

losa sobres: 1-0-0-1; diazepam 5 mg: 0-2-0-1; risperidona 3 mg: 1/2-0-1-0, y clonazepam 0,5 mg 0-1-1-1.

En septiembre se decidió un incremento de la dosis de risperidona 3 mg a 1-0-1-0.

A los 5 meses de la modificación del tratamiento, la paciente comenzó a presentar dificultades para la deglución de alimentos sólidos; se modificó la dieta a un preparado triturado que tampoco toleró. Posteriormente, la paciente presentó problemas de deglución con la administración de líquidos. Se realizó una interconsulta con otorrinolaringología y gastroenterología, que tras explorar a la paciente no observaron patología funcional del aparato respiratorio y digestivo. Tras la consulta con psiquiatría, se le prescribió tratamiento con biperideno 1 mg cada 8 h por posible reacción extrapiramidal a la risperidona, que habría dado lugar a una discinesia tardía que desencadenó en una disfagia neuromuscular. La paciente no presenta mejoría.

Se decidió retirar de forma progresiva el tratamiento con risperidona y la paciente mejoró notablemente. Posteriormente, se prescribió quetiapina 200 mg 1-0-1-0, para el tratamiento de las alteraciones de la conducta, que toleró perfectamente.

La aplicación del algoritmo de causalidad Naranjo permitió clasificar objetivamente el evento como de probable disfagia neuromuscular relacionada con la administración de risperidona. Posteriormente, el caso se comunicó al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Discusión

La risperidona es una alternativa segura y efectiva a los antipsicóticos típicos en el tratamiento de las alteraciones de la conducta. Estos últimos se encuentran en la actualidad en desuso debido a las múltiples reacciones adversas que producen, en particular, el síndrome neuroléptico maligno y las reacciones extrapiramidales.

Aunque la disfagia neuromuscular no aparece descrita como reacción adversa, en la ficha técnica de la risperidona si se han descrito como efectos adversos a ésta, con una incidencia superior 1/10 las reacciones extrapiramidales y entre 1/100 y 1/1.000 la discinesia tardía¹. Aunque es una reacción adversa muy infrecuente, se han notificado casos en que risperidona produce disfagia porque originar una reacción distónica con inflamación vulvar² y una discontinuidad de las fases oral y faríngea de la deglución³. En ambos casos, la disfagia cedió con la supresión de la risperidona. Más recientemente, también se han descrito 3 casos⁴⁻⁶ que relacionan una posible disfagia asociada a la risperidona. En el primero, se ha descrito el evento como una asociación de la disfagia a una discinesia tardía que apareció a los 6 meses de incrementar la dosis de la risperidona⁴ y, en el segundo, la disfagia apareció a los 5 meses de un incremento similar de la dosis⁵, tal y como se ha producido en el presente caso. En ambos, del mismo modo que en el caso que describimos, la discinesia tardía no cursó acompañada de otros movimientos involuntarios, que sí se han descrito en la discinesia tardía asociada a los antipsicóticos convencionales⁶. El último caso⁷ es muy similar al descrito en este artículo, ya que se desarrolla en una paciente discapacitada, con retraso mental severo e institucionalizada. La presencia de retraso mental es un importante indicador de posible daño neurológico

y en estos pacientes se ha descrito una mayor posibilidad de desarrollar un problema de disfagia⁸.

Aunque la disfagia asociada a risperidona no aparece descrita como posible reacción adversa en su ficha técnica, sí es un efecto adverso bien documentado, si bien hay descritos un número reducido de casos y la escasa frecuencia de manifestación y la gravedad del cuadro clínico justifican su comunicación y obligan a su rápida detección y tratamiento. Por ello, consideramos importante alertar acerca de este evento adverso asociado a la administración de risperidona, que permita la actuación inmediata con la finalidad de reducir la morbimortalidad asociada.

B. Montañés-Pauls^{a,*} y D. Moya-Ripolles^b

^a*Dra. en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia Centro Sociosanitario El Pinar, Castellón, España.*

^b*Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio Médico. Centro Sociosanitario Vall D'Umbri, Borriol, Castellón, España*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: montanyes_bel@gva.es

(B. Montañés Pauls).

Bibliografía

1. Ficha técnica Risperdal®. Laboratorios Janssen-Cilag. Febrero de 2009.
2. Stewart JT. Dysphagia associated with risperidone therapy. *Dysphagia*. 2003;18:274-5.
3. Yates WR. Gastrointestinal disorders in Kaplan and Sadocks comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Vol 2. En: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1175-86.
4. Varguese ST, Balhara YPS, George SA, R Sagar. Risperidone and dysphagia. *J Postgrad Med*. 2006;52:327-8.
5. Duggal HS, Mendhekar DN. Risperidone-induced tardive pharyngeal dystonia presenting with persistent dysphagia: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10:161-2.
6. Hayashi T, Nishikawa T, Koga I, Uchida Y, Yamawaki S. Life-threatening dysphagia following prolonged neuroleptic therapy. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20:77-81.
7. Brahm NC, Fast GA, Brown RC. Risperidone and dysphagia in a developmentally disabled woman. *Pri Care J Clin Psychiatry*. 2007;9:315-6.
8. Sammuels R, Chadwick DD. Predictors of asphyxiation risk in adults with intellectual disabilities and dysphagia. *J Intellect Disabil Res*. 2006;50:362-70.

Neutropenia inducida por dosis terapéuticas de metronidazol intravenoso

Neutropenia induced by therapeutic doses of intravenous metronidazole

Sr. Director:

La agranulocitosis es una neutropenia grave caracterizada por una disminución en el recuento periférico de neutrófilos

inferior a $500/\mu\text{l}$ debido a mecanismos inmunológicos o citotóxicos que conlleva a un aumento en la susceptibilidad del organismo frente a enfermedades infecciosas¹. Es un trastorno hematológico grave, de riesgo vital, con una mortalidad que varía entre el 3 y el 8%².

Se han relacionado varios grupos de fármacos como causantes de la aparición de agranulocitosis, estableciéndose en algunos de los casos una relación causal directa entre la administración del fármaco y la aparición de la neutropenia. Los casos documentados de desenlace grave por la agranulocitosis inducida por fármacos varían entre un 0 y un 23%. En una revisión sistemática³ se llegaron a relacionar hasta 125 fármacos como probables o definitivos causantes del origen de neutropenia. De ellos, hasta un total de 11 fármacos fueron confirmados como probables o definitivos agentes causantes, entre los que se incluyen carbimazol, clozapina, dapsona, dipirona, metimazol, penicilina G, procainamida, propiltiouracilo, rituximab, sulfasalazina y ticlopidina.

La duración media de la exposición al fármaco antes de la aparición de una agranulocitosis aguda varía entre 19 a 60 días en la mayoría de los casos, aunque se ha observado una media de 2 días de tratamiento en casos como la dipirona o el metimazol. La interrupción del tratamiento es crucial para evitar una exposición continua, aunque puede complicarse la identificación del fármaco sospechoso en pacientes polimedicaados.

Descubrimos el caso de una mujer diagnosticada de colitis isquémica que desarrolló una agranulocitosis cuando inició tratamiento con metronidazol por vía intravenosa y que remitió tras la retirada del fármaco.

Descripción del caso

Mujer de 69 años, con antecedentes de hipercolesterolemia, hipertensión arterial, úlcera duodenal, psoriasis y hemorragia digestiva alta grave (que requirió transfusión sanguínea y tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori*). No presentaba reacciones alérgicas conocidas.

Acudió al servicio de urgencias por presentar un cuadro de rectorragia y fiebre, sin hallazgos endoscópicos significativos, compatibles con colitis isquémica izquierda leve-moderada, sin poder descartar una enfermedad diverticular de sigma complicada. Se inició tratamiento con sueroterapia, piperacilina-tazobactam 4 g/8 h por vía intravenosa, paracetamol 1 g/8 h por vía intravenosa y pantoprazol 40 mg/24 h por vía intravenosa. En un breve plazo desarrolló un eritema facial debido a una reacción alérgica al antibiótico, que se sustituyó por ciprofloxacino 400 mg/12 h por vía intravenosa y metronidazol 500 mg/8 h por vía intravenosa. Una vez efectuado el ingreso hospitalario, se mantuvo el mismo tratamiento antibiótico en planta. Cinco días después de su ingreso en la unidad, se le sustituyó la fluoroquinolona por meropenem 1 g/8 h por vía intravenosa.

A los 6 días del tratamiento con metronidazol, desarrolló una neutropenia grave o agranulocitosis, con decremento en el recuento de neutrófilos hasta $320/\mu\text{l}$. Ante la sospecha de ser producido por el antibiótico, y para disminuir el riesgo de desarrollar alguna infección, se suspendió y se mantuvo el tratamiento con meropenem.

Una vez retirado el tratamiento con metronidazol, se observó un aumento significativo tanto de los neutrófilos como de los leucocitos. En la figura 1 se observa la evolución de las cifras de éstos.

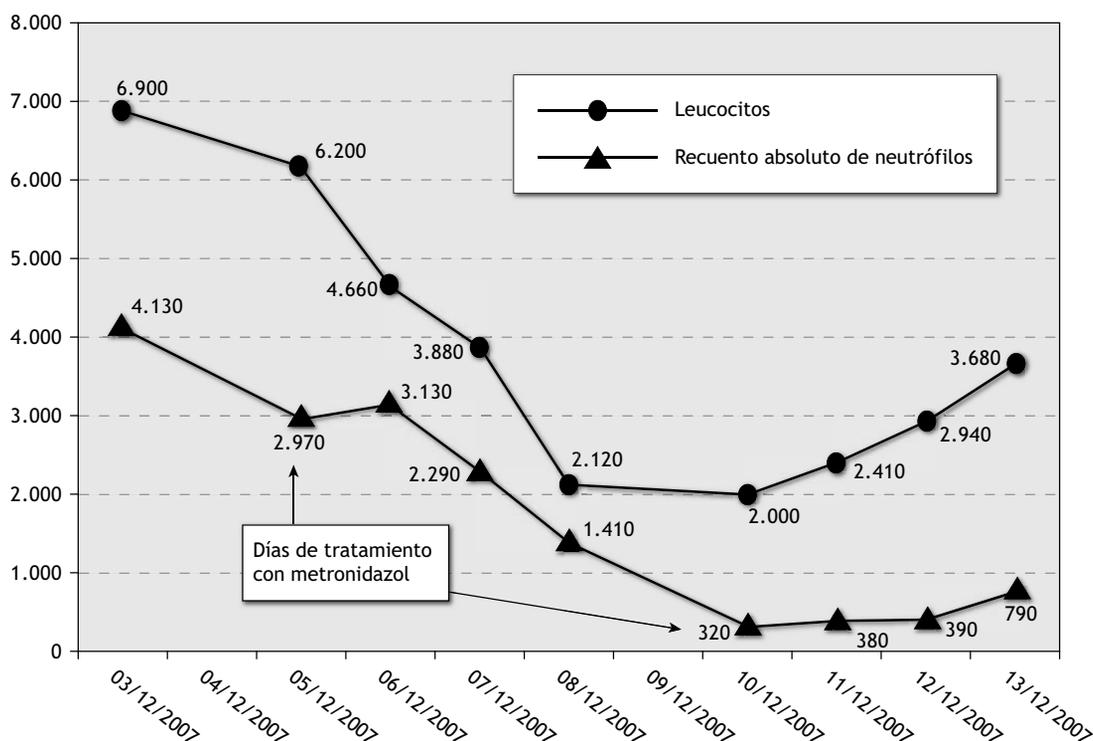


Figura 1 Representación del recuento absoluto de neutrófilos y leucocitos desde el ingreso hasta días después de la suspensión del tratamiento con metronidazol.

Discusión

La agranulocitosis se considera un estado de la enfermedad muy grave, ya que conlleva una disminución, en muchos casos de una forma brusca y acusada, de los neutrófilos circulantes y con ello un riesgo vital para el paciente debido a que éste se hace más susceptible a las infecciones.

El riesgo de infecciones está inversamente relacionado con la gravedad de la neutropenia: los pacientes con recuento de 1.000/ μl a 1.800/ μl se encuentran en riesgo bajo; los pacientes con recuento de 500/ μl a 1.000/ μl se encuentran en riesgo moderado, y los pacientes con recuentos inferiores a 500/ μl se encuentran en riesgo alto de infección⁴.

Los factores estimulantes de las colonias de granulocitos y macrófagos (G-CSF y GM-CSF) han demostrado eficacia en el tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterápicos, que son los más conocidos productores de neutropenia, pero su efectividad en la neutropenia inducida por fármacos no quimioterápicos es controvertida.

El metronidazol es un antibiótico derivado nitroimidazólico, ampliamente utilizado en el tratamiento de infecciones originadas por microorganismo anaerobios y protozoos (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, etc.). Suele presentar buena tolerancia, con una baja incidencia de reacciones adversas; las más frecuentes son a nivel gastrointestinal, y en muy pocas ocasiones se han descrito casos de neutropenia a dosis terapéuticas⁵.

Se proponen varios mecanismos por los cuales algunos de estos fármacos producen neutropenia, principalmente inmunológicos y no inmunológicos, aunque existen casos en los que el desarrollo de la agranulocitosis está relacionada con la duración del tratamiento⁵. En el caso de los antiinfecciosos (penicilinas, sulfamidas, cefalosporinas...) se explica por mecanismo inmunitario en los que éstos actúan como haptenos, provocando la sensibilización de neutrófilos circulantes y/o sus precursores para una destrucción periférica posterior⁴. En la mayoría de los casos, la neutropenia inducida por fármacos puede llegar a ser muy grave si continúa la exposición al fármaco causante, aunque en la mayoría de los casos es una situación reversible tras la interrupción de la administración del fármaco.

Con el objeto de confirmar la posible relación causal y la publicación en la literatura científica de casos de neutropenia grave o agranulocitosis inducida por metronidazol o por ciprofloxacino (los dos fármacos pautados en el tratamiento de la paciente), se realizó una selección bibliográfica en PubMed aplicando los siguientes criterios de búsqueda: "metronidazole-neutropenia", "metronidazole-adverse reactions" y "ciprofloxacin-neutropenia", y se encontró un total de 8 artículos.

Smith et al⁶ describen el caso de una mujer de 52 años que presentó 2 episodios de neutropenia, en un período de 8 meses. La paciente ingresó en varias ocasiones debido a infecciones anaeróbicas que precisaron tratamiento con dosis, inusualmente altas, de metronidazol 750 mg/8 h. Ambos casos resultaron ser reversibles tras la suspensión del metronidazol.

Sin embargo, la asociación de metronidazol con otros fármacos inmunosupresores también se ha relacionado con la aparición de neutropenia. McKendrick y Geddes⁷ describen el caso de una neutropenia en un varón de 66 años que, tras 3 meses de tratamiento con azatioprina (150 mg/24 h), desarrolló una infección anaeróbica en una lesión cutánea que precisó de tratamiento con metronidazol 200 mg/6 h. Al cabo de 2 semanas, su recuento de neutrófilos había descendido hasta 178/ μl , por lo que fue necesario suspender ambos fármacos. Por su parte, Windle et al⁷ describen varios casos de pacientes tratados con metronidazol y fluorouracilo, sin inmunosupresores, que presentaron neutropenia, y concluyeron que la asociación de ambos fármacos aumentaba el riesgo de presentar esta reacción adversa.

En nuestro caso, aplicando el algoritmo de Naranjo se obtuvo una relación de "probable" entre la administración de metronidazol y la aparición de neutropenia grave, y existe una asociación temporal entre el inicio de la terapia y la aparición de ésta, así como entre la suspensión del tratamiento y el incremento del número de neutrófilos. El caso fue comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia de nuestra Comunidad Autónoma.

M. Gutiérrez García*, E. López Lunar, O. Fernández Arenas, F.J. Hidalgo Correas y B. García Díaz
Servicio de Farmacia, Hospital Severo Ochoa,
Leganes (Madrid), España
*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gugarma@gmail.com
(M. Gutiérrez García).

Bibliografía

1. Pisciotto AV. Drug-induced agranulocytosis. Peripheral destruction of polymorphonuclear leukocytes and their marrow precursors. *Blood Rev.* 1990;4:226-37.
2. Palmblad J. Drug-induced neutropenias: now and then. *Arch Intern Med.* 1999;159:2745.
3. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis Induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007; 146:657-5.
4. Harrison. Principios de medicina interna. Vol I. 14.ª ed. Editorial Mc Graw Hill; 1998. p. 402-3.
5. Finegold SM, Mathisen GE. Metronidazole. En: Mandell GL, Bennett JG, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Vol I. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 306-17.
6. Smith JA. Neutropenia associated with metronidazole therapy. *Can Med Assoc J.* 1980;123:202.
7. McKendrick MW, Geddes AM. Neutropenia associated with metronidazole. *Br Med J.* 1979;2:795.
8. Windle R, Macpherson S, Bell PR. Neutropenia associated with metronidazole. *Br Med J.* 1979;2:1219.