

Amigdalitis por agranulocitosis secundaria a sulfasalazina

Sánchez Pérez MA, Arellano Rodríguez B, Honrubia Sánchez LE, Verdaguer Muñoz JM

Servicio de Otorrinolaringología – Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid, España.

Fecha de recepción: 25/02/2024 Fecha de aceptación: 12/05/2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000100014>

RESUMEN

Mujer de 34 años con espondilitis anquilosante en tratamiento con sulfasalazina que acude a urgencias por odinofagia, fiebre y malestar general, a pesar de estar tomando amoxicilina sin mejoría. En urgencias, se diagnosticó amigdalitis y agranulocitosis, posiblemente por sulfasalazina. Tras dos días de ingreso y tratamiento con Filgrastim fue dada de alta a domicilio. Para intentar determinar la causalidad entre el efecto adverso y sulfasalazina se aplicó el Algoritmo de Naranjo, obteniéndose una relación probable. Aunque la agranulocitosis es una complicación de baja incidencia en la práctica clínica habitual, debe ser tenida en cuenta antes de la prescripción de cualquier fármaco en especial en aquellos pacientes que ya se encuentren en tratamiento con fármacos con riesgo potencial de neutropenia.

Palabras clave: agranulocitosis, sulfasalazina, amigdalitis

Tonsillitis caused by agranulocytosis due to sulphasalazine

ABSTRACT

A 34-year-old woman with ankylosing spondylitis undergoing sulfasalazine treatment went to the emergency room presenting odynophagia, fever, and general malaise, despite treatment with amoxicillin without improvement. Tonsillitis and agranulocytosis, likely due to sulfasalazine, were diagnosed in the emergency room. After two days of hospitalization and Filgrastim, she was discharged. To establish a potential causal link between the adverse effect and sulfasalazine, the Naranjo Algorithm was applied, suggesting a probable association. Although agranulocytosis is a rare complication in clinical practice, it should be considered before prescribing any medication, especially in patients who already receive drugs with potential risks of neutropenia.

Key words: agranulocytosis, sulphasalazine, tonsillitis

INTRODUCCIÓN

Paciente de 34 años con antecedente de espondilitis anquilosante en tratamiento con sulfasalazina 500mg cada 8 horas desde hace un mes y etoricoxib si precisa, que acudió a urgencias por odinofagia y mal estado general de cinco días de evolución junto con fiebre de hasta 39,5°C. Tres días antes de la visita a urgencias, su médico de atención primaria le había pautado amoxicilina 750 mg cada 8 horas sin percibir mejoría.

La exploración mostraba amígdalas grado II con exudados bilaterales, más abundantes en amígdala izquierda con adenopatías bilaterales en zona II-III dolorosas a la palpación.

Ante la sospecha de amigdalitis bacteriana refractaria a tratamiento frente a mononucleosis, se realizó una analítica donde se objetivó leucopenia ($0.68 \times 10^3/\text{microL}$ [4.0 - 11.5]) y agranulocitosis ($0.0103/\text{microL}$ [1.5 - 7.5]), encontrándose el resto de parámetros dentro de la normalidad. La revisión manual de frotis confirmó dicha leucopenia y agranulocitosis, sin alteraciones de la serie roja.

El juicio clínico fue de amigdalitis con agranulocitosis probablemente de origen farmacológico (sulfasalazina, sin poder descartar amoxicilina).

Tras el resultado, se suspendió toda la medicación se decidió el ingreso de la paciente con aislamiento inverso y antibioticoterapia empírica con piperacilina tazobactam 4g/6h.

Desde el primer día de ingreso la paciente evolucionó favorablemente con disminución de la odinofagia y de la fiebre. Se observó un aumento de la cifra de leucocitos ($2000/\text{uL}$) y neutrófilos ($300/\text{uL}$). Se realizó aspirado de medula ósea informada como agranulocitosis sin otras alteraciones y se pautó una dosis de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) 30 mUI y vitamina k. Dada la mejoría clínica y hematológica de la paciente con cifras de neutrófilos cercanas a la normalidad ($2700/\text{uL}$), se decidió el alta hospitalaria tras 48 horas de ingreso con tratamiento antibiótico oral (clindamicina 300mg cada 8 horas durante 7 días) hasta completar una semana del mismo.

Una semana después la paciente acudió a consulta, asintomática y con normalidad de los parámetros analíticos. En la exploración las amígdalas eran normales, sin exudados, y solo permanecían pequeñas adenopatías cervicales.

La sospecha de Reacción Adversa por fármaco fue notificada al Sistema Nacional de Farmacovigilancia por el Servicio de Otorrinolaringología.

DISCUSIÓN

La agranulocitosis es un trastorno hematológico grave caracterizado por una disminución severa de los neutrófilos circulantes, a menudo vinculado a reacciones adversas a medicamentos, no siempre anti-neoplásicos. La incidencia anual de agranulocitosis inducida por fármacos no citotóxicos varía ampliamente, estimándose entre 2,4 y 15,4 casos por millón de personas al año^{1,2}. En cuanto a la leucopenia tras la administración de sulfasalazina, estudios informan una incidencia de hasta un 2% en pacientes que tomaron dosis similares a las de nuestra paciente^{3,4}.

Los síntomas típicos de la agranulocitosis incluyen fiebre, a veces como único síntoma, odinofagia y disfagia e inflamación y lesiones en las mucosas. Este caso cumplía al menos dos de ellos: fiebre de 4 días de evolución y dolor de garganta asociado a una difícil deglución⁵.

Entre los fármacos asociados a la agranulocitosis, nuestra paciente tomaba dos con riesgo conocido de alteraciones hematológicas. Según Huber et al.⁶, en su serie de 63 casos de agranulocitosis inducida por fármacos, la sulfasalazina fue la causa en 5 pacientes, siendo menos común que el metamizol y la clozapina. La aparición de síntomas de agranulocitosis después de iniciar el fármaco es variable, generalmente en los primeros 3 meses y, a menudo, alrededor de un mes de tratamiento. En el estudio de Anderson et al.⁷, la mediana de duración hasta la agranulocitosis fue de seis semanas, similar a nuestro caso.

Por otra parte, el riesgo de agranulocitosis por salazopirina se incrementa hasta 10 veces más en los pacientes con enfermedad reumatológica frente a los tratados de enfermedad inflamatoria intestinal⁸.

A menudo, otros medicamentos se asocian con el desarrollo de esta enfermedad. En un estudio realizado por Andrés y sus colaboradores, se investigó una cohorte compuesta por 203 pacientes con sospecha de agranulocitosis inducida por medicamentos. Se encontró que los antibióticos eran el grupo farmacológico más relacionado con esta afección, y la amoxicilina fue el antibiótico más comúnmente implicado². Por otro lado, un equipo de investigadores españoles realizó un seguimiento de pacientes con patologías no oncológicas que estaban siendo tratados con filgrastim y encontraron 13 casos de agranulocitosis severa, de los cuales uno se atribuyó a la administración de amoxicilina/clavulánico⁹. Sin embargo, en nuestro caso, la asociación entre la amoxicilina y la agranulocitosis parece poco probable debido a la presencia de síntomas clínicos previos a

la ingesta del antibiótico.

Para intentar determinar la causalidad entre el efecto adverso y sulfasalazina se aplicó el Algoritmo de Naranjo¹⁰. Se obtuvo una relación probable ya que no se pudo comprobar una mejoría o empeoramiento de la agranulocitosis al disminuir o aumentar la dosis del fármaco, dado que fue suspendido al inicio del ingreso y no fue reintroducido en ningún momento.

El tratamiento de la agranulocitosis generalmente involucra la administración de G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), aunque no se han realizado estudios que demuestren una reducción en la duración de la neutropenia en pacientes que desarrollaron agranulocitosis como resultado de la exposición a fármacos no citotóxicos. A pesar de la falta de evidencia, debido a la potencial gravedad de esta enfermedad, en centros hospitalarios se emplea el G-CSF en un contexto *off-label*, con una dosis de 5 µg/kg administrado cada 24 horas durante dos días. En el caso presentado, se observó una rápida recuperación después de la administración de filgrastim, lo que sugiere que podría haberse beneficiado de este enfoque terapéutico.

Aunque la agranulocitosis es una complicación de baja incidencia en la práctica clínica habitual, debe ser tenida en cuenta antes de la prescripción de cualquier fármaco en especial en aquellos pacientes que ya se encuentren en tratamiento con fármacos con riesgo potencial de neutropenia. Asimismo, los pacientes deben ser informados de los posibles riesgos y síntomas asociados.

Responsabilidades éticas: Los autores declaran que se han seguido las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica

Consentimiento informado: Se solicitó consentimiento informado al paciente para la publicación del caso clínico.

Conflicto de interés: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Johnston A, Uetrecht J. Current understanding of the mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(2):243–57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424130/>
2. Andrès E, Mourot-Cottet R, Maloysel F, Séverac F, Keller O, Vogel T, et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia & agranulocytosis. *QJM.* 2017;110(5):299–305. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069912/>

3. Situnayake D, Mcconkey B. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: Toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;293(6544):420–3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2874863/>
4. Farr M, Scott DGI, Bacon PA. Side Effect Profile of 200 Patients with Inflammatory Arthritides Treated with Sulphasalazine. *Drugs.* 1986;32(1):49–53. <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198600321-00010>
5. Rattay B, Benndorf RA. Drug-Induced Idiosyncratic Agranulocytosis - Infrequent but Dangerous. *Front Pharmacol.* 2021;12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483939/>
6. Huber M, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Konzen C, et al. Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(3):339–45. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-013-1618-1>
7. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657–65.
8. Jick H, Myers MW, Dean AD. The Risk of Sulfasalazine- and Mesalazine-Associated Blood Disorders. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1995 Mar 4;15(2):176–81. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/j.1875-9114.1995.tb04352.x>
9. Revuelta-Herrero JL, García-Sánchez R, Anguita-Velasco J, de Lorenzo-Pinto A, Ortega-Navarro C, Sanjurjo-Sáez M. Drug safety surveillance within a strategy for the management of non-chemotherapy drug-induced neutropenia. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(5):1143–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256332/>
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/clpt.1981.154>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.