

Anemia aplásica inducida por carbamazepina. A propósito de un caso

J.C. Yáñez-Rubal^a, J. Estévez-Rodríguez^a, M.C. Crespo-López^b, I. Martín-Herranz^a

CARBAMAZEPINE-INDUCED APLASTIC ANAEMIA: A CASE REPORT

Summary. Introduction. The widespread use of carbamazepine in multiple neurological disorders makes it a drug whose most frequent side effects are well-known and controlled. Aplastic anaemia is a very rare side effect, although it is the most serious since it presents a high mortality rate. Case report. We report the case of a 51-year-old male patient who suffered brain injury that required daily treatment with 600 mg of carbamazepine. In the sixth month of treatment he was found to have a decrease in the number of platelets, which was confirmed a month later. He was admitted to hospital and diagnosed as having a medullar aplasia. Despite therapy with immunosuppressants, he died 12 weeks later. Discussion. The appearance of aplastic anaemia does not seem to be related to age, the disease treated or to be dose-dependent. Most cases are seen 3-4 months after treatment and the risk period is the first year. The choice treatment is a bone marrow transplant in patients under the age of 50; in older patients the recommended treatment is immunosuppressant therapy. The early diagnosis of aplastic anaemia is essential, although the difficulty lies in determining how often haematological controls are to be performed, since some cases have appeared a few days after beginning treatment. The frequency of the controls must be based on the clinical judgement of the doctor with regular check-ups to detect haematological problems (infections, high temperature, ecchymosis) and to warn the patient and relatives should any of the symptoms appear. [REV NEUROL 2002; 35: 647-9]

Key words. Anticonvulsive drugs. Aplastic anaemia. Bone marrow transplant. Carbamazepine. Colony-stimulating factors. Immunosuppressant drugs.

INTRODUCCIÓN

La carbamazepina es un fármaco anticonvulsante, muy utilizado en el tratamiento de las neuralgias del trigémino y glosofaríngeo, en la profilaxis y tratamiento de la manía como alternativa al litio, en los estados psiquiátricos y neurológicos, especialmente en trastornos bipolares agudos y afectivos, y en el síndrome de deshabitación del alcohol [1-5]. Los efectos secundarios más frecuentemente observados en la terapia con carbamazepina afectan principalmente al sistema nervioso central (SNC) o gastrointestinal [1,6]. Otros efectos adversos son erupciones cutáneas, alergias y toxicidad hepática [3,4,6]. Entre los más graves destacan las alteraciones hematológicas, como anemia aplásica, agranulocitosis y trombocitopenia, aunque ocurren raramente [5,7].

A continuación se describe un caso de probable anemia aplásica causada por carbamazepina.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 51 años sin antecedentes de interés. En 1996 sufre un traumatismo craneoencefálico con herida punzante tras un intento de autólisis, motivo por el cual inicia, en junio de 1997, tratamiento antimicrobiano con carbamazepina, en dosis ascendentes hasta 600 mg/día por vía oral. El seguimiento del paciente se realizó en consultas externas de rehabilitación.

El hemograma previo era normal y los niveles plasmáticos del fármaco se mantuvieron en los márgenes habituales. Al sexto mes de tratamiento se realizó un control hematológico en el que no se detectaron alteraciones, excepto en el número de plaquetas (128.000/ μ L). Un mes más tarde el hemograma reveló un descenso de plaquetas a 98.000/ μ L; hematíes: $4,19 \times 10^6$ / μ L; hemoglobina: 13,3 g/dL y hematocrito: 38,3% (Tabla y figura).

En la última revisión (marzo de 1998) se le detectó una trombopenia, con 90.000/ μ L de plaquetas, por lo que se decidió el ingreso del paciente en el Servicio de Rehabilitación para su estudio.

Recibido: 04.01.01. Recibido en versión revisada: 30.11.01. Aceptado: 10.02.02.

^a Servicio de Farmacia. ^b Servicio de Rehabilitación. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña, España.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Yáñez Rubal. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. Marítimo de Oza. Las Jubias, 84. E-15006 A Coruña. E-mail: juan_carlos@canalejo.org

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Exploración física. Temperatura: 40°C, signos evidentes de proceso vírico en vías respiratorias altas. Consciente, con tendencia al sueño, taquipnea. AC: ritmo sinusal. Radiografía del tórax: cuadro neumónico tratado con antibióticos sin incidencias posteriores. Hemograma: hematíes: $3,5 \times 10^9$ / μ L; hemoglobina: 11,2 g/dL; hematocrito: 34,3%; plaquetas: 22.000/ μ L; leucocitos: $2,07 \times 10^3$ / μ L. El resto de parámetros no reveló alteraciones. La biopsia de la médula ósea muestra una intensa hipoplasia megacariocítica, hipoplasia granulocítica en fase de regeneración, leve plasmocitosis y moderada linfocitosis con presencia de cúmulos linfoides.

A su ingreso se suspendió la carbamazepina y se instauró tratamiento con clonacepam, tras previa consulta y seguido por el Servicio de Hematología. Los controles analíticos después de su estancia demostraron un descenso de las tres series; llegó a hematocrito: 17%, leucopenias de 1,3 y trombopenia aguda; plaquetas: 6.000/ μ L. El paciente es tratado inicialmente con transfusiones de concentrado de hematíes y plaquetas. Presentó algunas complicaciones, como petequias en ambas extremidades inferiores por debajo de la rodilla, hemorragia conjuntival izquierda y epistaxis controlada con taponamiento anterior.

Después de seis semanas de estancia en la Unidad de Rehabilitación y ante la persistencia de una aplasia medular intensa, se decidió el traslado del paciente al Servicio de Hematología. La exploración física revela: temperatura, 37°C; TA, 110/60; pulso, 80; AC normal; abdomen blando depresible. Hemograma: leucocitos, $2,40 \times 10^3$ / μ L con neutrófilos 690; hemoglobina, 7,4 g/dL; plaquetas, 2.000/ μ L; reticulocitos, 0,8%. Bioquímica normal. Sideremia: 141 μ g/dL. Ácido fólico superior a 24 ng/mL. Vitamina B₁₂ superior a 2.400 pg/mL. Anticuerpos antinucleares, marcadores de hepatitis B y C y test de Coombs directo: negativos. Anticuerpos antiplaqueta por método directo e indirecto: negativo. Aspiración de médula ósea y biopsia percutánea: marcada hipoplasia de la médula ósea con cúmulos de hierro en depósitos. Serología de parvovirus B₁₉: negativa. Radiografía del tórax sin alteraciones pulmonares agudas. El hígado muestra una ecoestructura brillante, infiltración y degeneración grasa. Vesícula vía biliar, bazo y ambos riñones, normales. Tras resolver una infección activa en los tejidos blandos que presentaba a su ingreso se inició un tratamiento inmunosupresor triple con gammaglobulina antitímocito, ciclosporina y esteroides en dosis altas. El tratamiento fue bien tolerado, pero no hubo respuesta en las cifras hematoperiféricas ni en los requerimientos transfusionales, que persistieron altos. Un mes después de su ingreso el paciente inició un cuadro febril acompañado de tos y expectoración sin otro foco infeccioso objetivable. Los cultivos de sangre, orina, exudado faríngeo y secreciones bronquiales realizados fueron negativos para el crecimiento de gérmenes. Se pauta un tratamiento antibiótico y se observa en los días siguientes una cierta mejoría clínica al disminuir las tos y la expectora-

Tabla. Evolución cronológica de los valores hematológicos.

	19/06/97	15/01/98	12/02/98	18/03/98	18/04/98	18/05/98	05/06/98	10/06/98	15/06/98	21/06/98
Leucocitos $\times 10^9/L$	7,53	5,65	4,24	3,19	3,28	1,75	1,43	1,11	0,51	0,94
Eritrocitos mill/mm ³	4,99	4,69	4,19	3,34	2,60	2,47	3,65	3,48	3,07	2,92
Hemoglobina g/dL	14,80	14,50	13,30	10,40	8,20	7,40	10,80	10,30	9,10	8,80
Hematocrito (%)	44,40	40,50	38,30	30,10	23,20	20,60	29,30	28,60	25,50	24,70
Plaquetas $\times 10^9/L$	214,00	128,00	98,00	29,00	10,00	11,00	20,00	16,00	19,00	15,00

ción; sin embargo, el paciente siguió presentando picos febriles. Posteriormente inició un tratamiento con filgrastim. A las seis semanas de su ingreso en este servicio el paciente presentó mal estado general, disminución progresiva del nivel de conciencia y ligera acidosis metabólica. La tomografía computarizada (TAC) no mostró alteraciones. Se iniciaron maniobras terapéuticas para la corrección de su trastorno metabólico que fueron infructuosas, y el paciente falleció a las pocas horas.

DISCUSIÓN

Estudiando la historia clínica del paciente sólo se puede atribuir la aparición de la anemia aplásica a la carbamacepina, ya que en este caso no hay ninguna enfermedad coincidente (p. ej., hepatitis, leucemia, lupus y tuberculosis), y es el único medicamento que tiene prescrito, por lo que la toma de otros medicamentos no va a influir en la aparición de alteraciones hematológicas [7].

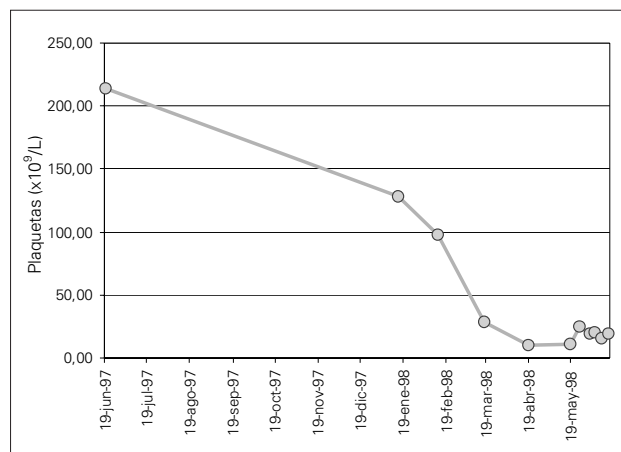
La anemia aplásica es la complicación más grave del tratamiento con carbamacepina, con un alto índice de mortalidad, una prevalencia de 1/50.000 [8] y una incidencia de 5:1.000.000 [6].

No se ha demostrado ninguna relación entre la aparición de la anemia aplásica con la edad, enfermedad tratada o con dosis altas del fármaco (diarias o acumulativas); de hecho, la dosis que se administró al paciente se encuentra dentro de las recomendadas [7]. En este paciente la anemia aplásica se presentó a los ocho meses de iniciarse el tratamiento, aunque en la mayoría de los casos descritos suele presentarse a los 3-4 meses. El período de riesgo se extiende hasta el primer año de tratamiento [7,8]. Las manifestaciones previas a su aparición generalmente son: sangrado de encías, petequias y sangrado fácil [8].

Para obtener la relación causal entre la carbamacepina y la anemia aplásica se aplica el algoritmo de Naranjo, y se clasifica la reacción adversa de probable con una puntuación igual a seis [9,10].

La mayoría de los pacientes tratados con carbamacepina manifiestan una disminución del recuento de glóbulos blancos al inicio de la terapia [6]. En aproximadamente el 2-14% de los pacientes tratados aparece una leucopenia que raramente progresa a una anemia aplásica, y que parece estar relacionada con la dosis [4,6,11]. Algunos estudios sugieren que las mujeres tienen un mayor riesgo que los varones de contraerla [5].

El mecanismo a través del cual la carbamacepina produce la anemia aplásica no se conoce aunque se cree que es debido a una hipersensibilidad al medicamento o una reacción idiosincrásica [12]. Se ha postulado que la causa es una deficiencia hereditaria de la enzima microsomal encargada de la desintoxicación de los arenoóxidos, compuestos que proceden del metabolismo del anillo bencénico de la carbamacepina por la vía citocromo P450. Estos metabolitos son muy tóxicos y se unen covalentemente a macromoléculas, produciendo un citotoxicidad directa o una formación de haptenos y neoantígenos que desencadenan reacciones inmunes e hipersensibilidad [13,14]. El único síntoma relacionado con

**Figura.** Plaquetopenia.

la aparición del síndrome de hipersensibilidad que presentaba el paciente cuando ingresó fue fiebre.

El tratamiento de elección en casos de anemia aplásica aguda, siempre que existan donantes adecuados, es el trasplante de médula ósea, aunque muchos centros no lo recomiendan en pacientes mayores de 50 años debido a que la morbimortalidad del trasplante aumenta con la edad. En estos casos la terapia inmunosupresora se recomienda como tratamiento primario. Se ha sugerido que el empleo de factores estimulantes de colonias (GM-CSF) tiene beneficios terapéuticos, aunque la continuación del tratamiento es necesaria para sostener la respuesta hematológica [15,16].

El diagnóstico temprano de la anemia aplásica es esencial debido a que la evolución de los casos no tratados o con diagnóstico tardío es fatal, y fallecen entre el 80 y 90% de los pacientes [8].

La ficha técnica recomienda la realización de un hemograma previo a la instauración del tratamiento con carbamacepina, que incluye: plaquetas, reticulocitos y hierro sérico, además de controles periódicos durante el tratamiento (semanales durante el primer mes y mensuales posteriormente). Sin embargo, la eficacia de realizar un recuento habitual para su temprana detección es dudosa, ya que han aparecido casos de anemia aplásica producida por la carbamacepina en pacientes pocos días después de obtener un recuento celular normal [8,17-19]; por ello, los médicos deben determinar la frecuencia de los controles hematológicos durante el tratamiento basándose en su juicio clínico, y vigilar, a través de consultas periódicas, la aparición de síntomas y signos relacionados con problemas hematológicos, como infecciones, fiebre, fatiga, equimosis, erupciones cutáneas, úlceras bucales y petequias [7,20]. Además, deben educar al paciente y a los familiares para que acudan al médico inmediatamente si aparece alguno de estos síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carbamazepine Update [editorial]. *Lancet* 1989; 2: 595-7.
2. Prien RF, Gelenberg AJ. Alternatives to lithium for preventive treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 840-8.
3. Cates M, Powers R. Concomitant rash and blood dyscrasias in geriatric psychiatry patients treated with carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 884-7.
4. Moore NC, Lerer B, Meyendorff E, Gershon S. Three cases of carbamazepine toxicity. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 974-5.
5. Tohen M, Castillo J, Baldesarini RJ, Zarate C, Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 413-8.
6. Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987; 28 (Suppl 3): S64-70.
7. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP* 1990; 24: 1214-9.
8. Martí J, García-Martín C. Aplastic anemia caused by carbamazepine. *Neurología* 1989; 4: 221-2.
9. Castro I, Altimiras P, Mas V, Napal JF, Olalla C, Pardo C, et al. 'Farmacovigilancia'. *Farmacología hospitalaria*. 2 ed. Madrid: Editorial Médica Internacional; 1992. p. 601-44.
10. Savelli A, Schwarz H, Zagorsky A, Bykov A. Manual for the development and maintenance of hospital drug formularies. Annex 8: Naranjo Adverse Drug reaction probability scale. Management Sciences for Health. [URL: http://erc.msh.org/newpages/english/dmpmodule/formul_en.pdf].
11. Porter JR. How to initiate and maintain carbamazepine therapy in children and adults. *Epilepsia* 1987 (Suppl 3): S59-63.
12. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 168-74.
13. Morkunas AR, Miller MB. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Crit Care Clin* 1997; 134: 727-39.
14. Gerson WT, Fine DG, Spielberg SP, Sensenbrenner L. Anticonvulsant induced aplastic anemia increased susceptibility to toxic drug metabolites in vitro. *Blood* 1983; 61: 889-93.
15. Loughran TP, Storb R. Treatment of aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 1990; 4: 559-75.
16. Doney K, Leisenring W, Storb R, Appelbaum FR. Primary treatment of acquired aplastic anemia: outcomes with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126: 107-15.
17. Franceschi M, Ciboddo G, Truci G, Borri A, Canal N. Fatal aplastic anemia in a patient treated with carbamazepine. *Epilepsia* 1988; 29: 582-3.
18. Calvo-Villas JM, García Sánchez F, Hernández-Martín JM, Duarte J, Fisac-Martín P, Calmuntia-Asencio MJ. Anemia aplásica y carbamazepina. *Farm Hosp* 1998; 22: 46-8.
19. Wyllie E, Wyllie R. Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications: the controversy. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl 5): S74-9.
20. Physicians' desk reference. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 1998. p. 1905-8.

ANEMIA APLÁSICA INDUCIDA POR CARBAMACEPINA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Resumen. Introducción. La amplia utilización de la carbamazepina en múltiples trastornos neurológicos hace que sea un medicamento cuyos efectos secundarios más frecuentes sean conocidos y controlados. La anemia aplásica es un efecto secundario muy raro, aunque es el más grave, ya que presenta un alto índice de mortalidad. Caso clínico. Se presenta el caso de un paciente varón de 51 años que sufre traumatismo craneoencefálico, que precisa tratamiento con carbamazepina, 600 mg/día. En el sexto mes de tratamiento se le detecta un descenso de plaquetas, que se confirma un mes más tarde, por lo que se decide su ingreso hospitalario, donde se le diagnostica una aplasia medular. A pesar de la terapia inmunosupresora fallece 12 semanas después. Discusión. La aparición de la anemia aplásica no parece guardar relación con la edad, la enfermedad tratada o ser dosisdependiente. La mayoría de los casos se presentan a los 3-4 meses de tratamiento, cuyo período de riesgo se da en el primer año. El tratamiento de elección es el trasplante de médula ósea en pacientes menores de 50 años; si se supera esta edad se recomienda como tratamiento la terapia inmunosupresora. El diagnóstico temprano de la anemia aplásica es esencial, aunque la dificultad estriba en determinar la periodicidad de los controles hematológicos, ya que han aparecido casos a los pocos días de comenzar el tratamiento. La frecuencia de los controles debe basarse en el juicio clínico del médico efectuando consultas periódicas, para descubrir problemas hematológicos (infecciones, fiebre, equimosis) y alertar al paciente y familiares ante la aparición de alguno de estos síntomas. [REV NEUROL 2002; 35: 647-9]

Palabras clave. Anemia aplásica. Anticonvulsivante. Carbamazepina. Factores estimulantes de colonias. Inmunosupresores. Trasplante de médula ósea.

ANEMIA APLÁSTICA INDUZIDA POR CARBAMAZEPINA: A PROPÓSITO DE UM CASO

Resumo. Introdução. A ampla utilização da carbamazepina em múltiplas perturbações neurológicas faz com que seja um medicamento cujos efeitos secundários mais frequentes sejam conhecidos e controlados. A anemia aplástica é um efeito secundário muito raro, embora seja o mais grave, uma vez que apresenta um elevado índice de mortalidade. Caso clínico. Apresenta-se o caso de um doente de sexo masculino, com 51 anos de idade, que sofre traumatismo crânio-encefálico, necessitando de tratamento com carbamazepina, 600mg/dia. Ao sexto mês de tratamento, detectou-se uma descida das plaquetas, confirmada um mês mais tarde, pelo que decide-se pelo seu internamento, onde lhe é diagnosticada aplasia medular. Apesar da terapêutica imunossupressora, falece após 12 semanas. Discussão. O aparecimento de anemia aplástica não parece estar relacionado com a idade, com a doença tratada ou ser dependente da dose. A maioria dos casos apresentam-se aos 3-4 meses de tratamento, cujo período de risco ocorre no primeiro ano. O tratamento de eleição é o transplante de medula ósea em doentes menores de 50 anos; ultrapassada esta idade, o tratamento recomendado é a terapêutica imunossupressora. O diagnóstico precoce da anemia aplástica é essencial, embora a dificuldade consista em determinar a periodicidade dos controlos hematológicos, já que apareceram casos poucos dias após o início do tratamento. A frequência dos controlos deve basear-se no juízo clínico do médico, efectuando consultas periódicas, para descobrir problemas hematológicos (infecções, febre, equimoses) e alertar o doente e familiares perante o aparecimento de qualquer destes sintomas. [REV NEUROL 2002; 35: 647-9]

Palavras chave. Anemia aplástica. Anticonvulsivante. Carbamazepina. Factores estimuladores de colónias. Inmunossupressores. Transplante de medula ósea.