

CARTAS

Agranulocitosis y aplasia medular por captopril

A. Gil Paraíso, F. García Labat, E. Huarte y A. Sánchez Casajús

Servicio de Nefrología. Hospital San Millán. Logroño.

Señor director:

Desde su aparición, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) se han usado ampliamente en el tratamiento de la HTA. Utilizados en un principio a dosis altas, se observó como complicación relativamente frecuente la depresión de la médula ósea¹. Con la reducción de la dosis máxima, la incidencia de este problema ha disminuido de forma significativa, manteniéndose elevada en pacientes con insuficiencia renal y/o portadores de conectivopatías (lupus y esclerodermia), que son los grupos considerados de riesgo².

En su etiopatogenia parece jugar un papel fundamental el grupo sulfhidrilo (SH), lo que explicaría su excepcional aparición con otros fármacos IECA³.

Presentamos tres casos de pacientes hipertensos, todos ellos con distinto grado de insuficiencia renal, que desarrollan agranulocitosis en relación a la toma de captopril. Se definió agranulocitosis como descenso del número de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^3 \mu\text{l}$ en dos muestras consecutivas. Uno de los tres presentó además afectación de las otras dos series hemáticas (eritroide y megacariocítica), desarrollando una aplasia medular completa.

CASO 1

Varón de 27 años, con insuficiencia renal secundaria a glomerulonefritis mesangial IgA, que ingresa con hipertensión en fase acelerada-maligna y valores de creatinina plasmática (Crp) de 2 mg/dl. Se trata con nitroprusiato en perfusión intravenosa y posteriormente con verapamil (240 mg/d.), furosemida (20 mg/d.) y captopril (150 mg/d).

A los 64 días de iniciado el tratamiento con captopril se detecta leucopenia ($2,390 \times 10^3 \mu\text{l}$) con granulocitopenia ($0,790 \times 10^3 \mu\text{l}$). Diez días después de la supresión del tratamiento se produjo la recuperación analítica, con granulocitos por encima de $1 \times 10^3 \mu\text{l}$. No hubo modificación en el hematócrito ni recuento plaquetario. El paciente no presentó ninguna complicación infecciosa ni hemorrágica.

CASO 2

Mujer de 64 años diagnosticada de insuficiencia renal crónica (Crp, 3,7 mg/dl) de etiología no filiada e hipertensión arterial secundaria, sin otros hallazgos de interés. Treinta días después de instaurarse tratamiento con captopril (75 mg/d) de forma ambulatoria ingresa en nuestro servicio con una leucopenia de $0,8 \times 10^3$ leucocitos μl y $0,2 \times 10^3$ neutrófilos μl . Como complicación presentó un cuadro séptico por bacterias Gram negativos y Cándida, que evolucionó favorablemente. Diez días después de la suspensión del fármaco se produjo la recuperación analítica de la serie blanca.

CASO 3

Varón de 75 años con insuficiencia renal crónica (Crp, 6,6 mg/dl) de etiología desconocida e hipertensión secundaria, en tratamiento con verapamil (240 mg/d), captopril (150 mg/d) y furosemida (40 mg/d). A los 77 días de iniciado el tratamiento con captopril se detecta una caída de la cifra de leucocitos a $1,180 \times 10^3 \mu\text{l}$ con $0,100 \times 10^3$ granulocitos μl . Asimismo se produjo alteración de las otras series hematológicas, con anemia (hemoglobina, 7,6 g/dl) y plaquetopenia (plaquetas, 4.500 μl). Ante la intensidad de la pancitopenia se realiza biopsia de médula ósea, que muestra aplasia medular completa, de posible causa medicamentosa.

Correspondencia: Dr. A. Gil Paraíso.
Servicio de Nefrología.
Hospital S. Millán.
C/ Autonomía de la Rioja, 3.
Logroño.

El paciente presentó como complicaciones un cuadro séptico de origen urinario y hemorragia digestiva que precisó transfusiones repetidas de hemoderivados. La recuperación analítica se alcanzó tras 42 días de supresión del tratamiento con captopril. Se produjo un deterioro irreversible de su función renal, que motivó su inclusión en hemodiálisis periódica.

DISCUSION

Los IECA son fármacos ampliamente empleados en el tratamiento de la hipertensión arterial. Su eficacia antihipertensiva y su efecto protector sobre los órganos diana son hechos plenamente demostrados^{4, 5}, pero no están exentos de efectos secundarios. Estos pueden depender de su mecanismo de acción, como hipotensión, hipercaliemia, disminución del filtrado glomerular y tos, o bien de la estructura química de la sustancia (grupo SH del captopril), como el rash cutáneo y alteraciones gustativas, daño glomerular con proteinuria⁶ y alteraciones hematológicas, con afectación exclusiva de la serie blanca^{2, 7, 9, 10}, o de las tres series hemáticas^{8, 11, 12}.

La neutropenia asociada al tratamiento con captopril suele ocurrir durante los 3 primeros meses de tratamiento. El riesgo está aumentado en pacientes con insuficiencia renal crónica y en conectivopatías. Se calcula que la incidencia en la población general es del 0,02%, mientras que en sujetos con un valor de Crp superior a 2 mg/dl el riesgo asciende al 0,40 %⁷, y si además estos pacientes padecen lupus o esclerodermia, la cifra aumenta a valores entre 3,7 y 7,2 %². Nuestros tres pacientes presentaban como factor de riesgo común insuficiencia renal en grado variable (Crp, 2-6,6 mg/dl); ninguno padecía enfermedades sistémicas concomitantes.

Si bien ha sido relacionada con dosis altas de captopril^{9, 10}, también ha sido descrita en pacientes que recibían dosis bajas, incluso de 12,5 mg/d¹, en nuestro caso número 2 con una dosis de 75 mg/día.

Tras la supresión del fármaco, la analítica se normaliza en un tiempo medio de 3 semanas¹, oscilando en nuestros pacientes entre 10 y 42 días. A pesar de su reversibilidad, la mortalidad puede alcanzar el

13%, causada sobre todo por las complicaciones infecciosas⁸ presentes en dos de nuestros pacientes.

En cuanto a la patogenia, la excepcional aparición de este efecto tóxico en aquellos IECA carentes de grupo SH parece indicar que éste pueda ser el responsable, aunque no se han conseguido pruebas definitivas^{3, 7, 11, 12}.

Concluimos que la agranulocitosis tras la toma de captopril no es una complicación tan infrecuente en pacientes de riesgo (insuficiencia renal y enfermedades del colágeno). Por sus consecuencias potencialmente graves debemos realizar controles hematológicos periódicos, incluso cuando no se utilizan las dosis máximas.

Bibliografía

1. Edwards IR, Coulter DM, Beasley DMG y Macintosh D: Captopril 4 years of post marketing surveillance of all patients in New-Zeland. *Br Clin Pharmacol* 23:529-36, 1987.
2. Pillans PI y Koopowitz A: Captopril associated agranulocytosis. *South African Medical Journal* 79:399-400, 1991.
3. Irvin JD y Viau JM: Safety profiles of the angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril. *Am J Med* 81 (suppl. 4C):46-50, 1986.
4. Unger T y Gohlke P: Tissue renin-angiotensin systems in the heart and vasculature: Possible involvement in the cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 65 (19):31-101, 1990.
5. Keane W y Shapiro BE: Renal protective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 65 (19):491-531, 1990.
6. Gabras H y Gabras I: Angiotensin converting enzyme inhibitors. Properties and side effects. *Hypertension* (suppl II):1137-40, 1988.
7. Cooper RA: Captopril associated neutropenia: who is at risk? *Arch Intern Med* 143:659-60, 1983.
8. Gavras I, Graff LG, Burton D y cols.: Fatal pancytopenia associated with the use of Captopril. *Ann Intern Med* 94:58-9, 1981.
9. Van Brummelen P, Willenze R, Tan WD y Thompson J: Captopril associated agranulocytosis. *Lancet* 1:150, 1980.
10. Eijovich F y Krakof LR: Captopril associated granulocytopenia in hypertension after renal transplantation. *Lancet* 1:927-8, 1980.
11. Lacueva J, Enríquez R, Bonilla F y Cabezuelo JB: Agranulocitosis por captopril en insuficiencia renal. *Nefrología* 12:76-7, 1992.
12. Choong R, Kim, Meigan B. Maley y Emile R. Mholer: Captopril and aplastic anemia. *Ann Int Med* 111:187-8, 1989.