

# R.A.M.

## Reacciones Adversas a Medicamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 1 N.º 2

Septiembre 1.993

## Indice

- 1.- AGRANULOCITOSIS ASOCIADA AL USO DE MEDICAMENTOS.
- 2.- IMPOTENCIA Y TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO.
- 3.- NOTAS INFORMATIVAS: CLOZAPINA. CAPSULAS DR. BOGAS.
- 4.- NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.

### 1.- AGRANULOCITOSIS ASOCIADA AL USO DE MEDICAMENTOS.

La agranulocitosis es una patología poco frecuente que se ha asociado a una gran variedad de fármacos. Su relevancia no radica en su incidencia, sino en el hecho de ser una reacción adversa a fármacos potencialmente mortal.

La definición de agranulocitosis inducida por fármacos que con mayor frecuencia se utiliza y la que vamos a utilizar nosotros en este artículo es: "discrasia sanguínea adquirida, con afectación selectiva o predominante y clínicamente relevante de los neutrófilos en sangre periférica; de carácter transitorio, con una recuperación que se inicia en los primeros 30 días de suspender el fármaco, en caso de que el paciente no fallezca, y en la que hay sospecha o evidencia de que es una reacción idiosincrática a un fármaco".

El término de neutropenia inducida por fármacos designa

los casos menos severos y asintomáticos, aunque en algunas ocasiones se emplea indistintamente con el término de agranulocitosis inducida por fármacos. En muchos pacientes los monocitos, las plaquetas, los hematíes y sus precursores en la médula ósea también están afectados, aunque con menor relevancia clínica que los polimorfonucleares.

La incidencia de la enfermedad es baja; en el Estudio Internacional sobre la Agranulocitosis y la Anemia Aplásica (IAAS) realizado en varias regiones de Europa y en el que participaron hospitales españoles de un área de Barcelona, se estableció que la incidencia era de 4,4 por millón de habitantes y año. El número de muertes atribuibles fue de 0,5 por millón y año.

La agranulocitosis se ha observado en todos los grupos

Dirigir la correspondencia a:  
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.  
Departamento de Farmacología y Terapéutica.  
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.  
C/ Arzobispo Morcillo s/n. 28029 MADRID.  
Fax: 315-00-75  
Tlfn.: 397-53-34

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

de edad, incluidos los niños, aunque la incidencia aumenta progresivamente hasta alcanzar un nivel estable en la población de más de 50 años; también se ha descrito una mayor incidencia en las mujeres. En ambos casos se plantea la hipótesis de que sea un mayor consumo de medicamentos el responsable de estas diferencias, más que variaciones biológicas dependientes de la edad o del sexo.

#### CLASIFICACION CLINICA Y ETIOPATOGENIA.

La expresión clínica de la agranulocitosis viene determinada por el grado de afectación de los polimorfonucleares y no por el agente o el mecanismo etiopatogénico implicado. No obstante las agranulocitosis inducidas por fármacos se clasifican en dos tipos clínicos, con implicaciones etiopatogénicas.

El tipo I se produce de forma brusca, después de un período de latencia de 10 a 40 días en los que la administración del fármaco se puede haber realizado tanto de forma continua como intermitente. En caso de producirse una reexposición, incluso administrando pequeñas cantidades del mismo fármaco, se puede desencadenar de forma súbita una leucopenia. Se cree que esta secuencia de fenómenos se produce por afectación de forma predominante de los polimorfonucleares circulantes.

La agranulocitosis tipo II se diferencia de la tipo I en que, si el paciente se recupera de la neutropenia, puede ser reexpuesto al mismo fármaco sin que se produzca una recurrencia de la leucopenia. Sin embargo, si se alcanzan de nuevo dosis suficientes del fármaco la agranulocitosis puede recurrir después de un período de latencia similar al primer episodio.

La aminopirina y la dipirona constituyen ejemplos del primer tipo de agranulocitosis. En estos casos se puede detectar un factor sérico aglutinante, formado por el complejo antígeno (fármaco)-anticuerpo, que reacciona con los receptores de los granulocitos o de las células precursoras. Los anticuerpos son IgG o IgM y en la mayoría de los casos sólo se detectan en los primeros días de la agranulocitosis. Las penicilinas, la aprindina, el ibuprofen y la quinidina se han asociado con agranulocitosis mediada por anticuerpos, en los que éstos son citotóxicos frente a precursores mieloides en la médula ósea. Con menor frecuencia se han descrito fármacos que pueden desencadenar una respuesta mediada por células T,

en la cual los linfocitos T citotóxicos, en ausencia del fármaco o de sus metabolitos, serían los responsables de la agranulocitosis al dañar los precursores hematopoyéticos.

Hay fármacos como el cloramfenicol, la fenilbutazona y la penicilina en los que se ha demostrado su transformación en metabolitos que suprimen la mielopoyesis in vitro, siendo más tóxicos que el compuesto origen.

La fenotiacina representa el fármaco prototipo del tipo II de agranulocitosis, el mecanismo etiopatogénico se considera de tipo tóxico, por afectación directa de las células hematopoyéticas, lo que determina una lenta caída de los niveles de neutrófilos circulantes.

#### RELACION DE CAUSALIDAD.

La propia definición implica que para atribuir un fármaco a un episodio de agranulocitosis hay que descartar otras posibles causas, tales como procesos patológicos que pueden asociarse con neutropenia (ej.: S. de Felty, lupus eritematoso disseminado, hepatopatía crónica, leucemia aleucémica, mielofibrosis), quimioterapia, tratamientos inmunosupresores, radiaciones, productos químicos o insecticidas.

Mayores problemas plantea el distinguir si un proceso viral es el causante de la agranulocitosis, ya que se han descrito agranulocitosis esporádicas sin exposición a

**Tabla 1. Estimación de la incidencia de agranulocitosis según diferentes métodos de estudio. (Modificado de Heimpel 1.988.)**

Fármaco	Casos Nº de casos / millón *	Consumo Nº de casos / millón *	Cohorte Nº de casos / millón	Caso-Control (IAAS) Exceso de riesgo / millón **
Amidopirina	7.900	25		
Amodiaquina		500		
Antitiroideos			27.000	5,3
Butazona				0,2
Clozapina		5.000		
Digoxina				0,1
Dipirona		330		1,1
		2,1 - 7,5		
Dipiridamol				0,2
Fenotiazinas		830		
Indometacina				0,6
Levamisol			83.000	
			77.000	
			11.000	
Procainamida		44.000		3,1
Propranolol				0,1
Pirazolona			< 750	

\* Estimación de la incidencia a partir de datos de consumo.

\*\* Estimación del exceso de riesgo a partir de la fracción etiológica de cada fármaco en el estudio.

fármacos en pacientes con mononucleosis infecciosa y en pacientes con hepatitis viral. Los niños con menos de 2 años de edad, en el curso de infecciones virales leves, pueden presentar episodios transitorios y graves de neutropenia asociados a linfocitosis, sin desarrollar infecciones bacterianas como complicación secundaria.

Analizar la secuencia temporal entre el fármaco sospechoso de ser el agente causal y el inicio de la agranulocitosis puede ser también conflictivo. Los períodos de latencia de las dos variedades clínicas de agranulocitosis inducida por fármacos son similares, entre 10 y 40 días, pero la reexposición a pequeñas dosis del mismo fármaco puede producir una brusca disminución de los neutrófilos periféricos en aquellos casos que se comportan clínicamente dentro del tipo I. Por otra parte, al estudiar los antecedentes de consumo de medicamentos en los días previos al diagnóstico de la agranulocitosis, se plantea la duda de si los antipiréticos y los antibióticos empleados en el tratamiento de la infección bacteriana son agentes etiológicos de la agranulocitosis o bien si ésta era previa y por lo tanto el factor que predispuso a la infección bacteriana.

Para que un caso sea valorable la información disponible debe ser suficiente para establecer la relación de causalidad. Los datos imprescindibles para realizar esta valoración serían: 1. Los fármacos recibidos antes del desarrollo de la agranulocitosis, ya que en la mayoría de las ocasiones existe más de un fármaco, incluso combinaciones a dosis fijas. 2. Una clara definición de los tiempos de exposición y del momento de aparición de los síntomas, así como del tiempo en el que se retira el fármaco y el de la subsecuente mejoría, si ésta se produce. 3. Datos sobre reexposición, si se ha producido. 4. Datos que permitan descartar otras causas de neutropenia.

## MÉTODOS DE ESTUDIO Y FÁRMACOS IMPLICADOS.

La mayoría de los casos de agranulocitosis están inducidos por fármacos. Aunque sólo se dispone de datos de incidencia de unos pocos (Tabla 1), son numerosos los fármacos que han sido asociados a la enfermedad (Tabla 2).

Para definir y asignar una potencia a la asociación entre un fármaco y una patología deben emplearse métodos epidemiológicos, de esta manera podremos establecer la incidencia (casos producidos por n° de pacientes expuestos y año). Cuando se analiza esta relación en una patología que espontáneamente se produce en la población general, es imprescindible comparar los sujetos expuestos al fármaco con controles de iguales características no expuestos, así obtendremos el riesgo relativo (RR) e incidencia.

Aunque el RR es una buena medida del poder de asociación entre el fármaco y la agranulocitosis, la interpretación clínica es limitada. Así, podemos tener que una patología se presenta en 1 por 10<sup>6</sup> habitantes y año en la población general y que la incidencia de aparición es de 10 por 10<sup>6</sup> habitantes y año en los expuestos a un fármaco, el RR sería de 10. Sin embargo, si analizamos el riesgo adicional real, es decir la diferencia entre ambas tasas vemos que es de 9 casos por millón de habitantes y año. Si este riesgo adicional es inaceptable en el caso de un fármaco con una eficacia terapéutica no probada, puede resultar un riesgo tolerable en el caso de un fármaco eficaz en una patología grave y sin terapéutica alternativa.

En una patología con tan baja incidencia, el gran número de pacientes necesarios para encontrar una asociación entre la agranulocitosis y un fármaco, con una probabilidad aceptable de que en caso de existir ésta se detecte (poder estadís-

**Tabla 2. Otros fármacos asociados con agranulocitosis.**

Acetazolamida	Clindamicina	Gentamicina	Nitrofurantoina
Acido Etacrínico	Clofibrato	Griseofulvina	Oro (Sales)
Ajmalina	Clomifeno	Hipoglucemiantes orales	Pentazocina
Alprenolol	Cloramfenicol	Inhibidores MAO	Primidona
Amital	Clordiazepóxido	Isoniazida	Quinidina
Antidepresivos tricíclicos	Colchicina	Lincomicina	Rifampicina
Antihistamínicos	Dapsona	Mebendazol	Ritodrina
Antipalúdicos	Diazepam	Meglumina	Sulfonamidas
Aprindina	Disopiramida	Meprobamato	Tetraciclina
Arsenicales	Dixirazina	Metaqualona	Tiazidas
Betalactámicos	Estreptomina	Metazolamida	Ticlopidina
Bumetanida	Etionamida	Metronidazol	Tocainida
Captopril	Etosuximida	Mianserina	Trimetoprim
Carbamazepina	Fenindiona	Neurolépticos	Valproato
Carbimazol	Fenitofina	Nifedipina	Vancomicina

tico), hace impracticable la realización de los ensayos clínicos.

#### **Publicación de casos aislados y sistemas de notificación espontánea:**

A principios de los años 30 aparecen publicados los primeros casos de asociación de agranulocitosis con amidopirina, desde entonces este sistema ha sido uno de los más utilizados por los médicos para comunicar sospechas de agranulocitosis inducida por fármacos.

La aparición en la literatura de una sospecha de agranulocitosis producida por un fármaco incentiva a otros investigadores a publicar casos similares, sin embargo a partir de determinado momento se considera poco interesante la publicación de nuevos casos ya descritos.

Los sistemas de notificación espontánea presentan la ventaja de ser sistemáticos y cubrir una gran población de pacientes expuestos, aunque tienen el inconveniente de la baja tasa de notificación de los médicos, la tendencia de comunicar reacciones a fármacos ya conocidas y el de no poder cuantificar la incidencia real.

A pesar de sus inconvenientes las notificaciones espontáneas de los médicos permiten detectar de forma precoz sospechas de agranulocitosis inducidas por fármacos, especialmente de los nuevos.

Ambos sistemas generan alarmas, que permiten poner en marcha estudios de farmacovigilancia para establecer el riesgo.

#### **Estudios de cohorte:**

Los estudios de cohorte, tanto prospectivos como retrospectivos, de pacientes expuestos a un fármaco en particular, durante un período de tiempo concreto, y en poblaciones definidas, permiten establecer el RR y el riesgo adicional. No obstante y debido al elevado número de pacientes que se precisa, los estudios realizados hasta la fecha con esta metodología adolecen de un poder estadístico muy bajo. El levamisol, las pirazolonas y los antitiroideos son ejemplos de fármacos cuya asociación con la agranulocitosis ha sido establecida mediante este tipo de estudios, obteniéndose en algunos casos riesgos absolutos superiores a los que posteriormente se han descrito mediante otros métodos.

#### **Estudios de casos y controles:**

Un método que resulta practicable consiste en los estudios de casos y controles. El diseño del estudio permite recoger casos de pacientes con agranulocitosis; éstos se comparan con controles similares pero que no hayan padecido la enfermedad, comparándose los antecedentes de exposición a fármacos en ambos grupos.

Una variante de estos estudios fue la llevada a cabo por

el IAAS. Este tipo consiste en establecer una amplia red de vigilancia de casos de agranulocitosis que cubra una población, permitiendo la detección de todos los casos en un corto período de tiempo. El resultado es número de casos de agranulocitosis en la población general, es decir, incidencia de agranulocitosis. Analizando los antecedentes de fármacos a los que han estado expuestos los casos con agranulocitosis y el grupo control podemos establecer la razón de ventaja (Odds Ratio), medida análoga al riesgo relativo que obtenemos al analizar estudios de cohorte. Es importante hacer hincapié en que con este método no podemos obtener el número de pacientes que, habiendo sido expuestos a un fármaco, han desarrollado agranulocitosis, que sería una medida de riesgo absoluta. Fármacos en los que el riesgo se ha establecido mediante este método son la procainamida y la digoxina.

#### **Estudios in vitro:**

Si uno de los mecanismos implicados en la etiopatogenia de la agranulocitosis es de tipo inmunológico, con formación de anticuerpos, cabría esperar que la detección de éstos o de inmunocomplejos dependientes de complemento pudiera ser utilizada como herramienta diagnóstica. No obstante, la demostración de estos complejos sólo suele ser factible en los primeros días de desarrollo de la enfermedad y no en todos los pacientes. Algunos fármacos en los que se han detectado estos complejos son: amidopirina, fenitoína, clorpropamida, fenotiazinas y ampicilina. Tampoco permiten conocer la importancia epidemiológica del problema.

Ante una agranulocitosis siempre hay que pensar en los fármacos como agentes causales. Incluso aunque no haya en la literatura datos que apoyen la asociación de ese fármaco siempre se debe notificar; el tiempo y otros casos comunicados pueden despejar las dudas de una asociación antes no descrita.

#### **BIBLIOGRAFIA:**

- Heimpel H. Drug-induced agranulocytosis. *Med. Toxicol.* 1988; 3: 449-462.
- Kelly J.P., Kaufman D.W. and Shapiro S. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: The International Agranulocytosis and aplastic anemia study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991; 49 (3): 330-341.
- Pisciotta A.V. A brief review of drug-induced agranulocytosis. *J. Clin. Psychiatry Monograph.* 1990; 8 (1): 22-29.
- Vincent P.C. Drug-induced aplastic anaemia and agranulocytosis. Incidence and mechanisms. *Drugs*, 1986; 31: 52-63.
- A Report from the international agranulocytosis and aplastic anemia study. The design of a study of the drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 24: 833-836.
- The international agranulocytosis and aplastic anemia study. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA*, 1986; 256 (13): 1.749-1.757.