



PRESENTACIÓN DE CASO

Agranulocitosis medicamentosa

Recibido: 19 de febrero de 2017
Aprobado: 31 de agosto de 2017

Drug-induced agranulocytosis

Ovidio Díaz Valiente¹, **Maribel Sandrino Sánchez**², **Martha María Pérez Martín**³

¹Médico.Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. León Cuervo Rubio. Pinar del Río. Cuba. ovidiodv@infomed.sld.cu

²Médica.Especialista de Primer y Segundo Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Investigadora Agregada. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. León Cuervo Rubio. Pinar del Río. Cuba. rubeni@infomed.sld.cu

³Médica. Especialista de Primer y Segundo Grado en Medicina General Integral. Profesora Auxiliar. Máster en Atención Integral a la Embarazada y en Educación Médica Superior. Investigadora Agregada. Policlínico Universitario Turcios Lima. Pinar del Río. Cuba. mazcuy@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la agranulocitosis es una condición patológica poco frecuente en la práctica clínica, una causa de leucopenia, potencialmente grave puede ser de origen central o periférico y se caracteriza por la elevada frecuencia con que padecen de infecciones agudas los enfermos. La gran mayoría de las neutropenias graves, agudas, aisladas y reversibles son de origen medicamentoso.

Presentación del caso: se presentó paciente masculino de 49 años, que manifestaba síntomas respiratorios altos dados por coriza, estornudo y fiebre de varios días de evolución, para lo que recibió tratamiento sintomático ingiriendo dipirona, posteriormente la fiebre se hizo más alta y persistente con toma de su estado general, acudió a servicios de salud donde se realizó el diagnóstico agranulocitosis por dipirona. Dada su gravedad fue ingresado en unidad de cuidados intensivos en aislamiento con terapia antibiótica de amplio espectro, factor estimulante de colonias granulocíticas y al final fallece.

Conclusión: este caso alerta en relación a la importancia de detectar precozmente la leucopenia por dipirona, si bien el paciente recibió tratamiento adecuado para su condición la evolución fue desfavorable y falleció. Evidenciando el grave pronóstico de esta enfermedad.

DeCS: AGRANULOCITOSIS; ANOMALÍAS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS; DIPIRONA; LEUCOPENIA.

ABSTRACT

Introduction: agranulocytosis a rare pathological condition in clinical practice, a potentially serious cause of leukopenia. It may be of central or peripheral origin and it is characterized by the high frequency of acute infections in sick people. The vast majority of severe, acute, isolated, and reversible neutropenia are of drug origin.

Case Report: a 49-year-old male patient, presenting high respiratory symptoms due to coryza, sneezing and fever for several days of evolution, receiving symptomatic treatment with dipyrone; the fever became higher and persistent affecting his general condition. He came to the health services where the diagnosis of agranulocytosis associated with dipyrone was made. Given its severity he was admitted to an intensive care unit in isolation with broad spectrum antibiotic-therapy, granulocytic colony stimulating factor, and eventually died.

Conclusion: this case alerts us concerning the importance of early detection of leukopenia due to dipyrone, although the patient received adequate treatment for his condition, the evolution was unfavourable and he died. This shows the serious prognosis of this disease.

DeCS: AGRANULOCYTOSIS; DRUG-INDUCED ABNORMALITIES; DIPYRONE; LEUKOPENIA.

INTRODUCCIÓN

La agranulocitosis es una condición patológica poco frecuente, una de las causas de leucopenia, potencialmente grave, puede ser de origen central o periférico, con afectación de la granulopoyesis, con lesión de los granulocitos maduros. En ocasiones, las personas desarrollan trastorno agranulocítico espontáneamente, pero es más frecuente que se vincule con el uso de medicamentos y tratamientos tales como sulfonamidas, medicamentos antitiroideos, quimioterapia, fenotiazinas o radiación.¹

Los medicamentos pueden producir agranulocitosis por tres mecanismos: citotoxicidad directa sobre la médula ósea o sobre la célula, por ejemplo, los citostáticos, baja tolerancia o menor umbral al efecto. Sensibilidad anormal de los precursores mieloides a concentraciones terapéuticas del fármaco o sus metabolitos, e inmunológico, por hipersensibilidad alérgica. Por ejemplo, la dipirona.²

Existe un tiempo de latencia entre la exposición al fármaco y la aparición clínica de su efecto tóxico. La duración del período de latencia varía con el grado de madurez de la célula y la velocidad de producción de nuevos granulocitos, se caracteriza por la elevada frecuencia con que padecen de infecciones agudas los enfermos.³

El diagnóstico diferencial se debe realizar en relación con las posibles causas que la produzcan para proceder a una correcta evaluación y conducta hacia el paciente que en el caso de una agranulocitosis de posible causa medicamentosa se debe interrumpir la administración de todos los fármacos que no sean indispensables para la vida, notificar el caso al centro de farmacovigilancia local y establecer un cuidadoso control clínico del paciente.⁴

En caso de neutropenia grave sintomática está indicado hospitalizar al enfermo, realizar búsqueda de infección (hemocultivos, urocultivo, radiografía de tórax), medulograma e iniciar

antibioticoterapia empírica intravenosa. Es necesario evaluar el comportamiento de la fórmula leucocítica cada 48 horas y realizar consulta con hematología en caso de persistir la leucopenia. La agranulocitosis inducida por medicamentos es un efecto adverso poco frecuente, si considerado grave que debe ser diagnosticada a tiempo. ⁵

Se presenta un caso de agranulocitosis después de recibir tratamiento con dipirona diagnosticado en el Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. León Cuervo Rubio de Pinar del Río, Cuba.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 49 años de edad, de color negro de piel, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial esencial, refiere haber presentado síntomas respiratorios altos dados por coriza, estornudo y fiebre de varios días de evolución para lo que recibió tratamiento sintomático ingiriendo dipirona, posteriormente mejoraron los síntomas respiratorios altos pero la fiebre se hizo más alta y persistente con toma de su estado general. Es ingresado en unidad de cuidados intensivos. Después de dos días de hospitalización en aislamiento, la fiebre se mantiene entre 38 y 39 °C, aparece taquicardia y polipnea.

Complementarios de laboratorio

Hematocrito: 0,38%.
Hemoglobina: 13.8 g/L.
Conteo de leucocitos: $1 \times 10^9/L$
Segmentados: 0.03 %
Coagulograma. Conteo plaquetas $180 \times 10^9/L$
Tiempo de protrombina 19s
Tiempo parcial de tromboplastina 41 segundos
Tiempo sangramiento 9 minutos.
Tiempo de coagulación 8 minutos.
Creatinina: 110mmol/L

Rayos X de tórax al ingreso, Negativo, se toma muestra de urocultivo y se realizan seis hemocultivos.

Se le realiza medulograma: se aprecia inhibición total de la serie blanca con algunos megacariocitos y megaloblastos.

Ante un paciente neutropénico, febril, se toma conducta, tratamiento con antimicrobianos para cubrir todos los espectros:(Vancomicina, 2 gramos cada 12 horas, Meropenem 2 gramos cada 8 horas, Amikacina 1 gramo endovenoso diario), aislamiento y administración de factor estimulante de colonias granulocíticas.

A las 48 horas, comienza a presentar taquicardia, dificultad respiratoria que se incrementa, la saturación de oxígeno disminuye, a la auscultación del sistema respiratorio presencia de estertores crepitantes en ambos campos pulmonares, se le realiza hemogasometría arterial, obteniéndose:

pO₂: 72 mmHg
pCO₂: 35 mmHg
PH: 7,32
Bicarbonato BS: 17.3 mmol/L
Exceso de Bases: -1
Ionograma:
Na: 139 mmol/L
K: 5.5mmol/L
Cl: 92mmol/L
Ca: 1.35 mmol/L

Una diferencia pO₂/ fi O₂ de 250, diagnosticándose: síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Se comienza con ventilación no invasiva (CIPAP)

Después de seis horas, continúa bajando la saturación de oxígeno, se decide intubar y acoplar a ventilación mecánica, cuatro horas más tarde el paciente presenta parada cardio-respiratoria en arritmia ventricular y fallece.

DISCUSIÓN

La agranulocitosis es una enfermedad de la médula ósea provocada por factores tóxicos, alérgicos o infecciosos, a consecuencia de lo cual se produce una interrupción en la maduración de los granulocitos con falta de oferta de éstos a la sangre periférica. Privado así el organismo de sus defensas naturales se origina una sepsis severa.^{2, 3}

El término agranulocitosis hace referencia a una neutropenia grave (< 500 neutrófilos/mm), siendo junto a la neutropenia moderada ($500 - 1\ 000$ neutrófilos/mm) los valores que toman como referencia los distintos estudios que existen en la literatura.^{3, 4}

La agranulocitosis es un trastorno hematológico grave caracterizado por una reducción severa y selectiva de los neutrófilos circulantes que determina riesgo vital con una mortalidad aproximada de tres a 25%. La agranulocitosis por medicamentos es una reacción adversa grave, poco frecuente, considerada la segunda causa de neutropenia adquirida en la infancia luego de la infecciosa.

Puede ser producida por una amplia variedad de fármacos, entre ellos se citan como una de las más frecuentes la dipirona, que es ampliamente utilizada en nuestro medio⁶. Se define como una reacción adversa de tipo B, es decir, aquella reacción independiente de la acción farmacológica, que no se puede predecir, de incidencia baja y alta morbimortalidad.^{7, 8}

Su planteamiento requiere un alto índice de sospecha y el cumplimiento de criterios diagnósticos bien definidos: recuento granulocítico menor a 500 elementos por mm^3 , hemoglobina mayor o igual a 100 g/L y plaquetas mayor o igual a 100 000 elementos por mm^3 , en forma más estricta, recuento granulocítico menor a 500 elementos/ mm^3 , hemoglobina mayor o igual a 65 g/L, plaquetas mayor o igual a 100 000 elementos por mm^3 con valores hematológicos previos normales, síntomas compatibles con agranulocitosis,

medulograma que confirme el diagnóstico con un aumento del recuento de granulocitos a más de 1 500 elementos/ mm^3 dentro de los 30 días de suspendido el fármaco sospechos.^{9,10}

Con un solo caso clínico no pueden obtenerse conclusiones definitivas, pues hay que contrastarlas con una mayor experiencia, pero sí se puede integrar por sí mismo lo que nos presenta la lectura del caso clínico de utilidad para aumentar el saber sobre el diagnóstico correcto de la entidad nosológica, en la cual a los síntomas y signos referidos, hallazgos encontrados al examen físico debe estar indisolublemente unido un interrogatorio exhaustivo que con el respaldo de las investigaciones nos permita un diagnóstico oportuno y de certeza, que seguido de la terapéutica protocolizada logre dar solución a la pérdida de la salud. En este caso no fue satisfactoria la evolución, falleciendo el paciente, observándose una vez más el grave pronóstico de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pons A, Undurraga J, Batalla A, Bernardo M. Clozapina y agranulocitosis en España: ¿Tenemos una población más segura? Seguimiento hematológico a 5 años de un cohorte de pacientes tratados con clozapina. Revista de Psiquiatría y Salud Mental [Internet]. 2012 ene-mar [citado 10 ene 2017]; 5 [aprox 3 p]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-psiquiatria-salud-mental-286-articulo-clozapina-agranulocitosis-espana-tenemos-una-S1888989111001807>
2. Guillén Ibáñez MJ, Lagarón Cabello MB, Fiare Grima A, Martínez Alfaro S. Agranulocitosis por metamizol. Semergen [Internet]. 2015 [citado 10 ene 2017]; 41: [aprox 2

- p]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-congresos-37-congreso-nacional-semergen-22-sesion-rea-hematologia-1884-comunicacion-agranulocitosis-por-metamizol-20793>
3. Buitrago González T.P, Calderón Ospina C.A, Vallejos Narváez A. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la Literatura. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm[Internet].2014 [citado 10 ene 2017]; 43(1): [aprox 10 p]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rccqf/v43n1/v43n1a12.pdf>
4. Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, Alfirevic C, Duncan LD, Fourches H. et al. "Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B. *Nat Commun*[Internet].2015 [citado 10 ene 2017]; 5(1): [aprox 2 p]. Disponible en: <https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/14351080/4155508.pdf?sequence=1>
5. Tamayo Martínez N, Bohórquez P, Naranda A.P, García Valenciac J, Jaramillo González L.E et al., Arenas González. Evaluación y seguimiento hematológico del paciente con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev colomb psiquiat*[Internet].2015 [citado 10 ene 2017]; 44(3): [aprox 5 p]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/806/80643082002.pdf>
6. Bin Chen Y. Agranulocitosis. MedlinePlus. A.D.A.M. Editorial team. [Internet].2016 [Citado 2016 Dic 20]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001295.htm>
7. Agranulocitosis. [Internet].2016 [Citado 2016 Sep 28]. Disponible en: <http://leucocitos.org/granulocitos/agranulocitosis/>
8. Wang H, Sun JL, Zhang ZL, Pei HH. Pregnancy complicated with agranulocytosis. *Medicine*[Internet].2016 Dic [citado 12 ene 2017]; 95(52): [aprox 1 p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28033275>
9. Grover C.B. Anemia aplásica y estados relacionados de insuficiencia de la médula ósea. En: Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna. 24 ed. T-1 España: Editorial Elsevier. P.1087-94.
10. Kohnle D. Agranulocitosis (granulocytopenia, Granulopenia, Neutropenia). VNA of Care New England. DynaMed website. Updated March 19, 2015 Available at: <http://www.vnacarenewengland.org/encyclopedia/details.cfm?chunkid=179519&lang=Spanish&db=hls>



Ovidio Díaz Valiente: Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Máster en Urgencias Médicas. Hospital Clínico Quirúrgico Docente Dr. León Cuervo Rubio. Pinar del Río. Cuba. ***Si usted desea contactar con el autor de la investigación hágalo [aquí](#)***