

ANEMIA APLÁSICA Y CARBAMAZEPINA. DESCRIPCIÓN DE UN CASO

Calvo-Villas, J. M.; *Licenciado en Medicina. Médico Adjunto;* **García Sánchez, F.*;** *Licenciado en Farmacia. Farmacéutico Adjunto;* **Hernández Martín, J. M.;** *Licenciado en Medicina. Médico Adjunto;* **Duarte, J.**;** *Licenciado en Medicina. Médico Adjunto;* **Fisac Martín, P.;** *Licenciada en Medicina. Médico Adjunto;* **Calmuntia Asencio, M. J.;** *Licenciada en Medicina. Médico Adjunto*

Servicio de Hematología y Hemoterapia. *Servicio de Farmacología Clínica. **Servicio de Neurología. Hospital General de Segovia. Segovia.

INTRODUCCIÓN

La carbamazepina es un compuesto tricíclico relacionado con el clorhidrato de imipramina (1, 2), desarrollado a mediados de la década de los 50 y utilizado en Europa para el tratamiento de la epilepsia desde 1960 (3, 4). Desde entonces se ha empleado como anticonvulsivante, en el tratamiento de neuralgias como las del trigémino y del glossofaríngeo, en el síndrome de privación alcohólica y en determinados desórdenes afectivos y psicosis (5, 6). Sin embargo la carbamazepina tiene también muchos efectos secundarios que pueden ser dependientes de la dosis e idiosincráticos (7-11). Los efectos tóxicos más frecuentes son los cutáneos y las reacciones alérgicas (11); otros efectos adversos son neurotoxicidad, toxicidad hepática, pancreática y reacciones metabólicas adversas (5, 10, 11). Las alteraciones hematológicas son infrecuentes (1) y en general incluyen complicaciones inespecíficas y efectos proliferativos o supresores en la médula ósea (8), siendo en particular, la anemia aplásica una complicación muy rara pero a menudo fatal durante la terapia con carbamazepina. En una búsqueda informatizada mediante MEDLINE (enero 1970 a noviembre de 1997) encontramos menos de 35 casos de anemia aplásica asociadas a carbamazepina con un índice de mortalidad elevado.

Presentamos un caso de probable anemia aplásica inducida por carbamazepina en una mujer sin otros signos aparentes de toxicidad por el fármaco. La evolución de la anemia aplásica fue determinante para la supervivencia del paciente.

Correspondencia: José Manuel Calvo Villas. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General de Lanzarote. Carretera de Arrecife-Tinajo, km. 1,300. 3500 Arrecife de Lanzarote. Las Palmas de Gran Canaria.

Fecha de recepción: 9-12-97

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años sin antecedentes patológicos de interés ni contactos con tóxicos diagnosticada de neuralgia del trigémino y en tratamiento con carbamazepina a dosis de 600 mg diaria vía oral. El hemograma previo era normal y en los controles hematológicos posteriores realizados quincenalmente no se detectaron alteraciones y los niveles plasmáticos del fármaco se mantuvieron en valores normales.

Después de cuatro meses de tratamiento consulta en el servicio de urgencias por intensa astenia, disnea subaguda y petequias en brazos y piernas. En la exploración física estaba afebril, con intensa palidez mucocutánea, lesiones petequiales, equimosis generalizadas y vesículas herpéticas en labios y orofaringe; sin visceromegalias ni adenopatías. En el hemograma destacaba una pancitopenia con hemoglobina (Hb) 45 g/l, hematocrito (Hcto) 0,13 l/l, VCM 88 fl; leucocitos $0,75 \times 10^9/l$ con $0,045 \times 10^9/l$ y plaquetas $22 \times 10^9/l$; reticulocitos 0,3%. Bioquímica: fosfatasa alcalina 225 U/l, GGT 127 U/l. El estudio de hemostasia básico, el proteinograma sérico, la cuantificación de inmunoglobulinas, la dosificación de ácido fólico y vitamina B₁₂ séricos, la hemoglobina fetal y la prueba de Ham y sacarosa fueron normales o negativos. Serología para virus de hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus y anticuerpos heterófilos también negativos. La radiología de tórax y abdomen no mostró alteraciones.

El examen del mielograma no evidenció grumos, se constató una pobreza en células hematopoyéticas y abundancia de lagunas grasas y estroma. La biopsia medular era intensamente hipoplásica, únicamente con un 10% de volumen celular hematopoyético de las tres series e intensa infiltración difusa por tejido adiposo y algunos acúmulos linfoplasmocitarios.

Con el diagnóstico de anemia aplásica en el contexto de la toma de carbamazepina se retiró el fármaco, se

utilizaron medidas conservadoras, aislamiento protector inverso y soporte hemoterápico con concentrados de hemáties y de plaquetas. Dos días después se objetivó un síndrome febril sin documentación microbiológica resuelto con antibioterapia empírica (ceftazidima y amikacina) en 48 horas. Tras suprimir la carbamazepina los recuentos celulares hematológicos se recuperaron, siendo 15 días después: leucocitos $2,6 \times 10^9/l$, granulocitos $1 \times 10^9/l$; Hb 10,7 g/l; plaquetas $112 \times 10^9/l$; reticulocitos 6,3%, alcanzando cifras normales en el hemograma tres semanas después que mantiene en la actualidad.

COMENTARIO

La anemia aplásica, aunque infrecuente, es el efecto adverso más grave durante el tratamiento con carbamazepina (3, 7). Se ha estimado una prevalencia $< 1:50.000$ (6, 8), una incidencia de 0,5:100.000 por año (10, 12) y un índice de mortalidad del 33-77% (10, 13-14) con 2,2 muertes por millón de exposiciones (11).

Inicialmente su aparición se relacionó con dosis altas del fármaco y con el empleo de la carbamazepina en ancianos con neuralgia del trigémino (1), sin embargo posteriormente no se ha confirmado esta asociación (10, 13) ya que puede aparecer a cualquier edad e incluso a dosis baja (14) sin relación con la dosis diaria o con la dosis acumulativa total (8) ni con la enfermedad para la que se indicó su administración.

Las situaciones que aumentan el riesgo de aplasia medular cuando se utiliza carbamazepina son la ingestión concurrente de inhibidores de la monoaminooxidasa, antecedentes de un trastorno hematopoyético e hipersensibilidad a compuestos tricíclicos lo que desaconseja su uso en estas circunstancias (11, 15, 16).

A diferencia del resto de complicaciones hematológicas que ocurren en los dos primeros meses de tratamiento, sólo el 22% de las tricitopenias ocurren durante este período (5). Como en el caso expuesto el intervalo entre la prescripción del fármaco y la aparición de la clínica hematológica suele ser de tres o cuatro meses aunque el período de riesgo se extiende hasta el primer año (8, 17). El motivo de consulta en estos casos es la consecuencia periférica del fallo medular: anemia sintomática, infecciones por leucopenia o diátesis hemorrágicas por trombopenia.

La aparición de una leucopenia transitoria o persistente durante los primeros meses de tratamiento es frecuente (2-10%), aunque no parece anunciar ni predisponer a la aparición de reacciones hematológicas graves como la aplasia medular (7, 10, 12-13).

A pesar que el mecanismo de producción de la anemia aplásica no se ha dilucidado completamente, su aparición se ha atribuido a una toxicidad idiosincrática impredecible a la carbamazepina (9, 13, 14). En esta enferma la clínica hematológica se presentó a los cuatro meses del inicio del tratamiento y diez días después de obtener un hemograma sin alteraciones en los recuentos celulares ni en la fórmula diferencial. Se ha sugerido que una anomalía heredada en la detoxificación de los óxidos arenos o un exceso en su producción proce-

dente del metabolismo de la carbamazepina podría jugar algún papel en la anemia aplásica por carbamazepina al producir o bien lesión celular directa por mecanismo hapteno o inducir reacciones inmunológicas (18). En nuestra paciente es imposible determinar si la anemia aplásica fue debida a un efecto directo del fármaco o a una reacción inmunológica.

A diferencia de otros casos, aquí no había enfermedades coincidentes (hepatitis, lupus, tuberculosis, leucemia) o toma de otros medicamentos que afecten el sistema hematológico siendo la carbamazepina el único medicamento administrado en los meses previos al diagnóstico de la pancitopenia. La imputabilidad de la carbamazepina a la anemia aplásica se analizó a través del algoritmo de Naranjo, obteniéndose una relación de causalidad de *probable*.

La buena evolución clínica y analítica con medidas conservadoras y terapia transfusional contrasta con la evolución fatal en casos no tratados o con diagnóstico tardío (1, 19).

La rareza de estas graves discrasias sanguíneas asociadas a la carbamazepina y la dificultad en su detección con pruebas de laboratorio ha llevado a diferentes autores a cuestionar las recomendaciones del fabricante que hasta 1990 establecía la necesidad de vigilar con controles hematológicos frecuentes y periódicos durante el tratamiento con este fármaco.

Actualmente se recomienda un hemograma previo al tratamiento con carbamazepina y educar al paciente y a sus familiares para que reconozca los signos y síntomas relacionados con las citopenias como fiebre, infección, fatiga, úlceras bucales, equimosis y diátesis hemorrágica. Se debe advertir que ante su aparición deberá acudir a su médico inmediatamente (8, 20).

El tratamiento consiste en la suspensión de la carbamazepina y la hospitalización del paciente para diagnosticar y tratar precozmente las complicaciones derivadas de la pancitopenia aunque se desconoce si esta estrategia altera la progresión de la enfermedad hematológica (1, 8, 12, 21). El trasplante de médula ósea podría descender la alta mortalidad de esta complicación en casos seleccionados (10) sin existir evidencia del uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas o granulomonocíticas para esta indicación.

En conclusión, aunque la carbamazepina se considera un fármaco relativamente seguro y de amplia utilidad clínica puede causar complicaciones hematológicas graves como una aplasia medular. El reconocimiento precoz de las manifestaciones de la pancitopenia y un tratamiento inmediato e intensivo soporte hemoterápico puede aumentar la supervivencia en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pisciotto AV. Carbamazepine hematological toxicity in antiepileptic drugs. En: Woodbury DM, Penry JK, Pippenger CE, Nueva York: Raven Press 1982;533-41.
2. Brewerton TD. Lithium counteracts carbamazepine-induced leukopenia while increasing its therapeutic effect. Biol Psychiatry 1986;21:677-85.

3. Martí J, García Martín C. Anemia aplásica por carbamazepina. *Neurología* 1989;4:221-2.
4. Bertolino JG. Carbamazepine. What physicians should know about its hematologic effects? *Postgrad Med* 1990;88:183-6.
5. Ashmark H, Wiholm B. Epidemiology of adverse reactions to carbamazepine as seen in a spontaneous reporting system. *Acta Neurol Scand* 1990;81:131-40.
6. Fatal aplastic anemia in a patient treated with carbamazepine. *Epilepsia* 1988;29:582-3.
7. Wyllie E, Wyllie R. Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications: the controversy. *Epilepsia* 1991;32(suppl 5):74-9.
8. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *Drug Intell Clin Pharm* 1990;24:1214-9.
9. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168-74.
10. Smith MC, Bleck TP. Convulsive disorders: toxicity of anticonvulsants. *Clin Neuropharmacol* 14:97-115.
11. Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987;28(suppl 3):64-70.
12. Hart RG, Easton JD. Carbamazepine and hematological monitoring. *Ann Neurol* 1982;11:309-12.
13. Gram I, Jensen PK. Carbamazepine: toxicity. In: Levy RH, Dreyfuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, eds. *Antiepileptic drugs*, third edition. Nueva York: Raven Press, 1989:555-65.
14. Robins MM. Aplastic anemia secondary to anticonvulsants. *Am J Dis Child* 1962;104:614-24.
15. Beghi E, Di Mascio R, Tognomi G. Adverse effects of anticonvulsants drugs. A critical review. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 1986;2:63-86.
16. Dalessio DJ. Diagnosis and treatment of cranial neuralgias. *Med Clin North Am* 1991;75:605-15.
17. Porter JR. How to initiate and maintain carbamazepine therapy in children and adults. *Epilepsia* 1987;28(suppl 3):59-63.
18. Gerson WT, Fine DG, Spielberg SP, Sensenbrenner LL. Anticonvulsant induced aplastic anemia increased susceptibility to toxic drug metabolites in vitro. *Blood* 1983;61:889-93.
19. Balon R, Berchow R. Hematologic side effects of psychotropic drugs. *Psicomatios* 1986;27:119-27.
20. *Physicians' desk reference*. 43rd ed Oradell, NJ: Medical Economics 1989:976-8.
21. Camfield C, Camfield P, Smith E, Tibbles J. Asymptomatic children with epilepsy: little benefit from screening for anticonvulsant induced liver, blood or renal damage. *Neurology* 1986;36:838-41.