




# Discrasias sanguíneas por medicamentos con inicio de síntomas respiratorios

Miguel Ángel Rodríguez Chamorro<sup>1</sup> , Emilio García Jiménez<sup>2</sup> ,  
Alicia Rodríguez Pérez<sup>3</sup>, Eva María Pérez Merino<sup>4</sup> 

1. Doctor en Farmacia. Experto universitario en Seguimiento Farmacoterapéutico por la Universidad de Granada. Máster en Ciencia y Tecnología de la carne por la Universidad de Extremadura. Farmacéutico comunitario en Talavera de la Reina (Toledo). 2. Doctor en Farmacia. Experto universitario en Seguimiento Farmacoterapéutico por la Universidad de Granada. Profesor colaborador de la Cátedra de Atención Farmacéutica. Facultad Farmacia. Universidad San Pablo CEU. Madrid. Farmacéutico comunitario en Granada. 3. Graduada en Farmacia por la Universidad de Salamanca. Farmacéutica comunitaria en Talavera de la Reina (Toledo). 4. Doctora en Veterinaria. Profesora asociada de la Cátedra de Cirugía. Facultad de Veterinaria. Universidad de Extremadura.

## PALABRAS CLAVE

Seguimiento farmacoterapéutico, agranulocitosis, discrasias sanguíneas

## ABREVIATURAS

PRM: problema relacionado con los medicamentos  
RAM: reacción adversa a los medicamentos  
RNM: resultados negativos asociados a la medicación  
SFT: seguimiento farmacoterapéutico

## KEYWORDS

Pharmacotherapy follow-up, agranulocytosis, blood dyscrasias

## RESUMEN

Paciente diagnosticada de colitis ulcerosa y artritis reumatoide que está siendo tratada con mesalazina e hidroxiquina y que presenta síntomas catarrales similares a los de la COVID-19. El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) realizado a la paciente permite asociar estos síntomas con un efecto secundario debido a los medicamentos que toma, consistente en discrasias sanguíneas. La intervención, realizada con el propio estado de situación, para informar al médico, consigue que éste realice modificaciones del tratamiento hasta conseguir el control de la enfermedad mediante disminución de las dosis de los medicamentos utilizados.

### *Drug-induced blood dyscrasias with onset of respiratory symptoms*

## ABSTRACT

A patient, diagnosed with ulcerative colitis and rheumatoid arthritis and treated with mesalazine and hydroxychloroquine, presented with symptoms of catarrh similar to those of COVID-19. The pharmacotherapeutic monitoring service (PMS) provided to the patient allowed us to associate these symptoms with a side effect of the drug taken by the patient, i.e., blood dyscrasias. The intervention, carried out to inform the doctor while the patient was symptomatic, allowed the HCP to modify the treatment by reducing the doses of the drugs used until the condition was under control.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 36 años de edad, paciente habitual de la farmacia e integrada en el programa de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) desde febrero de 2015. La paciente está diagnosticada de colitis ulcerosa y artritis reumatoide desde el año 2000. Anualmente, desde la farmacia, se programa una revisión del estado de situación de su medicación. Presenta tratamiento habitual para la colitis ulcerosa con mesalazina 1.200 mg (2-0-0) desde enero de 2020, para la artritis reumatoide con hidroxiquina (0-2-0) desde 2016 y pantoprazol 20 mg (1-0-0) desde 2015. En esta ocasión acude a la farmacia debido a los nuevos problemas de salud que presenta. Nos comenta que lleva varios días con tos intensa y seca, febrícula y mucosidad. Acudió al médico el 13 de abril de 2020, al comienzo de los síntomas respiratorios, el cual le recetó Stop-Cold® (cetirizina 5 mg + pseudoefedrina 120 mg) cada 12 horas, el jarabe Broncomedical (dextrometorfano hidrobromuro + sulfoguaiacolato de potasio) cada 8 horas y paracetamol 650 mg

Recibido: 25/02/2021

Aceptado: 23/08/2021

Disponible online: 26/04/2022

Financiación: ninguna.

Conflicto de intereses: ninguno.

Cite este artículo como: Rodríguez MA, García E, Rodríguez A, Pérez EM. Discrasias sanguíneas por medicamentos con inicio de síntomas respiratorios. Farm Com. 2022 Apr 26; 14 (2): 40-45. doi:10.33620/FC.2173-9218.(2022/Vol14).002.06

Correspondencia: Miguel Ángel Rodríguez Chamorro ([miguelrodriguez@redfarma.org](mailto:miguelrodriguez@redfarma.org)).

ISSN 1885-8619 ©SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria). Todos los derechos reservados.

si tenía fiebre, durante una semana. La paciente cumplió el tratamiento durante 8 días, pero los síntomas catarrales respiratorios no remitieron, por lo que vuelve al médico una semana después, el 21 de abril. En esta segunda visita médica, a la paciente le recetan mepifilina jarabe (15 ml cada 8 horas) y continuar con el paracetamol 650 mg cada 8 horas. El médico sospechó de COVID-19 y solicitó un test para conocer si había infección por el virus SARS-CoV-2 y también solicita análisis de sangre. Se establece el primer Estado de situación con fecha 21 de abril (ES1. **Anexo 1**). Para establecer el estado de situación se utiliza una modificación del estado de situación adaptado por Rodríguez et al. (1). Esta nueva adaptación incluye en el apartado medicamentos el metabolismo, junto a la adherencia, con el fin de fijar las vías metabólicas para facilitar el estudio de las interacciones, cuando estas se produzcan.

## FASE DE ESTUDIO

Los resultados del test COVID-19 indicaron que era negativo. Además, se conocen los resultados analíticos que aporta la paciente: hematíes  $4,35 \times 10^6/\mu\text{L}$  (4,0-5,7), leucocitos  $2,18 \times 10^3/\mu\text{L}$  (4,0-11,0), neutrófilos  $1,43 \times 10^3/\mu\text{L}$  (1,7-7,5), linfocitos  $0,30 \times 10^3/\mu\text{L}$  (0,96-4,32). Los resultados indican la presencia de leucopenia, neutropenia y linfocitopenia, posiblemente debido a etiología medicamentosa. La paciente está tomando dos medicamentos que pueden dar lugar a discrasias sanguíneas; en este caso neutropenia (agranulocitosis), leucopenia y linfocitopenia. Tanto hidroxycloquina como mesalazina presentan como reacciones adversas discrasias sanguíneas (2-4). Además, en el tratamiento con mesalazina se debe prestar atención a la sintomatología respiratoria de tos, fiebre, etc., que puede abocar en neumonía eosinofílica (5-7), ya que han sido los síntomas de alarma que han revelado el problema y no los sanguíneos.

Los neutrófilos son las células más importantes en la defensa contra microorganismos y este hecho explica el elevado riesgo de infección asociado a la neutropenia. Así, la neutropenia se define como un recuento de neutrófilos inferior a  $1,5 \times 10^9/\text{L}$ , y según la intensidad es leve entre  $1-1,5 \times 10^9/\text{L}$ , moderada entre  $0,5-1 \times 10^9/\text{L}$  y grave  $<0,5 \times 10^9/\text{L}$ . En los adultos una de las causas más frecuentes de neutropenia es el consumo de fármacos; además, su desarrollo es impredecible, ya que se produce por una reacción idiosincrásica del paciente frente a ciertos fármacos. Entre los muchos fármacos asociados a agranulocitosis se encuentran la hidroxycloquina y la mesalazina (2-4). Asimismo, la leucopenia es la disminución del número de leucocitos totales. Los valores normales se sitúan entre  $4,0 \times 10^9/\text{L}-11 \times 10^9/\text{L}$ . La definición de leucopenia clínicamente importante se sitúa como un recuento total de leucocitos  $<3,0 \times 10^9/\text{L}$  (8).

Por su parte, la linfocitopenia consiste en un número anormalmente bajo de linfocitos que constituyen entre el

20-40% de los glóbulos blancos. Su número suele estar por encima de 1.500 células por microlitro ( $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), así que una disminución en su número puede no ocasionar una disminución remarcable en el número total de leucocitos. Sin embargo, su déficit puede ocasionar dificultad en el control de ciertas infecciones, especialmente las víricas, parasitarias y fúngicas (9). También el consumo de algunos fármacos, entre otras causas, puede producir esta carencia.

Entre los medicamentos implicados, la mesalazina es un antiinflamatorio intestinal que se utiliza para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Es un inhibidor de la síntesis de leucotrienos (5-lipooxigenasa) y de prostaglandinas (ciclooxigenasa). El mecanismo de acción no se conoce con certeza, aunque parece que se produce por la inhibición de factores inflamatorios. También podría favorecer la captación de radicales de oxígeno, que son citotóxicos para el enterocito; de esta forma se preserva la funcionalidad intestinal. Se trata de un efecto local intestinal más que sistémico. Entre sus reacciones adversas se encuentran discrasias sanguíneas como leucopenia, neutropenia, trombocitopenia o anemia aplásica que pueden ser muy graves e irreversibles y que, por tanto, ante su aparición se deberá suspender el tratamiento (4). El tratamiento de mantenimiento para la colitis ulcerosa es 2,4 g/24 h (4).

Asimismo, la hidroxycloquina se utiliza por su acción antiinflamatoria en el tratamiento de artritis reumatoide y lupus eritematoso, y por su acción antimalárica en el paludismo. El mecanismo de acción no se conoce bien; así, la acción antiinflamatoria puede deberse a una antagonización de los efectos de histamina y serotonina y a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas al interferir en el metabolismo del ácido araquidónico. También puede inhibir la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y eosinófilos. Además, la acción antimalárica se produce al interferir la síntesis de proteínas y al inhibir la ADN y ARN polimerasa. Las reacciones adversas hemáticas que puede producir son discrasias sanguíneas como la anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia (3). La dosis de mantenimiento se sitúa entre 200-400 mg/24 h (3).

La coadministración de mesalazina e hidroxycloquina pueden estar implicados en una disminución de los valores de leucocitos, neutrófilos y linfocitos en sangre ocasionando leucopenia, neutropenia leve y linfocitopenia.

## FASE DE EVALUACIÓN

La evaluación de la necesidad, efectividad y seguridad del estado de situación inicial (ES1) nos muestra que la paciente presenta tres resultados negativos asociados a la medicación (RNM) (Estado de situación 2. **Anexo 2**). Entre los RNM son destacables los 2 resultados de inseguridad, cuyo problema relacionado con medicamentos (PRM) causante son las reacciones adversas (RAM) debidas tanto a mesalazina

1.200 mg e hidroxiclороquina 200 mg. En relación al tipo de inseguridad, para saber si se trata de una inseguridad cuantitativa o no cuantitativa, es evidente que este tipo de reacciones suelen ser idiosincráticas, aunque la evolución del caso y su resolución con bajada de dosis, complica poder tomar una decisión en alguno de los dos sentidos.

Además, se detecta también una ineffectividad no cuantitativa del tratamiento para los síntomas respiratorios, ya que estos, posiblemente, son una consecuencia de las discrasias sanguíneas y no han respondido a los tratamientos sintomáticos. En un primer momento, estos síntomas respiratorios constituyeron otro RNM de inseguridad, pero al ser un síntoma ya tratado en el Estado de situación 2, la sospecha de RNM ha cambiado a ineffectividad de un tratamiento del que también se podría pensar que no es necesario, aunque no se cumplen las premisas para ello, que sería pensar que es una prescripción errónea. En definitiva, son otro RNM, ya que el paciente no está respondiendo al tratamiento establecido. Las discrasias sanguíneas se ven agravadas por la sinergia que se produce entre dos medicamentos que tienen entre sus reacciones adversas estas reacciones de tipo hematológico. Tanto las discrasias sanguíneas asociadas a la administración de mesalazina como a hidroxiclороquina no son muy frecuentes. La incidencia en literatura es baja. Sin embargo, la correlación temporal entre la toma de medicamentos y el tiempo transcurrido corroboran la sospecha etiológica farmacológica y llevan a pensar en este RNM como resultado de una sinergia medicamentosa de dos RAM. La paciente llevaba 4 años tomando hidroxiclороquina, mientras que solo 4 meses tomando mesalazina, que ha unido sus efectos medulares a hidroxiclороquina. La idiosincrasia especial de la paciente facilita este tipo de reacción adversa, sobre todo si consideramos que un tratamiento previo con azatioprina tuvo que ser retirado a finales de 2019 por el reumatólogo porque tenía bajos los leucocitos (10). Este antecedente resulta interesante y se debe tener en cuenta porque informa sobre la susceptibilidad de la paciente.

## INTERVENCIÓN

Se debe aconsejar a los pacientes que reciben estos medicamentos que notifiquen estos síntomas respiratorios, dolor de garganta, fiebre, tos, malestar de origen desconocido, que se produzcan durante estos tratamientos y que no remitan en poco tiempo, ya que aparte de funcionar como alarma o testigo ante la aparición RNM sanguíneos, son por sí mismos un importante problema inducido por estos fármacos que puede evolucionar a neumonía. El médico debería realizar un hemograma y suspender la administración del medicamento de inmediato o disminuir las dosis si se sospecha una discrasia sanguínea. En este

estado de situación evaluado se percibe que el centro de todos los problemas y sobre los cuales hay que actuar son las RAM que presenta este paciente. Es evidente que lo más importante de un fármaco es ser efectivo, pero debe estar presente la limitación de las RAM, sobre todo si son graves. En este caso la efectividad del tratamiento que presentaba este paciente en relación con la colitis ulcerosa y la artritis reumatoide debe ser sacrificada, ya que las consecuencias paralelas pueden ser muy graves si no se corrigen los valores sanguíneos anormales. El objetivo debe ser la retirada o disminución de dosis de los fármacos causantes de las discrasias sanguíneas y buscar esa efectividad sin reacciones adversas en otro objetivo terapéutico diferente. Por ello, se informó a la paciente de la gravedad de la situación y se sugirió una rápida visita al médico aportando el propio estado de situación evaluado como carta informativa, debidamente sellado y firmado. El estado de situación completo y evaluado puede ser una información importante del farmacéutico para que el médico pueda tomar una decisión acertada en relación con la medicación del paciente teniendo el mayor número de datos posible.

## RESULTADO/SEGUIMIENTO

El médico retiró mesalazina y disminuyó la dosis de hidroxiclороquina a 1 comprimido diario. Además, introdujo 2,5 mg de prednisona al día. La paciente mejoró en todos los valores leucocitarios, pero la sintomatología de la colitis ulcerosa se agravó considerablemente. En julio de 2020 el médico intentó de nuevo el tratamiento con mesalazina mediante supositorios de 500 mg cada 8 horas sin conseguir mejorar la sintomatología de la paciente. Posteriormente, se volvió a reintroducir el tratamiento con mesalazina 1.200 mg en comprimidos, pero bajando la dosis a 1 comprimido diario y retirando los supositorios. La evolución en este caso fue buena. La respuesta a dosis bajas de mesalazina (1.200 mg-0-0), hidroxiclороquina (0-200 mg-0) y prednisona (0-0-2,5 mg) fue aceptable en el contexto de las discrasias sanguíneas. Al final, se recuperó el tratamiento que causó las reacciones adversas, pero en dosis inferiores y acompañadas de un glucocorticoide, también a dosis bajas.

## COMENTARIO FINAL

Todos los medicamentos, aunque sean utilizados correctamente, pueden dar lugar a inseguridades. Es incomprensible que los farmacéuticos desconozcamos los efectos adversos de nuestros pacientes, a quienes hemos dispensado los medicamentos que están tomando. El seguimiento farmacoterapéutico es un proceso de asistencia continuada en el

tiempo a los pacientes en que existe un compromiso con los resultados en salud y que podría permitir determinar la relación de causalidad entre la exposición al medicamento y la aparición de un efecto adverso no deseado. En este caso el tiempo de exposición necesario es elevado, pero los efectos adversos son importantes; por ello, en todos los medicamentos que se utilizan durante periodos grandes de tiempo, y de los cuales se conocen los graves problemas que ocasionan, se debe hacer un seguimiento exhaustivo, para lo cual el farmacéutico comunitario que realiza SFT se encuentra en una posición privilegiada. Además, es muy importante considerar la educación al paciente para que conozca las dos enfermedades y su evolución. Asimismo, se ha de favorecer la adherencia al tratamiento, sin la cual existe un riesgo evidente de recaída y de ineffectividad. En este caso, los RNM de inseguridad se deben a la cantidad de medicamento que ejerce el efecto. Es evidente que se deben a un exceso de medicamento, ya que un medicamento no será nunca inseguro por defecto, y las formas de resolverlo son:

- Intentar que el paciente cumpla la pauta prescrita si existe una hipercumplimentación.
- Informar al médico sobre la sospecha de dosis elevada prescrita, ya sea porque el médico eligió esa dosis o por la susceptibilidad del paciente.
- Eliminar la interacción que pudo causar la elevación de la cantidad de medicamento, ya sea comunicando al médico el PRM o resolviéndolo si están implicados medicamentos de indicación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez-Chamorro MA, García-Jiménez E, Rodríguez-Chamorro A, Pérez Merino EM, Martínez-Martínez F. Adaptación del estado de situación al documento de consenso en atención farmacéutica definido por FORO. *Ars Pharmaceutica*. 2011;52(suppl 1):35-9. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/issue/view/1260/8>
2. Sweetman SC. Martindale: Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 3ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2008.
3. Consejo General Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de medicamentos 2020. Madrid: EINSA; 2020. p. 2768-71.
4. Consejo General Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de medicamentos 2020. Madrid: EINSA; 2020. p. 372-4.
5. Hirakawa H, Tashiro H, Takahashi K, Tanaka M, Sadamatsu H, Kimura S, Sueoka-Aragane N. Mesalazine-induced airway obstruction: Utility of pulmonary function testing in drug-induced lung diseases. *Respir Investig*. 2019 Nov;57(6):611-4. doi:10.1016/j.resinv.2019.09.002. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31601486.
6. Tanigawa K, Sugiyama K, Matsuyama H, Nakao H, Kohno K, Komuro Y, Iwanaga Y, Eguchi K, Kitaichi M, Takagi H. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Respiration*. 1999;66(1):69-72. doi:10.1159/000029341. PMID: 9973695.
7. Akiyama N, Yokomura K, Nozue T, Abe T, Matsui T, Suda T. [THREE CASES OF DRUG-INDUCED PNEUMONIA CAUSED BY MESALAZINE]. *Arerugi*. 2015 Dec;64(10):1334-40. Japanese. doi:10.15036/arerugi.64.1334. PMID: 26727138.
8. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut*. 2001;49:656-64. doi:10.1136/gut.49.5.656
9. García Hernández AM, Ramos Jarque I. Leucocitos. Patología de los granulocitos. Agranulocitosos. En: Moraleda Jiménez JM. *Pregrado de hematología*. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia; 2017. p. 205-26. Disponible en: <https://sehh.es/images/stories/recursos/2017/10/Libro-HEMATOLOGIA-Pregrado.PDF>
10. Baxter K. Stockley: Interacciones farmacológicas. 3ª ed. Barcelona: Pharma Editores; 2009. 1312 p.

## Anexo 1. Estado de situación 1

Fecha: 21/4/2020      Nombre: JHC      Género: Mujer      Edad: 36      Peso: 52      IMC: 24      Alergias: Ninguna conocida

PROBLEMAS DE SALUD			MEDICAMENTOS						EVALUACIÓN				I.F. (Fecha)
			PRINCIPIO ACTIVO		METABOLISMO	ADHERENCIA		PROCESO	RESULTADOS				
Inicio (Fecha)	Problemas de salud		Contr/Preo	Inicio (Fecha)	Principio activo	Vía metabólica	Pauta prescrita	Pauta usada	Sospecha PRM	N	E	S	Sospecha RNM
2015	A	Molestias gástricas	S/N	2015	Pantoprazol 20 mg	CYP2C19 CYP3A4	1-0-0	1-0-0					
2000	B	Colitis ulcerosa	S/N	2020	Mesalazina 1200	N-acetil-transferasa-1 (NAT-1)	2-0-0	2-0-0					
2000	C	Artritis reumatoide	S/N	2016	Hidroxicloroquina	-----	0-2-0	0-2-0					
3/20	D	Tos seca frecuente, febrícula, mucosidad, <b>POSIBLE COVID-19</b>	N/S	3/5/20	Mepifilina jarabe Paracetamol 650 mg	----- CitP450 (CYP2E1)	15-15-15 1-1-1	15-15-15 1-1-1					
	E												
	F												
	G												
	H												
<b>OBSERVACIONES.</b> Paciente que acude a la farmacia a por su medicación habitual y nos comenta que lleva con mucha tos y síntomas de catarro más de una semana. El médico sospechaba de COVID-19 y solicitó un test para COVID-19.									<b>PARÁMETROS</b>				

◀ VOLVER

## Anexo 2. Estado de situación 2

Fecha: 23/4/2020      Nombre: JHC      Género: Mujer      Edad: 36      Peso: 52      IMC: 24      Alergias: Ninguna conocida

PROBLEMAS DE SALUD			MEDICAMENTOS						EVALUACIÓN				I.F. (Fecha)
			PRINCIPIO ACTIVO		METABOLISMO	ADHERENCIA		PROCESO	RESULTADOS				
Inicio (Fecha)	Problemas de salud		Contr/Preo	Inicio (Fecha)	Principio activo	Vía metabólica	Pauta prescrita	Pauta usada	Sospecha PRM	N	E	S	Sospecha RNM
2015	A	Molestias gástricas	S/N	2015	Pantoprazol 20 mg	CYP2C19 CYP3A4	1-0-0	1-0-0		S	S	S	
2000	B	Colitis ulcerosa	S/N	1/2020	Mesalazina 1200	N-acetil-transferasa-1 (NAT-1)	2-0-0	2-0-0	RAM Idiosincrasia	S	S	N	Inseguridad E
2000	C	Artritis reumatoide	S/N	2016	Hidroxicloroquina	-----	0-2-0	0-2-0	RAM Idiosincrasia	S	S	N	Inseguridad E
3/20	D	Tos seca frecuente, febrícula, mucosidad	N/S	3/5/20	Mepifilina jarabe Paracetamol 650 mg	----- CitP450 (CYP2E1)	15-15-15 1-1-1	15-15-15 1-1-1	Características personales	S	N	S	Inefectividad no cuantitativa
3/20	E	<b>LEUCOPENIA NEUTROPENIA LINFOCITOPENIA</b>	N/S										
	F												
	G												
	H												
<b>OBSERVACIONES.</b> Paciente que acude a la farmacia a por su medicación habitual y nos comenta que lleva con mucha tos y síntomas de catarro más de una semana. El médico sospechaba de COVID-19 y solicitó el test que dio negativo. Los síntomas no acaban de remitir. En diciembre de 2019 tomaba azatioprina y el reumatólogo lo retiró porque ya tenía bajos los leucocitos.									<b>PARÁMETROS (23/4/20)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematíes 4,35 x 10<sup>6</sup>/μl (4,00-5,70).</li> <li>• Leucocitos 2,18 x 10<sup>3</sup>/μl (4,00-11,00).</li> <li>• Neutrófilos 1,43 x 10<sup>3</sup>/μl (1,70-7,50).</li> <li>• Linfocitos 0,30 x 10<sup>3</sup>/μl (0,96-4,32).</li> </ul>				

◀ VOLVER