

# Manejo de situaciones clínicas en patología inflamatoria: Citopenia. Anemia aplásica

LERMA GARRIDO JJ

Sección de Reumatología. Hospital General de Castellón

Correspondencia: Juan José Lerma Garrido - Sección de Reumatología - Hospital General de Castellón - Avda. Benicassim s/n - 12004 Castellón de la Plana

✉ [jjlerma@comv.es](mailto:jjlerma@comv.es)

## INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica constituye una entidad clínica definida por una alteración de la célula madre hematopoyética en la sangre, célula que se transforma en los distintos tipos de células sanguíneas, por lo que analíticamente la enfermedad cursa con una disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, dando lugar a una pancitopenia. La etiopatogenia puede ser hereditaria o adquirida y hay publicadas series en las que hasta el 60-70% de los casos son idiopáticos, sin hallarse un factor desencadenante concreto.

De las causas hereditarias, las más habitual es la anemia de Fanconi que es una enfermedad autosómica recesiva con pancitopenia progresiva desde la niñez asociada a un retraso del crecimiento y a diversas alteraciones de los órganos internos.

De las causas adquiridas, los fármacos<sup>1</sup>, las enfermedades autoinmunes<sup>2,4</sup>, las infecciones víricas y las radiaciones suelen ser las causas más frecuentes. En la mayoría de los casos conocidos, el fracaso medular se relaciona con un proceso inmunológico, sin embargo, en el contexto de las enfermedades reumáticas, suele aparecer como un efecto secundario de los distintos tipos de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad que se utilizan para el control de dichas patologías.

Las formas más severas se definen por una celularidad en la médula ósea inferior al 30% y deben de cumplir 2 de los 3 siguientes criterios: Reticulocitos < 1% y/o granulocitos < 500/mm<sup>3</sup> y/o plaquetas < 20.000/mm<sup>3</sup>. Las alteraciones morfológicas de las células sanguíneas periféricas

no suelen ser habituales, aunque es relativamente frecuente la aparición de una importante macrocitosis eritrocitaria.

Respecto a la fisiopatología, los fármacos suelen provocar un daño directo sobre la célula hematopoyética, mientras que las formas autoinmunes se encuentran mediadas por los linfocitos T, TNF- $\alpha$  e interleuquina 2 produciendo una inhibición de la hematopoyesis y de la célula madre hematopoyética. Constituye una alteración importante y seria que debe ser detectada y corregida a tiempo por el especialista. En esta revisión se hace un repaso de las distintas situaciones médicas y de los fármacos que la pueden provocar y de las estrategias de diagnóstico y terapéuticas a desarrollar ante tal situación clínica.

## 1. FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD (FAMES)

Constituyen dentro de la especialidad de Reumatología, la causa más frecuente de anemia aplásica. A continuación, se describen los más habituales y sus principales características.

### Sales de oro, D-Penicilamina

Son los FAMES con mayor riesgo para desarrollar anemia aplásica, observándose una mayor predisposición en aquellos pacientes que presentan un HLA-DR 3 positivo. Se recomienda un recuento celular sanguíneo completo antes de la administración inyectable de las sales de oro y un recuento hematológico cada 15 días los primeros 6 meses y luego mensualmente en relación con la toma de la D-Penicilamina<sup>5-7</sup>.

### Metotrexato

Posiblemente el FAMES más utilizado en la práctica clínica diaria en los pacientes con enfermedades inflamatorias del aparato locomotor. Se trata de un fármaco que es un análogo estructural del ácido fólico que inhibe de forma competitiva la enzima dihidrofolato reductasa, siendo ésta la causa de su toxicidad hematogena. Puede producir anemia macrocítica, leucopenia y trombopenia ya que la inhibición de la síntesis de DNA afecta por igual a todas las células precursoras.

La elevación aislada de volumen corpuscular medio de los eritrocitos no es motivo suficiente para suspender el fármaco o reducir su dosis a excepción que se acompañe de una disminución del resto de las series hemáticas. Puede afectar hasta la 1,5% de los pacientes y se consideran factores predisponentes la edad avanzada, la insuficiencia renal y la utilización de dosis altas. Es un efecto secundario reversible con la suspensión del fármaco y la dosificación endovenosa de ácido folínico. Su incidencia ha disminuido considerablemente desde la utilización sistemática de los suplementos semanales de folatos.

### Sulfasalacina

Es un conjugado del ácido 5 aminosalicílico y sulfapiridina provocando una inhibición en la síntesis de prostaglandinas y la aparición de la anemia. Se han descritos casos de agranulocitosis al comienzo del tratamiento, a las 12 semanas de su uso y a dosis de 2-3 gramos/día<sup>8</sup>.

### Azatioprina

Se trata de un precursor de la 6-mercaptopurina, de efecto citotóxico en células de alta replicación. Se utiliza habitualmente a dosis entre 1,5 a 2,5 mg/Kg/día. Produce con más frecuencia anemia aplásica ante un déficit de la enzima xantina oxidasa por lo que se recomienda evitar su uso concomitante con el alopurinol o reducir

su dosis al 50%. Hay que intentar mantener siempre un recuento leucocitario superior a 3.000/mm<sup>3</sup>.

### Ciclofosfamida

Es un agente alquilante citotóxico. La aplasia medular que puede provocar es dosis dependiente y se precisa un control estricto de la serie hemática, especialmente de los leucocitos a los 7-14 días post-infusión. El objetivo clínico es mantener una cifra de leucocitos superior a 3.000/mm<sup>3</sup> y unos neutrófilos por encima de 1.000/mm<sup>3</sup>. Es una reacción adversa reversible con la suspensión del fármaco.

### Leflunomida

Es un fármaco derivado isoxazol que inhibe la síntesis de pirimidinas. Aunque hay descritos casos de citopenias, presenta un escaso riesgo de provocar aplasia medular en monoterapia y algo más aumentado en combinación con el metotrexato. Si se produce una leucopenia inferior a 2.500/mm<sup>3</sup>, se debe de utilizar resina-colestiramina a dosis de 8 gr cada 8 horas durante 11 días para eliminar el fármaco del torrente sanguíneo.

## 2. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Constituyen el otro gran grupo farmacológico capaz de provocar como efecto adverso citopenias. Sin embargo, dicha situación es muy poco frecuente, describiéndose en la literatura casos con la utilización de la fenilbutazona (principalmente), hoy prácticamente en desuso, la indometacina y el diclofenaco<sup>9-11</sup>.

### CLÍNICA

La sintomatología suele manifestarse de forma lenta e insidiosa con predominio de síntomas anémicos, hemorrágicos o infecciosos. Es conveniente valorar en este tipo de pacientes, antecedentes personales, enfermedades concomitantes y fármacos. Suele manifestarse en forma de fatiga, palidez, disnea en mayor o menor grado, debilidad, taquicardia, infecciones frecuentes, petequias, sangrado de mucosas, hematomas, sangrado gastrointestinal, etc. Las complicaciones clínicas más graves son las infecciones severas y las hemorragias.

### DIAGNÓSTICO

Se deben de realizar controles hematológicos periódicos a los pacientes. Se consideran formas graves aquellas definidas por una celularidad en sangre < 30%, granulocitos < 500 mm<sup>3</sup>, plaquetas < 20.000 mm<sup>3</sup>, reticulocitos < 1%. La realización de una biopsia ósea es necesaria para valorar la morfología celular del aspirado, arquitectura, celularidad y la ausencia de eritroblastos. Otras exploraciones complementarias que nos pueden ayudar al diagnóstico clínico son una ecografía esplénica, serología vírica, autoanticuerpos, vitamina B 12, ácido fólico y transaminasas.

### TRATAMIENTO

Lo primero es retirar el fármaco que ha sido el causante de la citopenia/anemia aplásica.

Según la gravedad del proceso sera conveniente ingresar al paciente para sus cuidados complementarios y observación de la evolución clínica. Ante situaciones graves como las descritas, se pueden utilizar corticoides a dosis entre 0,5-1 mg/kg/día y/o ciclosporina A a dosis entre 2,5-4 mg/kg/día. Si se sospecha una causa autoinmune, se debe prescribir gammaglobulina antilinfocito<sup>12-14</sup>. Valorando el estado clínico del paciente se pueden realizar transfusión de hematíes, plaqueta o factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). En los casos más graves y rebeldes, está indicado un trasplante alogénico de médula ósea.

### CONCLUSIONES

1. Las citopenias graves y la anemia aplásica suelen ser un hallazgo clínico poco frecuente en el paciente reumático con una enfermedad inflamatoria autoinmune.
2. En la mayoría de los casos, la causa suele ser secundaria a la terapia farmacológica, especialmente en relación a los FAMES.
3. Es imprescindible un control analítico periódico y regular de dicho paciente, con especial atención a las cifras de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas.
4. Las complicaciones más graves son las infecciones severas y las hemorragias.
5. El tratamiento suele ser efectivo y el pronóstico de forma global, favorable.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sayag-Boukris V, Ziza JM, Brice P, Wechsler B. Agranulocytosis and bone marrow aplasia induced by second-line drugs for rheumatoid arthritis. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:66.
2. Akiyama M, Yanagisawa T, Yuza Y, Yokoi K, Fujisawa K, Kobayashi S, Eto Y. Severe aplastic anaemia complicating Sjögren syndrome in a 2-year-old girl. *Eur J Pediatr* 2005;164:700-702.
3. Quiquandon I, Morel P, Lai JL, Bauters F, Dresch C, Gluckman E, Sigaux F, Janin A. Primary Sjögren's syndrome and aplastic anaemia. *Ann Rheum Dis* 1997;56:438.
4. Matsumoto N, Kagawa H, Ichiyoshi H, Iguchi T, Yamanaka Y, Kishimoto Y, Fukuhara S. Aplastic anemia complicating Sjögren's syndrome. *Intern Med* 1997;36:37137-37144.
5. Fishel B, Tishler M, Caspi D, Yaron M. Fatal aplastic anaemia and liver toxicity caused by D-penicillamine treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989;48:609-610.
6. Ramselaar AC, Dekker AW, Huber-Bruning O, Bijlsma JW. Acquired sideroblastic anaemia after aplastic anaemia caused by D-penicillamine therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:156-158.
7. Watson EM. The haematopathological complications of gold therapy: effects of splenectomy and bal. *Can Med Assoc J* 1953;69:27-31.
8. Nurmohamed MT, Soesan M, van Oers MH, Dijkmans BA, van Soesbergen RM. Cyclosporin for sulphasalazine-induced aplastic anaemia in a patient with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1431-1433.
9. Mccarthy DD, Chalmers TM. Hematological complications of phenylbutazone therapy: review of the literature and report of two cases. *Can Med Assoc J* 1964;90:1061-1067.
10. Shearer CA. Indomethacin and aplastic anemia. *Can Med Assoc J* 1978;118:18.
11. Gryfe CI Letter: Agranulocytosis and aplastic anemia possibly due to ibuprofen. *Can Med Assoc J* 1976;114:877.
12. Morishita Y, Matsukawa Y, Kura Y, Takei M, Tomita Y, Nishinarita S, Horie T. Antithyocyte globulin for a patient with systemic lupus erythematosus complicated by severe pancytopenia. *J Int Med Res* 1997;25:219-223.
13. Tyndall A. Hematopoietic stem cell transplantation in rheumatic diseases other than systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus *J Rheumatol* 1997;48:94-97.
14. Nikolov NP, Pavletic SZ. Technology Insight: hematopoietic stem cell transplantation for systemic rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:184-191.