

Neutropenia severa secundaria a metamizol y angina desencadenada por filgrastim

Severe neutropenia secondary to metamizol and angina precipitated by filgrastim

Gema García García, María del Carmen García García¹, Carlos Aranda López², Juan de Dios Arrebola García

Servicio de Medicina Interna,¹Servicio de Neumología,²Servicio de Cardiología
Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina. Badajoz

Resumen

El metamizol es un derivado de las pirazonas con efecto analgésico, antipirético y espasmolítico. En algunos países se ha retirado en los años 70 al describirse casos de agranulocitosis. La neutropenia severa producida por este fármaco es una reacción adversa grave e infrecuente. Los factores estimulantes de colonias están indicados en casos seleccionados y no están exentos de efectos secundarios como la angina inestable. Aportamos el caso de una mujer con infección respiratoria de vías inferiores con neutropenia severa por Metamizol y que posteriormente presenta una angina inestable por Filgrastim.

Palabras clave: Metamizol, agranulocitosis, angina.

Abstract

Metamizol is a pyrazolone with analgesic, antipyretic and spasmolytic effects. In some countries was withdrawn in the 70's after describe cases of agranulocytosis. Severe neutropenia caused by this drug is a serious and rare adverse reaction. Colony stimulating factors are indicated in selected cases, and may appear side effects such as unstable angina. We report the case of a woman with lower respiratory tract infection with severe neutropenia by Metamizol and subsequently presented an unstable angina by Filgrastim.

Key words: Metamizol, agranulocytosis, angina.

Introducción

El uso de metamizol está muy extendido, ya que se trata de un analgésico con características farmacocinéticas muy favorables, con una alta biodisponibilidad oral, vida media adecuada y una unión a proteínas plasmáticas mucho menor que la mayoría de los antiinflamatorios.

Caso clínico

Mujer de 62 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes Mellitus tipo 2, dislipemia, fibrilación auricular paroxística, hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI), artrosis y osteoporosis. En tratamiento oral habitual con Omeprazol, Pregabalina, Diltiazem, Irbersartan/hidroclorotiazida, Rosuvastatina, Acenocumarol, Glicazida, Condroitín sulfato, Diazepam y Nitroglicerina transdérmica. Consulta por fiebre, tos con expectoración amarillenta y disnea de mínimos esfuerzos. En la exploración física únicamente destaca temperatura de 38 °C, y signos de insuficiencia venosa crónica. Analíticamente presenta 1.100 leucocitos/mm³ con 600 neutrófilos/mm³. La gasometría arterial basal fue normal. En el electrocardiograma se aprecia ritmo sinusal a 100 lpm, eje izquierdo y HBAI. La radiografía de tórax fue normal. Se diagnosticó de infección respiratoria de vías inferiores, y se inició tratamiento con Levofloxacino y Paracetamol intravenosos. Se repitió el hemograma, evidenciándose 100 neutrófilos. Se realizó un frotis de sangre periférica, objetivándose una marcada leucopenia con monocitosis sin blastos, y se solicitaron TAC de tórax y ecografía abdominal que fueron normales. Ante la sospecha de etiología farmacológica, se reinterrogó a la paciente, refiriendo que había consumido Metamizol en los días previos por aumento de dolores osteoarticulares.

Tras 3 días con neutropenia grave (100 neutrófilos/mm³), se decide administrar Filgrastim, presentando elevación de los leucocitos (22.900/mm³) y neutrófilos (18.400/mm³) con la segunda dosis. A las 20 horas de esta dosis, comienza con dolor en hemitórax izquierdo, de inicio en reposo, sin cortejo vegetativo, con seriación enzimática normal y alteraciones electrocardiográficas (negativización de la onda T en V1-2) con normalización posterior. Se interpretó el cuadro como angina inestable, instaurándose nitroglicerina intravenosa, tras lo cual mejoró. Se realizó un ecocardiograma, que demostró hipertrofia concéntrica moderada del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica tipo I, aurícula izquierda ligeramente dilatada, sin datos de disfunción ventricular izquierda. La paciente fue dada de alta asintomática con hemograma de control normales y con la prohibición absoluta de utilizar Metamizol y otros derivados pirazólicos.

Discusión

La agranulocitosis es una reacción adversa producida por una amplia variedad de fármacos, entre ellos el Metamizol. Es poco frecuente, aunque muy grave por el alto riesgo de infecciones, sobre todo cuando los neutrófilos están por debajo de 200/mm³. Suele ocurrir en los dos primeros meses de la toma del fármaco¹. Generalmente, las otras series hematopoyéticas son normales, pero cuando se alteran, el pronóstico se ensombrece². Se trata de una reacción independiente de la acción farmacológica que no se puede predecir³, y parecen estar involucrados mecanismos inmunológicos y/o tóxicos⁴. Nuestra paciente tomaba una amplia variedad de fármacos desde hacía años de forma habitual, y algunos de ellos, como

Omeprazol, Glicazida o Pregabalina también pueden producir neutropenia. Sin embargo, nunca había tomado Metamizol, hasta los días previos al ingreso y no se continuó durante el mismo, por lo que se considera la causa más probable.

La administración de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) en la neutropenia por fármacos está restringida a casos seleccionados. Está indicada con menos de 1.000 neutrófilos/mm³ asociados a fiebre o signos de infección, o bien, con recuentos de menos de 500 neutrófilos/mm³ durante 5 días⁵. Se han descrito casos de angor durante o tras la administración de estos agentes⁶⁻⁷. En nuestro caso, se demostró una neutrofilia de 22.900/mm³ a las 20 horas de la segunda dosis, que pudo ocasionar un síndrome de hiperviscosidad con el desarrollo posterior de la angina, en una paciente con factores de riesgo cardiovasculares. Fue valorada por el servicio de Cardiología de nuestro hospital, sin evidenciar disfunción ventricular por ecocardiografía, por lo que se decidió seguimiento ambulatorio sin modificar su tratamiento previo. En los meses siguientes, la enferma no ha vuelto a presentar ningún evento cardiológico.

Consideramos que la excepcionalidad del caso radica en la presentación conjunta en la misma paciente, de dos efectos adversos distintos y sucesivos causados por dos fármacos diferentes.

Bibliografía

1. Davrieux M, Gutiérrez S, Marín M, Pieri D, Pais T. Agranulocitosis por dipirona: a propósito de un caso clínico. Arch Pediatr Urug 2007; 78(1): 35-40.
2. Hemmersbach-Miller M, Conde Martel A, Acosta Artilles M, Suárez Ortega S. Double episodio de agranulocitosis probablemente causada por metamizol. Farm Hosp 2005;29:148-150.
3. Laporte JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. Med Clin Barc 1989; 92: 536-8.
4. Castiglioni F, Brogginini M, Baratelli E, Battaglia A, Besozzi M, Gorini L. Agranulocytosis caused by dipyrrone. Case reports. Clin Ther 1989; 130 (3-4): 179-83.
5. Andrés E, Maloisel F, Zimmer J. The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. Br J Haematol 2010; 150:3.
6. Fukumoto Y, Miyamoto T, Okamura T, Gondo H, Iwasaki H, Horiuchi T, et al. Angina pectoris occurring during granulocyte colony-stimulating factor-combined preparatory regimen for autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with acute myelogenous leukaemia. Br J Haematol. 1997;97(3):666-8.
7. Vij R, Adkins DR, Brown RA, Khoury H, DiPersio JF, Goodnough T. Unstable angina in a peripheral blood stem and progenitor cell donor given granulocyte-colony-stimulating factor. Transfusion. 1999;39(5):542-3.