

Agranulocitosis por ticlopidina en paciente hemodializado

M.J Asensio *, M.T. Lérída *, L.J del Pozo * y VM Asensio **

* Hospital General del Insalud. Soria.

** Hospital del Insalud. Medina del Campo. (Valladolid).

Sr. Director:

La ticlopidina es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria inducida por ADP y otros agonistas. Bloquea la liberación y adhesión plaquetarias, prolongando el tiempo de sangrado¹. Se ha demostrado que reduce la frecuencia de trombosis en fístulas arteriovenosas para hemodiálisis². En el 10-15 % de los pacientes en tratamiento con ticlopidina aparecen reacciones adversas, siendo las más frecuentes las gastrointestinales y el exantema cutáneo³. También se han descrito alteraciones hematológicas graves, como agranulocitosis, neutropenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia o eritroleucemia^{1,3}. A continuación presentamos un caso de agranulocitosis por ticlopidina en un paciente con insuficiencia renal crónica terminal, portador de una fístula arteriovenosa para hemodiálisis.

Varón de 51 años de edad y 65 kg de peso, con insuficiencia renal terminal por nefropatía intersticial, que ingresó en un programa de hemodiálisis periódica en 1993. Fue tratado desde entonces con hidróxido de aluminio, carbonato cálcico, sulfato ferroso y bicarbonato sódico. El 10 de agosto de 1994 inicia, por primera vez, tratamiento con ticlopidina, 250 mg/día. En ese momento, el recuento leucocitario era normal. El 9 de septiembre de 1994 se añade eritropoyetina humana recombinante, 150 U/kg/semana, como tratamiento para su anemia crónica. Después de 40 días de tratamiento con ticlopidina es ingresado en el hospital por presentar cuadro febril de 38,2° C, acompañado de úlceras orales, buen estado general y recuento de 2.100 leucocitos/mm³ (30 linfocitos, 69 monocitos, 1 eosinófilo), con 190.000 plaquetas, 9,4 g/dl de hemoglobina y

27,5 % de hematócrito. Se suspendió la ticlopidina y se pautó tobramicina 100 mg/i.v./48 h y cefotaxima 2 g/i.v./12 horas durante siete días. Los hemocultivos, urocultivo y coprocultivo fueron negativos. La fiebre cedió a los dos días de tratamiento y las úlceras orales habían desaparecido al cabo de una semana. La cifra de granulocitos superó los 500/mm³ al cuarto día de la retirada del fármaco y, al cabo de 17 días se había normalizado completamente, lo mismo que los leucocitos totales.

Se define la agranulocitosis como la disminución de los granulocitos de la sangre periférica por debajo de 0,510⁹/L. Suele acompañarse de fiebre elevada, infecciones y necrosis de mucosas. Afecta a seis personas/millón/año y predomina en mujeres entre los 40-60 años de edad. La causa es fundamentalmente medicamentosa, siendo muchos los fármacos implicados⁴.

Las alteraciones hematológicas por ticlopidina suelen aparecer durante los tres primeros meses de tratamiento y son reversibles en un plazo de tres semanas después de la supresión del fármaco³. La agranulocitosis por ticlopidina parece deberse a una inhibición de la maduración de las colonias mieloides de la médula ósea y se presenta con una frecuencia que varía de 0,6 a 0,9 %^{5,6}. En este caso hubo una secuencia cronológica coherente entre la administración del fármaco y la aparición del efecto adverso (40 días); éste mejoró con la retirada del medicamento en siete días. La agranulocitosis no está descrita para ninguno de los otros fármacos que utilizaba el paciente, y la anemia normocítica-normocrómica que presentaba desde el inicio de la diálisis era atribuible a su insuficiencia renal y no se modificó por la administración de la ticlopidina. Según el algoritmo de imputación de Karch-Lasagna⁷, consideramos la reacción como probable. No se consideró admisible, desde el punto de vista ético, la readministración del fármaco por los riesgos que hubiera comportado. Dado que en el paciente hemodializado la alteración de la función granulocítica predispone a una mayor frecuencia de infecciones bacterianas, es aconsejable una cuidadosa monitorización del número de leucocitos y su conteo diferencial

Correspondencia: Dr. M. J. Asensio Sánchez
Sección de Nefrología.
Hospital General del Insalud.
Paseo de Santa Bárbara, s/n.
42004 Soria.

cuando se utilice en ellos un fármaco con potencial granulocitopénico, como es el caso que presentamos.

Bibliografía

1. Saltiel E y Ward A: Ticlopidine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in platelet-dependent disease states. *Drugs* 34:222-262, 1987.
2. Kobayashi K, Maeda K, Koshikawa S y cols.: Antithrombotic therapy with ticlopidine in chronic renal failure patients on maintenance hemodialysis - a multicenter collaborative double blind study. *Thromb Res* 20:255-261, 1980.
3. Dukes MNG (ed.): *Meyler's Side Effects of Drugs*. 11.ª ed. New-York, Elsevier, p. 908, 1988.
4. Bork K: Undesirable drugs reactions affecting the oral mucosa. En: *Cutaneous side effects of drugs*. Philadelphia, WB Saunders Co., pp. 271-310, 1988.
5. Hass WK, Easton JD, Adams HP y cols.: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 321:501-507, 1989.
6. Gent M, Blakely JA, Easton JD y cols.: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1:1215-1220, 1989.
7. Karch FE y Lasagna L: Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 21:247-254, 1977.