

Neutropenia secundaria a betalactámicos. Una vieja compañera olvidada

Galo Peralta^a y María Blanca Sánchez-Santiago^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Sierrallana. Torrelavega. ^bServicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

La neutropenia provocada por los betalactámicos es un problema conocido desde que se utiliza la penicilina. Aparece por lo general tras tratamientos con más de 10 días con betalactámicos a dosis altas, aumentando su incidencia al incrementarse la dosis acumulativa del antibiótico. Con frecuencia está precedida de fiebre o exantema que sirven de señales de alarma. A diferencia de la neutropenia provocada por otros fármacos no quimioterápicos, la neutropenia por betalactámicos no suele durar más de 10 días, y excepcionalmente conlleva complicaciones infecciosas o muerte. Aunque cualquier betalactámico puede provocar neutropenia, las publicaciones en los últimos años se han centrado en la neutropenia causada por piperacilina-tazobactam o por cefepima, demostrando que la incidencia de neutropenia durante tratamientos prolongados con ellos es elevada. La aparente contradicción con los resultados de los ensayos clínicos con estos antibióticos, que no habían detectado esta complicación, se debe a que en estos ensayos los tratamientos eran menores de 2 semanas. En el desarrollo de nuevos betalactámicos se debe tener presente la posible aparición de neutropenia durante tratamientos intravenosos prolongados.

Palabras clave: Neutropenia. Agranulocitosis. Beta-lactámico. Antibiótico. Reacción adversa medicamentosa.

Beta-lactam-induced neutropenia. An old forgotten companion

Beta-lactam-induced neutropenia has been a well-recognized problem since the initiation of penicillin use. It generally develops following high-dose beta-lactam treatment lasting longer than 10 days, and its frequency rises with increases in the cumulative antibiotic dose. Beta-lactam-induced neutropenia is frequently preceded by fever or rash, which can be considered alarm signs. Unlike neutropenia induced by other nonchemotherapy

drugs, beta-lactam-induced neutropenia usually lasts less than 10 days and infrequently causes infectious complications or death. Although any beta-lactam agent can cause neutropenia, recent studies have focused on cases of piperacillin-tazobactam- or cefepime-induced neutropenia; a high incidence of neutropenia has been demonstrated during prolonged treatment with these antibiotics. The apparent contradiction with the results of clinical trials that did not detect this complication is due to the fact that they involved treatments shorter than two weeks. The potential for the development of neutropenia during lengthy intravenous treatment should be borne in mind in the development of new beta-lactams.

Key words: Neutropenia. Agranulocytosis. Beta-lactam. Antibiotic. Adverse drug reaction.

Introducción

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1928¹ se han pautado millones de tratamientos con betalactámicos y salvado un número incalculable de vidas gracias a ellos. Sin embargo, las reacciones adversas de estos antibióticos son causa no desdeñable de morbilidad y mortalidad²⁻⁴. El ejemplo más conocido por su gravedad son las reacciones anafilácticas por betalactámicos que se describieron en 1946, ya durante los primeros años de su utilización clínica⁵. Ese mismo año se describió el primer caso de neutropenia por betalactámicos⁶.

A pesar de que la neutropenia provocada por betalactámicos es un efecto secundario bien documentado en la literatura médica, en los últimos años se ha dado una escasez notable de artículos dedicados a este tema y no existen referencias recientes que revisen este tema. Así, en una búsqueda en el Medline sólo se han encontrado publicados desde el año 2000, cuatro artículos que se refieren a la neutropenia por betalactámicos⁷⁻¹⁰, y uno que se refiere a la agranulocitosis por antibióticos en general¹¹. Sin embargo, la frecuencia elevada de neutropenia que señalan algunos de estos recientes artículos cuando se administran tratamientos prolongados^{7,8}, indica que éste puede ser un problema relevante en determinadas poblaciones.

Incidencia del problema

Son varias las razones que hacen difícil conocer la frecuencia de la neutropenia provocada por betalactámicos.

Correspondencia: Dr. G. Peralta.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Sierrallana.
Barrio de Ganzo, s/n. 39120 Torrelavega. Santander. España.
Correo electrónico: gpf@mundivia.es

Manuscrito recibido el 14-12-2004; aceptado el 11-2-2005.

En primer lugar, la mayoría de los artículos referentes a la neutropenia provocada por betalactámicos son descripciones de casos. En segundo lugar, los estudios utilizan diferentes criterios para definir la toxicidad sobre la serie blanca: algunos hablan de leucopenia en general^{12,13}, y los que se refieren a la neutropenia en concreto la definen con criterios variables: bien como cifras menores a 500 neutrófilos/ μl ¹⁴, 1.000 neutrófilos/ μl ¹⁵⁻¹⁷, 1.500 neutrófilos/ μl ^{7,18} o 2.000 neutrófilos/ μl ^{18,19}. En tercer lugar, muchas de las referencias se centran en poblaciones concretas como por ejemplo niños^{9,13,17,18,20,21}, enfermos con fibrosis quística¹⁷, pacientes con endocarditis^{15,16}, osteomielitis^{7,8,10,19} o con hepatopatía avanzada¹². En cuarto lugar, muchos de estos estudios se refieren a un grupo de betalactámicos en concreto: algunos a penicilinas²², otros a penicilinas resistentes a penicilinasas^{18,21,23}, a ureídico y acilpenicilinas¹⁹ o a cefalosporinas^{3,24,25}, e incluso a la neutropenia por un único antibiótico betalactámico^{7,8,13,17,20,26-39} o más en concreto a la agranulocitosis por un betalactámico^{6,29,40,41}. En el otro extremo existen publicaciones que se refieren a la agranulocitosis o neutropenia medicamentosa en general⁴²⁻⁴⁴ o globalmente a la neutropenia provocada por antibióticos^{11,44}, incluyendo en estas series algunos casos de neutropenia por betalactámicos.

Contando con todas estas limitaciones, la literatura especializada indica una gran variabilidad en la incidencia de neutropenia por betalactámicos que llega incluso hasta el 60% en una serie reciente de pacientes con infecciones óseas tratados con cefepima en régimen ambulatorio⁷. La mayor parte de los estudios que se centran en este problema, aceptan del 5 al 15% de incidencia de neutropenia con tratamientos de más de 10 días^{19,21-23,47-49}. En tratamientos más cortos su incidencia probablemente no supere el 0,1%, tal como refieren Neftel et al⁴⁷, que en la serie más larga publicada, aportan 50 casos de neutropenia por betalactámicos de 17 hospitales y revisan otros 140 publicados hasta el año 1985.

La importancia relativa de la neutropenia por betalactámicos ha cambiado en las últimas décadas. En los años 1970 los betalactámicos eran la primera causa de neutropenia medicamentosa por fármacos no quimioterápicos, interviniendo en casi el 50% de los casos^{44,45}. En una revisión más reciente de los casos de agranulocitosis recogidos por sistema de farmacovigilancia holandés desde 1974 a 1994, el grupo de las penicilinas se situaba en quinto lugar como agente causal de agranulocitosis originando el 3,3% del total de casos, por detrás del cotrimoxazol⁴³. En otra serie francesa, que recogió 102 casos de agranulocitosis por fármacos no quimioterápicos sucedidos desde 1985 al año 2000, los antimicrobianos causaron el 20% de los casos, y los betalactámicos el 7,8% del total, también sólo por detrás del cotrimoxazol dentro de los antimicrobianos¹¹. En cualquier caso la frecuencia de neutropenias que provocan los betalactámicos es mucho mayor que la que producen otros antibióticos, a excepción del cotrimoxazol^{11,41,43,45}.

Mecanismos de producción

Dos son los mecanismos principales propuestos para explicar la neutropenia provocada por betalactámicos: toxicidad medular directa y mecanismo inmunológico⁴⁶. Aun-

que también se ha postulado un posible papel de la marginación de leucocitos a expensas del *pool* circulante, este sería un mecanismo secundario³.

El principal argumento que apoya la existencia de toxicidad medular es el efecto inhibitorio de diversos betalactámicos *in vitro*, sobre cultivos de células de médula ósea en los que inhiben su proliferación^{33,47,50,61}. Se ha comprobado que los betalactámicos inhiben *in vitro* la replicación del ADN por inhibición de la ADN polimerasa⁵⁰, y que la inhibición de la formación de colonias mieloides en estos cultivos que provocan los betalactámicos, depende de la concentración de betalactámico^{33,47,51}. La relevancia de este mecanismo en la neutropenia se ve reforzada por el hecho de que la capacidad inhibitoria de los diferentes betalactámicos *in vitro* se correlaciona con las dosis diarias definidas causantes de neutropenia en pacientes⁴⁷. Otros argumentos utilizados a favor de la toxicidad directa medular como causa de la neutropenia por betalactámicos son: la habitual aparición progresiva de la neutropenia en estos pacientes y la rápida desaparición tras la retirada del antibiótico, la falta de un incremento de enzimas séricas en los pacientes con neutropenia que indiquen destrucción leucocitaria, la aparición en ocasiones de linfocitos plasmocitoides en sangre periférica, y el que se mantenga la dependencia de la dosis acumulativa cuando sucede un segundo episodio de neutropenia durante la reexposición a betalactámicos²².

Se han esgrimido como argumentos a favor de la implicación de la respuesta inmunitaria en el desarrollo de la neutropenia por betalactámicos, la existencia de anticuerpos dirigidos contra los betalactámicos y anticuerpos antineutrófilo circulantes en los pacientes durante la aparición de neutropenia^{22,24,44,52,53}. Se piensa que estos anticuerpos la provocan la neutropenia por un mecanismo similar al de la trombocitopenia inmune por antibióticos^{53,54}. Los anticuerpos antineutrófilo tienen poder opsonizante, podrían actuar tanto a nivel periférico, induciendo una destrucción de los neutrófilos⁴⁴, como central provocando una inhibición medular, y explicarían la aparición de fiebre, exantema y eosinofilia en muchos de estos pacientes^{22,52}. Sin embargo, los anticuerpos contra los betalactámicos son frecuentes en todos los pacientes que reciben tratamientos prolongados con betalactámicos, sufran o no neutropenia por lo que algunos autores no los consideran implicados como agente causal^{22,25,52}.

Tanto la toxicidad directa de los betalactámicos, como el mecanismo inmunitario pueden inhibir la maduración medular y explicar el arresto madurativo detectado en los estudios histopatológicos de médula ósea de estos pacientes^{22,31,33,38,47,55}.

Efecto dependiente de la dosis

En general la neutropenia provocada por betalactámicos aparece tras varias semanas de tratamiento. Tiene relación con la dosis acumulativa administrada del betalactámico determinada a su vez tanto por la dosis diaria del betalactámico como por la duración del tratamiento^{15,16,46}. En nuestra serie, que ha estudiado la incidencia de neutropenia en pacientes con infecciones óseas tratados con piperacilina-tazobactam, la dosis acumulativa de piperacilina se relacionaba claramente con

la frecuencia de neutropenia (incidencia del 0% de neutropenia en el primer cuartil de dosis acumulativa de piperacilina, del 33% en el segundo cuartil, del 40% en el tercer cuartil y del 67% en el cuarto cuartil), existiendo además correlación negativa entre la cifra de neutrófilos al final del tratamiento y la dosis total de piperacilina administrada⁸.

Dosis diaria

La importancia de la dosis diaria ha quedado bien patente en las dos series prospectivas de pacientes con endocarditis publicadas por Olaison^{15,16}, que detectó el 50% de neutropenias en pacientes con endocarditis tratados con penicilina cuando la dosis media era de 27 mU por día y sólo del 14% cuando la dosis de penicilina era de 21 mU por día^{15,16}, sin que la duración de tratamiento difiriera entre ambos grupos.

Duración del tratamiento

La duración de tratamiento es un factor clave en la aparición de neutropenia inducida por betalactámicos. Así, la neutropenia es muy infrecuente en tratamientos menores de 10 días^{16,47}, y en varios estudios en adultos la neutropenia nunca apareció antes de los 17 días (ta-

bla 1)^{7,8,16}. La importancia de la duración del tratamiento como factor precipitante de la neutropenia por betalactámicos explicaría la ausencia de casos de neutropenia en muchos ensayos clínicos, en los que normalmente no se superan las 2 semanas de tratamiento. Dos series recientes ilustran la contribución de la duración del tratamiento en la aparición de neutropenia por betalactámicos. La primera, la serie de infecciones óseas tratadas con piperacilina-tazobactam ya referida, con una incidencia de neutropenia del 34%⁸, a pesar de que en numerosos ensayos clínicos, con tratamientos siempre inferiores a las 2 semanas de duración, no se habían detectado casos de neutropenia⁵⁶⁻⁵⁸. La segunda, una serie de infecciones óseas tratadas con cefepima con una incidencia de neutropenia del 60%⁷. Frente a ella, una revisión previa de más de 3.300 tratamientos con este antibiótico sólo detectaba una incidencia del 0,3% de agranulocitosis aunque de nuevo la duración del tratamiento fue en general corta, con una mediana de 7 días. Sin embargo, cuando se seleccionaron dentro de esta última revisión, los 112 pacientes que recibieron más de 8 semanas de tratamiento, ocho (7,1%) sufrieron agranulocitosis¹⁴.

La historia no es nueva. Ya a principios de los años ochenta varios estudios hicieron hincapié en la incidencia

TABLA 1. Resumen de las características de las principales series que describen la aparición de neutropenia por betalactámicos en pacientes con determinados procesos

Proceso	Antibióticos (n.º)	Número total/neutropenia	Neutropenia (%)	Días AB media (rango)	Agranulocitosis	Anemia	Trombocitopenia	Eosinofilia	Exantema	Fiebre	Ref.
					Porcentaje total/porcentaje neutropénicos						
Endocarditis > 10 días AB	Penicilina (14), cloxacilina (7), ampicilina (2), cefuroxima (5), piperacilina (1)	29/8	28 (50% de los tratados con penicilina ^a)	22 (14-24) ^b	NR	NR	NR	NR	24/-	24/-	(15)
Endocarditis > 10 días AB	Bencilpenicilina (92), cloxacilina (54), ampicilina (18), cefuroxima (47), piperacilina (4)	215/18	8 (14% de los tratados con penicilina) ^c	21 (17/-) ^b	NR	NR	NR	NR	13/-	28/89	(16)
Infecciones óseas > 10 días AB	Piperacilina-tazobactam (41)	41/14	34 (66% si dosis piperacilina > 324 g)	26 (18-51) ^b	10/29	14/43	22/64	7/21	7/21	21/64	(8)
Osteomielitis por <i>Pseudomonas</i>	Carbenicilina (35), mezlocilina (20), azlocilina (5), piperacilina (6)	66/14	22 (5,7% con carbenicilina; 39% con ureidopenicilina)	20 (9-32) ^{b,d}	NR	NR	5/21	19/7	11/36	18/36	(19)
Osteomielitis tratamiento ambulatorio	Cefepima (13)	13/8	62	25 (17-30) ^b	23/50	NR	NR	NR	NR	31/50	(7)
Hepatopatía crónica > 7 días AB	Ampicilina (2), ampicilina-sulbactam (3), nafcilina (4), piperacilina (4), ticarcilina-ácido clavulánico (1), cefapirina (1), cefotaxima (5), ceftacídima (2), imipenem (6), combinación de dos betalactámicos (7)	39/9	23	9 (7-10) ^b	NR	0	2,5/11	NR	0	0	(12)
Niños. Infecciones serias > 10 días AB	Meticilina (124)	124/20	25 (10-54) ^e	16 ^e	3,2/16	NR	NR	38/-	6/-	6/-	(13)

^aDosis media 16,7 g/día.

^bDel grupo de neutropenia.

^cDosis media 12,7 g/día.

^dSólo 2 casos antes de 14 días.

^eDel total de pacientes.

AB: antibiótico; NR: no registrado.

de neutropenia en torno al 15% en pacientes tratados con meticilina^{13,21,23}, aunque la incidencia en pacientes tratados menos de 10 días rondaba el 0%¹³. De manera similar la mezlocilina se había mostrado segura en ensayos clínicos con una incidencia de leucopenia del 0,2%⁵⁹. Sin embargo, un estudio en pacientes con osteomielitis mostró una incidencia de neutropenia del 50% entre 16 pacientes con osteomielitis por *Pseudomonas* tratados con este betalactámico¹⁹.

A pesar de que la neutropenia por betalactámicos aparece generalmente tras un tratamiento prolongado con dosis altas de antibióticos por vía intravenosa, se han publicado casos aislados de neutropenia tras tratamientos prolongados con betalactámicos orales^{28,55}, intramusculares³¹, o incluso tras los primeros días de tratamiento intravenoso^{9,17,20,47,52}.

Factores facilitadores

Diversos factores como una menor edad^{8,16,17,60} o la existencia de hepatopatía grave concomitante¹² se asocian a una mayor incidencia de neutropenia durante tratamientos prolongados con betalactámicos.

La predisposición de la población pediátrica ha sido sugerida por varios autores^{48,60}. La apoya la aparición de la neutropenia más precozmente en la población pediátrica que en los adultos. Así en 9 de los 16 pacientes de la serie de Yow et al¹³, y en los 3 pacientes que aportan Kumar y Kumar²⁰ la neutropenia apareció antes del día 15. Incluso en la serie de Nahata et al¹⁸ que estudió de manera prospectiva a 68 niños tratados con meticilina, nafcilina u oxacilina, 2 de los 3 casos de neutropenia detectados sucedieron ya al cuarto día de tratamiento antibiótico²⁰. Por el contrario, en diversas series que estudian adultos sin hepatopatía, la neutropenia aparece casi siempre a partir de los 14 días de tratamiento (tabla 1). La predisposición de los niños puede deberse a una mayor dosis por kilogramo de antibiótico que reciben estos enfermos⁴⁸. Así por ejemplo la dosis de ceftriaxona en niños con meningitis es de 100 mg/kg/día y en adultos ronda los 40 mg/kg/día⁶⁰, y en estas series a menudo se han utilizado en niños dosis de penicilinas resistentes a penicilinasas de hasta 300 mg/kg/día, mucho mayores que las utilizadas en adultos^{13,20,21}. En algunos adultos con bajo peso corporal que han sufrido neutropenia por betalactámicos también podría contribuir la administración de una elevada dosis por kilogramo³⁸.

En cuanto a la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes con hepatopatía se considera consecuencia de una acumulación de los betalactámicos o de sus metabolitos por el deterioro del metabolismo hepático¹². En la única serie de pacientes con hepatopatía crónica avanzada que ha estudiado la incidencia de leucopenia por betalactámicos, la frecuencia de hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, hipoprotrombinemia y trombocitopenia era mayor entre los pacientes que desarrollaron leucopenia, aunque probablemente estos datos señalaban indirectamente la existencia de un mayor deterioro de la función hepática¹². De hecho, en pacientes sin hepatopatía, la frecuencia de neutropenia por piperacilina-tazobactam no se incrementa con la presencia de hipoalbuminemia⁸.

Un aspecto poco conocido es el de la toxicidad sobre la serie blanca de la combinación de betalactámicos con otros antibióticos potencialmente mielotóxicos como cotrimoxazol o linezolid, o de dos betalactámicos, simultánea o secuencialmente. Dado que estas combinaciones son poco utilizadas, la experiencia con estos tratamientos es escasa. En una serie de 16 pacientes con endocarditis enterocócica tratados con una combinación de ampicilina y ceftriaxona (4 g/día) o cefotaxima (2 g/6 h) durante al menos un mes, sólo dos sufrieron neutropenia^{61,62}. En la serie comentada de neutropenia por piperacilina-tazobactam, un paciente había sido tratado en asociación con cotrimoxazol y no sufrió neutropenia, y dos de los tres tratados asociando aztreonam sí tuvieron neutropenia⁸.

La alta incidencia de neutropenia en series con determinadas enfermedades como osteomielitis^{8,19}, endocarditis^{15,16}, o pacientes en tratamientos ambulatorios parenterales^{7,63} probablemente se deba a que en esas situaciones los tratamientos son prolongados y con dosis altas, y no a que el proceso tratado en sí mismo predisponga a la neutropenia.

La insuficiencia renal no parece predisponer a la neutropenia por betalactámicos^{8,12,15,16}, quizá porque el ajuste de dosis de acuerdo a la función renal evita una mayor exposición al antibiótico.

Manifestaciones asociadas

La administración prolongada de betalactámicos puede provocar diversas manifestaciones como exantema o fiebre que pueden servir de señales de alarma, dado que a menudo anteceden en días a la aparición de neutropenia⁸. Neftel et al⁴⁷ en su revisión de la literatura especializada refleja que la fiebre está presente en el 38% de los casos de neutropenia y el exantema en el 34%, aunque en las series la incidencia de ambos es muy variable (tabla). Otras manifestaciones asociadas son mialgias, artralgias, dolor abdominal, sensación de malestar durante la administración del antibiótico o diarrea^{8,16,47}.

La administración prolongada de betalactámicos también produce con frecuencia alteraciones analíticas que pueden asociarse o no a la neutropenia. Son frecuentes las alteraciones hematológicas como eosinofilia, anemia, trombocitopenia^{7,8,12-17,19}, en porcentajes muy variables según las series (tabla 1), y la alteración de pruebas de función hepática^{18,19}. Neftel et al⁴⁷ en su revisión encontraron el 13% de trombocitopenia entre los pacientes con neutropenia por betalactámicos. Se ha descrito un caso aislado de insuficiencia renal acompañada de fiebre y exantema por piperacilina-tazobactam en el que se sospechó nefritis intersticial⁶⁴. Además la meticilina puede provocar hematuria y proteinuria asociadas a la neutropenia¹³.

¿Son todos los betalactámicos iguales?

Aunque probablemente cualquier betalactámico a dosis suficiente puede provocar neutropenia, diversos estudios sugieren que no todos los betalactámicos la producen en la misma medida. Se han realizado estudios *in vitro* que demuestran una relación entre las dosis dia-

rias definidas causantes de neutropenia y la capacidad para inhibir *in vitro* cultivos de médula ósea⁴⁷. Además la incidencia de neutropenia, varía notablemente entre las series que estudian la incidencia con un solo antibiótico: 16% con metilicina en niños¹³, 34% en infecciones óseas tratadas con piperacilina-tazobactam⁸ y 62% en osteomielitis tratadas con cefepima⁷, aunque el valor de estas comparaciones está limitado por las diferencias en la duración del tratamiento en los diferentes estudios (tabla 1). Otro dato que apoya las diferencias entre los distintos antibióticos proviene de las series centradas en un tipo de enfermedad. Así, por ejemplo, en la serie de neutropenia por betalactámicos en pacientes con endocarditis de Olaison¹⁶ el porcentaje de neutropenias fue del 18% entre los tratados con penicilina, el 6% entre los tratados con ampicilina y el 4% entre los tratados con cloxacilina o con cefuroxima¹⁶, sin que hubiera diferencias en la duración de los tratamientos. Incluso dentro de la misma familia de betalactámicos existen grandes diferencias de frecuencia de neutropenia como se demuestra en una serie de pacientes con osteomielitis por *Pseudomonas* tratados con ureídido y acilpenicilinas; en ella la incidencia de neutropenia fue del 53% entre los tratados con mezlocilina, del 33% entre los tratados con piperacilina, del 5,7% entre los tratados con carbenicilina y del 0% entre los tratados con azlocilina¹⁹.

Por otra parte, aunque se han descrito casos de neutropenia por todas las familias de betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos, la mayor parte de los casos publicados se deben a penicilinas^{13,15,22,26}, penicilinas resistentes a penicilinasas^{13-15,20,23,27-29} y ureídido y acilpenicilinas¹⁹. Los casos de neutropenia por cefalosporinas son mucho menos frecuentes^{24,25} a excepción del cefepima^{8,37}. En los tratamientos con carbapenémicos^{11,34,35,65,66} o aztreonam³⁶ la aparición de neutropenia es excepcional. Se desconoce con exactitud si los inhibidores de las betalactamasas, que en realidad son también betalactámicos, pueden tener efectos aditivos en su asociación con los betalactámicos y pueden facilitar la aparición de neutropenia⁵⁵. Los datos actuales no lo apoyan: tanto la neutropenia provocada por amoxicilina-ácido clavulánico como por amoxicilina sola son una rareza⁵⁵; por otra parte, la incidencia de neutropenia durante tratamientos prolongados de infecciones óseas con piperacilina¹⁹ es similar a la de la causada por la piperacilina-tazobactam (tabla 1)⁸.

El hecho de que la mayor parte de las publicaciones centradas en la neutropenia por betalactámicos de los últimos años se refieran específicamente a determinados antibióticos como la piperacilina-tazobactam (20 casos de neutropenia en los últimos 10 años^{8,17,38-40,64} o cefepima (19 casos de neutropenia publicados desde 1996)^{7,14,37} podría tener relación con el desarrollo relativamente reciente de estas moléculas y su uso generalizado, incluido en tratamientos prolongados, más que con una elevada frecuencia real. Un betalactámico de reciente aparición es el ertapenem. Aunque la información que existe sobre su uso en tratamientos prolongados es muy escasa, en una revisión de 1.954 pacientes incluidos en ensayos fases II y III con este fármaco, tratados durante una media de 5 días (límites: 1-28 días) se detectaron 16 casos de neutropenia, con un descenso por debajo de 1.000 células/μl en

sólo 2 casos que ya tenían neutropenia pretratamiento. En ninguno de los casos fue necesario suspender el tratamiento⁶⁶.

Reexposición al betalactámico tras la neutropenia

La neutropenia por betalactámicos no debe considerarse una alergia que contraindique de manera absoluta la reexposición al antibiótico causante de neutropenia, o a otro betalactámico. La reexposición al mismo betalactámico o a otro puede provocar neutropenia pero sólo entre el 15 y el 30% de los casos^{16,47,67}. La aparición de la neutropenia en la reexposición depende de la dosis y de la duración del tratamiento, tal como sucede en el episodio inicial, sin que se acorte el período de tratamiento que precede a la neutropenia, y puede darse meses o incluso años tras la primera exposición⁴⁷. En su serie de endocarditis, Olaison et al¹⁶ detectaron una frecuencia de neutropenia en la reexposición a un nuevo betalactámico similar a la del primer tratamiento.

Recuperación de la neutropenia por betalactámicos

La neutropenia que provocan los betalactámicos no suele ser grave, aunque en alguna serie sufren agranulocitosis hasta el 50% de los pacientes con neutropenia (tabla 1). La mayor parte de los casos se recuperan espontáneamente aunque en algunos casos de agranulocitosis se ha utilizado factor estimulante de colonias^{7,8,11,65}. La duración de la neutropenia no suele superar los 4 días tras la suspensión del antibiótico, y en los casos de agranulocitosis se suele prolongar hasta los 10 días^{7,8,11,16,22,47,65}. Muy raramente la neutropenia persiste meses después de la retirada del betalactámico^{9,47}.

Los casos de sobreinfección durante la neutropenia por betalactámicos son raros y afectan a menos del 5% de estos pacientes^{10,11,47}. Aunque se han descrito casos mortales de neutropenia por betalactámicos^{11,47,49,68}, son excepcionales. Esto difiere de la agranulocitosis causada por otros fármacos no quimioterápicos, que conlleva una mortalidad del 16% en las series más antiguas⁴⁴, y del 4-5% en las más recientes^{42,65}.

Una cuestión no resuelta se refiere al posible efecto negativo del tratamiento con betalactámicos sobre la recuperación de la agranulocitosis causada por quimioterapia. Los datos preliminares y retrospectivos de un autor en los años ochenta sugerían que los betalactámicos podían tener un efecto negativo aumentando la duración de la agranulocitosis⁴⁷. Sin embargo, las asociaciones de dos betalactámicos no parecen prolongar la neutropenia en pacientes con enfermedades hematológicas tratados con quimioterapia o en los trasplantes de médula ósea⁶⁹.

En definitiva, la neutropenia por betalactámicos sigue siendo un problema relevante en la actualidad, especialmente cuando estos antibióticos pueden administrarse por períodos prolongados como en régimen de hospital de día y unidades de hospitalización domiciliaria. La medida más importante para evitar su aparición es la monitorización analítica, teniendo presente que la aparición

de fiebre o exantema pueden ser señales de alarma. Por otra parte, en el desarrollo de nuevos betalactámicos se debe tener presente que pueden provocar neutropenia, en particular a la hora de establecer determinadas indicaciones como, por ejemplo, su utilización en infecciones óseas.

Bibliografía

- Fleming A. On the antibacterial action of cultures of penicillium with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Br J Exp Pathol. 1929;10:226.
- Norrby SR. Problems in the evaluation of adverse reactions to β -lactam antibiotics. Rev Infect Dis. 1986;8 Suppl 3:358-67.
- Alanis A, Weinstein AJ. Adverse reactions associated with the use of oral penicillins and cephalosporins. Med Clin North Am. 1983;67:113-29.
- Smith CR. Cefotaxime and cephalosporins: adverse reactions in perspective. Rev Infect Dis. 1982;4 Suppl:481-8.
- Gorevic PD. Drug-induced autoimmune disease. En: Kaplan A, editor. Allergy. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 620-43.
- Spain DM, Clark TB. A case of agranulocytosis occurring during the course of penicillin therapy. Ann Intern Med. 1946;25:732-3.
- Wong BB, Ko GJ. Neutropenia in patients receiving long-term cefepime therapy for osteomyelitis. Am J Health Syst Pharm. 2003;60:2229-32.
- Peralta FG, Sánchez MB, Roiz MP, Pena MA, Tejero MA, Arjona R. Incidence of neutropenia during treatment of bone-related infections with piperacillin-tazobactam. Clin Infect Dis. 2003;37:1568-72.
- Taniuchi S, Masuda M, Yamamoto A, Hasui M, Tsuji S, Takahashi H, et al. Two cases of autoimmune neutropenia possibly induced by beta-lactam antibiotics in infants. J Pediatr Hematol Oncol. 2000;22:533-8.
- Bibbo C, Barbieri RA, Deitch EA, Brodin RE. Neutropenic enterocolitis in a trauma patient during antibiotic therapy for osteomyelitis. J Trauma. 2000;49:760-63.
- Andrés E, Maloel F. Antibiotic-induced agranulocytosis: a monocentric study of 21 cases. Arch Intern Med. 2001;161:2619.
- Singh N, Yu VL, Miele LA, Wagener MM. β -Lactam antibiotic-induced leukopenia in severe hepatic dysfunction: risk factors and implications for dosing in patients with liver disease. Am J Med. 1993;94:251-6.
- Yow MD, Taber LH, Barrett FF, Mintz A, Blankinship R, Clark E, et al. A ten year assessment of methicillin-associated side effects. Pediatrics. 1976;58:329-34.
- Neu HC. Safety of Cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. Am J Med. 1996;100 Suppl 6A:68-75.
- Olaison L, Alestig K. A prospective study of neutropenia induced by high doses of β -lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1990;25:449-53.
- Olaison L, Belin L, Hogevik H, Alestig K. Incidence of beta-lactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. Arch Intern Med. 1999;159:607-15.
- Reichardt P, Handrick W, Linke A, Schille R, Kiess W. Leukocytopenia, thrombocytopenia and fever related to piperacillin/tazobactam treatment: a retrospective analysis in 38 children with cystic fibrosis. Infection. 1999;27:355-6.
- Nahata MC, DeBolt SL, Powell DA. Adverse effects of methicillin, nafcillin and oxacillin in pediatric patients. Dev Pharmacol Ther. 1982;4:117-23.
- Lang R, Lishner M, Ravid M. Adverse reactions to prolonged treatment with high doses of carbenicillin and ureidopenicillins. Rev Infect Dis. 1991;13:68-72.
- Kumar K, Kumar A. Reversible neutropenia associated with ampicillin therapy in pediatric patients. Drug Intell Clin Pharm. 1981;15:802-6.
- Kitzing W, Nelson JD, Mohs E. Comparative toxicities of methicillin and nafcillin. Am J Dis Child. 1981;135:52-5.
- Neftel KA, Wälti M, Spengler H, Von Fellen A, Weitzman SA, Burgi H, et al. Neutropenia after penicillins: toxic or immune-mediated. Klin Wochenschr. 1981;59:877-88.
- Kancir LM, Tuazon CU, Cardella TA, Sheagren JN. Adverse reactions to methicillin and nafcillin during treatment of serious *Staphylococcus aureus* infections. Arch Intern Med. 1978;138:909-11.
- Murphy MF, Metcalfe P, Grint PC, Green AR, Knowles S, Amess JA, et al. Cephalosporin-induced immune neutropenia. Br J Haematol. 1985;59:9-14.
- Neftel KA, Hauser SP, Muller MR, Wälti M. Cephalosporin-induced neutropenia. Br J Haematol. 1986;62:394-7.
- Snavelly SR, Helzberg JH, Bodensteiner DC, Plapp FV, Davis JW, Hodges GR. Profound neutropenia associated with benzylpenicillin. South Med J. 1983;76:1299-302.
- Clotet B, Martínez Vea A, Rubies-Prat J, Foz Sala M. Cloxacillin-induced leukopenia. Arch Intern Med. 1985;145:1531.
- Gatell JM, Rello J, Miró JM, Martínez JA, Soriano E, SanMiguel García J. Cloxacillin-induced neutropenia. J Infect Dis. 1986;154:372.
- Burton IE, Moussa KM, Sanders PA. Agranulocytosis in rheumatoid arthritis associated with long-term flucloxacillin for staphylococcal osteomyelitis. Acta Haematol. 1995;94:196-8.
- Vidal-Pan C, González-Quintela A, Román-García J, Millán I, Martín-Martín F, Moya-Mir M. Cephapirin-induced neutropenia. Chemotherapy. 1989;35:449-53.
- Levison ME, Bran JL, Jepson JH, Kaye D. Neutropenia associated with cephalirin therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1972;1174-6.
- Baciewicz AM, Skiest DJ, Weinschel EL. Ceftriaxone-associated neutropenia. Drug Intell Clin Pharm. 1988;22:826-7.
- Burgaleta C, Parras F, Hermida JM. Neutropenia secondary to cefotaxime use. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1989;7:364-7.
- Fariñas MC, De Vega T, Garmendia J, González-Macías J. Severe neutropenia in a patient treated with imipenem/cilastatin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993;12:303-4.
- Calandra GB, Wang C, Aziz M, Brown KR. The safety profile of imipenem/cilastatin in a patient worldwide clinical experience based on 3470 patients. J Antimicrob Chemother 1986;18 Suppl E:193-202.
- Dallal MM, Czachor JS. Aztreonam-induced myelosuppression during treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. DICP. 1991;25:594-7.
- Dahlgren AF. Two cases of possible Cefepime-induced neutropenia. Am J Health Syst Pharm. 1997;54:2621-2.
- Ruiz-Irastorza G, Barreiro G, Aguirre C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam. Br J Haematol. 1996;95:611-2.
- Behbahani R, Kostman JR. Hypersensitivity reaction during prolonged use of piperacillin/tazobactam in treatment of osteomyelitis. Ann Pharmacother. 1995;29:936-7.
- Gerber L, Wing EJ. Life-threatening neutropenia secondary to piperacillin/tazobactam therapy. Clin Infect Dis. 1995;21:1047-8.
- Schmid L, Heit W, Flury R. Agranulocytosis associated with semisynthetic penicillins and cephalosporins: review of 7 cases. Blut. 1984;48:11-8.
- Wiholm BE, Emanuelsson S. Drug-related blood dyscrasias in a Swedish reporting system, 1985-1994. Eur J Haematol Suppl. 1996;60:42-6.
- Van der Klauw MM, Wilson JHP, Stricker BH. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994). Am J Hematol. 1998;57:206-11.
- Weitzman SA, Stossel TP. Drug-induced immunological neutropenia. Lancet. 1978;1(8073):1068-72.
- Anti-infective drug use in relation to the risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A report from the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Arch Intern Med. 1989;149:1036-40.
- Editorial. Antibiotic-induced neutropenia. Lancet. 1985;2:814.
- Neftel KA, Hauser SP, Müller MR. Inhibition of granulopoiesis *in vivo* and *in vitro* by β -lactam antibiotics. J Infect Dis. 1985;152:90-8.
- Kirkwood CF, Smith LL, Rustagi PK, Schentag JJ. Neutropenia associated with beta-lactam antibiotics. Clin Pharm. 1983;2:569-78.
- Schmid L, Heit W, Flury R. Agranulocytosis associated with semisynthetic penicillins and cephalosporins. Report of 7 cases. Blut. 1984;48:11-8.
- Do UH, Neftel KA, Spadari S, Hubscher U. Beta-lactam antibiotics interfere with eukaryotic DNA-replication by inhibiting DNA polymerase alpha. Nucleic Acids Res. 1987;15:10495-506.
- Charak BS, Louie R, Malloy B, Twomey P, Mazumder A. The effect of amphotericin B, aztreonam, imipenem and cephalosporins on the bone marrow progenitor cell activity. J Antimicrob Chemother. 1991;27:95-104.
- Rouveix B, Lassoued K, Vittecoq D, Regnier B. Neutropenia due to β -lactamine antibodies. BMJ. 1983;287:1832-4.
- Garraty G. Immune cytopenia associated with antibiotics. Transfus Med Rev. 1993;7:255-67.
- Murphy MF, Riordan T, Minchinton RM, Chapman JF, Amess JA, Shaw EJ, et al. Demonstration of an immune-mediated mechanism of penicillin-induced neutropenia and thrombocytopenia. Br J Haematol. 1983;55:155-60.
- Desgrandchamps D, Schnyder C. Severe neutropenia in prolonged treatment with orally administered Augmentin® (amoxicillin/clavulanic acid). Infection 1987;15:44-5.
- Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs. 1999;57:805-43.
- Siarni G, Christou N, Eiseman I, Tack KJ. Severe skin and soft tissue infections study group. Clinafloxacin versus piperacillin-tazobactam in treatment of patients with severe skin and soft tissue infections. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:525-31.
- Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Pérez NQ, et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of

- a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1460-8.
59. Parry MF, Neu NH. The safety and tolerance of mezlocilin. *J Antimicrob Chemother*. 1982;9 Suppl A:273-80.
 60. Reichman N, Raz R, Schlaeffer F, Elías M, Flatau E. Ceftriaxone-induced agranulocytosis. *Isr J Med Sci*. 1993;29:52-4.
 61. Gavaldà J, Miró J, Torres C, De la Torre Cisneros J, Muñoz P, Peña C, et al. Efficacy of ampicillin (A) plus ceftriaxone (Ctr) or cefotaxime (Cx) in treatment of endocarditis due to *Enterococcus faecalis* [abstract L1342]. En: *Programs and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago)*. Washington: American Society for Microbiology, 2001. p. 3.
 62. Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2003;36:615-21.
 63. Hoffman-Terry ML, Fraimow HS, Fox TR, Swift BG, Wolf JE. Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Am J Med*. 1999;106:44-9.
 64. Pill MW, O'Neill CV, Chapman MM, Singh AK. Suspected interstitial nephritis induced by piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy*. 1997;17:166-9.
 65. Beauchesne MF, Shalansky SJ. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: a review of 118 patients treated with colony-stimulating factors. *Pharmacotherapy*. 1999;19:299-305.
 66. Teppler H, Gesser RM, Friedland IR, Woods GL, Meibohm A, Herman G, et al. Safety and tolerability of ertapenem. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53 Suppl 2:75-81.
 67. Wilson C, Greenhood G, Remington JS, Vosti KL. Neutropenia after consecutive treatment courses with nafcillin and piperacillin. *Lancet*. 1979;972: 1150.
 68. Kaaja R, Valtonen VV. Leucopenia associated with beta-lactam antibiotic therapy. *Acta Med Scand*. 1984;216:531-4.
 69. Kibbler CC, Prentice HG, Sage RJ, Hoffbrand AV, Brenner MK, Noone P. Do double-beta-lactam combinations prolong neutropenia in patients undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation for hematological disease? *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:503-7.