup>. Por el contrario, si la neutropenia es grave, dado el riesgo de infecciones severas, se remitirá al paciente para su estudio desde el principio. Cuando no se identifica la causa de la neutropenia tras el estudio el paciente será derivado al especialista para un estudio de la médula ósea.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Alarcón Zurita C, Morales Sanz D. Alteraciones cuantitativas de los leucocitos. En: Díaz Rubio M, Espinos D, editores. Tratado de Medicina Interna. Madrid: Panamérica S.A.; 1994. p. 948-53.
2. Foucar K, Duncan MH, Smith K. Practical approach to the investigation of neutropenia. *Clin Lab Med.* 1993;13:879-94.
3. Giralt M. Neutropenias y agranulocitosis. En: Sans-Sabrafen J. Hematología Clínica. 3th ed. Barcelona: Mosby-Doyma Libros S.A.; 1994. p. 262-72.
4. Esteban A, Hernández V, Solano Ramos F. Leucopenia, trombopenia y pancitopenia. En: Carnevali Ruiz D, Medina Iglesias P, Pastor Valverde C, Sánchez Manzano D, Satue Bartolomé JA, editores. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 3th ed. Madrid: MSD; 1994. p. 677-87.
5. Gordon S, John PG. Antibiotic-associated neutropenia. *Am Fam Phys.* 1992;45:2237-41.
6. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín F, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 2005;165:869-74.
7. Abou-Khailil B. Benefit-risk assessment of levetiracetam in the treatment of partial seizures. *Drug Saf.* 2005;28:871-90.
8. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P for the European Levetiracetam Study Group. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia.* 2000;41:1179-86.
9. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2,000 mg daily and 4,000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure.* 2000;9:80-7.
10. Sacher RA, McPherson RA, Widmann. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. 1st ed. Barcelona: JIMS; 1992.