



Capítulo 67

LEUCOPENIA. TROMBOPENIA. PANCITOPENIA

G. Muñiz Nicolás - S. Carmona Lambooy - A. Julián Jiménez

LEUCOPENIA

INTRODUCCIÓN

- ▲ **Leucopenia** es el descenso en la cifra de leucocitos totales $< 4.000 - 4.500/\text{mm}^3$. Según el tipo de leucocito que desciende hablaremos de:
- NEUTROPENIA $< 1.000 - 1.500/\text{mm}^3$ LINFOPENIA $< 1.000/\text{mm}^3$
 MONOCITOPENIA $< 100/\text{mm}^3$ EOSINOPENIA $< 50/\text{mm}^3$

NEUTROPENIA

Es la entidad de mayor trascendencia clínica y frecuencia en el Servicio de Urgencias. Produce una mayor susceptibilidad de padecer infecciones bacterianas y fúngicas. Por ello a partir de ahora en este capítulo identificaremos leucopenia con neutropenia.

CLASIFICACIÓN

- **LEVE**: con $> 1.000/\text{mm}^3$. Se asocia a baja frecuencia de infecciones, por lo que se puede manejar de forma extra-hospitalaria.
- **MODERADA**: entre $500-1.000/\text{mm}^3$. Presenta mayor frecuencia de infecciones y requiere un seguimiento clínico-analítico.
- **GRAVE**: con $< 500/\text{mm}^3$. La frecuencia de infección es alta, se altera la flora endógena, y con $< 100-200/\text{mm}^3$ **MUY GRAVE** no se inicia el proceso inflamatorio. Requieren ingreso hospitalario.

ETIOLOGÍA

Cuadro 67.1: Etiología de las neutropenias

Alteración en la producción y maduración en la médula ósea (m.o)	Por destrucción periférica o acúmulo periférico
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades hematológicas: - Primarias: leucemias, linfomas, mielodisplasia - Congénitas o hereditarias - Agranulocitosis por fármacos** - Tóxicos (benceno) - Infiltrados tumorales - Déficit nutricional (vitamina B12 y Fólico) - Infecciones 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperesplenismo Enfermedades autoinmunes Granulomatosis de Wegener Presencia de anticuerpos Fármacos** y haptenos Activación del complemento Infecciones bacterianas Hemodiálisis Derivación cardiopulmonar

**Ver Cuadro 67.2: fármacos de uso habitual que producen neutropenia.

- ▲ La causa más frecuente de neutropenia es la yatrógena, producida por fármacos citotóxicos e inmunosupresores.

****Cuadro 67.2: Fármacos de uso habitual que producen neutropenia**

Analgésicos y AINES AAS Aminopirina Dipirona Fenacetina Fenilbutazona Ibuprofeno Indometacina Mesalazina Sulindaco Diuréticos Acetazolamida Tiazidas	Antihistamínicos Cimetidina Ranitidina Anticomieles Carbamacepina Difenilhidantoina Etosuximida Valproico Antitiroideos Carbimazol Metimazol Propiltiouracilo Antidepresivos Amitriptilina Imipramina	Antibióticos Cefalosporinas Ciprofloxacino Cloranfenicol Clindamicina Cotrimoxazol Doxiciclina Estreptomina Gentamicina Imipenem Isoniacida Lincomicina Metronidazol Nitrofurantoina Penicilina Rifampicina Sulfamidas Tetraciclinas Vancomicina	Fármacos Cardiovasculares Captopril Diazóxido Disopiramida Hidralacina Metildopa Nifedipina Procainamida Propranolol Propafenona Quinidina Ticlopidina Hipoglucemiantes Clorpropamida Tolbutamida	Fármacos Psicótropos Clorpromacina Clozapina Diazepam Fenotiacina Imipramina Risperidona Otros Alopurinol Penicilamina Antivirales
--	---	---	---	--

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA ANTE UNA NEUTROPENIA CONFIRMADA:

- ANAMNESIS.** Debemos preguntar por: enfermedades crónicas, hematológicas, neoplásicas y hereditarias. Toma de fármacos o contacto con sustancias tóxicas (sobre todo en el último mes). Ciclos de quimioterapia o radioterapia. Signos o síntomas de neoplasia (cuadro constitucional, adenopatías, petequias) y signos de infección aguda, crónica o periódica en el tiempo.
- EXPLORACIÓN FÍSICA.** Reflejar las constantes, siendo muy importante la presencia o ausencia de fiebre ("Neutropenia febril" ver cap. 65). Explorar todas las zonas ganglionares, así como la valoración de megalias. Atención especial merecen la piel, mucosas (boca, faringe, perianal, vías urinarias) y el pulmón, ya que son los focos más frecuentes de infección en estos pacientes.
- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Solicitaremos en Urgencias:
 - **Hemograma:** atendiendo al recuento y fórmula leucocitaria, pero sin olvidar el resto de las series de la sangre, ya que según su número y morfología nos apoyarán a un posible origen central.
 - **Frotis o extensión de sangre periférica,** existencia de formas atípicas o blastos en sangre, sobre todo si la neutropenia es grave o se asocia a linfocitosis, monocitosis, anemia o trombopenia.
 - **Estudio de m.o:** según los hallazgos y la sospecha clínica, consultando con el hematólogo.
 - **Estudio de coagulación y bioquímica básica.**
 - **Hemocultivos, urocultivos, cultivos de catéteres...** según la sospecha clínica de infección.
 - **Pruebas de imagen:** radiografía de tórax y abdomen, ecografía abdominal (descartar hiperesplenismo) según sospecha clínica.

CRITERIOS DE INGRESO

- Neutropenia febril, según la situación clínica y el número de neutrófilos.
- Neutropenia aguda grave (menos de 500/mm³).
- Neutropenia a estudio, si la situación clínica del paciente no permite hacerlo de forma ambulatoria. (Neutropenia de reciente diagnóstico o desconocida).



TRATAMIENTO

▲ Medidas generales:

- La evolución y el pronóstico de la neutropenia depende del control de las complicaciones infecciosas. Por ello hay que tomar una serie de medidas preventivas:
 1. Higiene corporal y oral estricta. Enjuagues orales con clorhexidina o hexedina, 5-10 cc de solución cada 8 horas.
 2. Dieta exenta de alimentos crudos, para evitar la colonización del tubo digestivo por enterobacterias.
 3. "Aislamiento inverso" en habitación individual (con restricción de visitas, lavado de manos, uso de bata, mascarilla y guantes) o en cámaras estériles (con filtros HEPA), con aire a presión positiva o flujo laminar, no disponibles en todos los hospitales pero mucho más eficaces.

▲ Profilaxis antibiótica:

- Siendo un tema controvertido no se han establecido acuerdos, entre los distintos autores, sobre la profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos.
- Las recomendaciones más aceptadas son:
 1. Profilaxis con quinolonas. Disminuyen las infecciones por gram negativos, pero aumentan las producidas por gram positivos y gram negativos resistentes. Se usa para la descontaminación oral, ya que los patógenos entéricos son una importante causa de infección. Es una profilaxis muy discutida, hay que valorar su uso individualizado en cada caso. Se recomienda Ciprofloxacino 500 mg. v.o. cada 12 horas. Como alternativa Trimetropim-Sulfametoxazol 160/800 mgr.v.o cada 12 horas.
 2. Profilaxis fúngica. En neutropenias prolongadas que requieren tratamiento con antibióticos de amplio espectro y/o corticoides. Los hongos más frecuentes son *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* Se utiliza Fluconazol 100-200 mg v.o. al día, (que tiene buena absorción y poca toxicidad, pero *Aspergillus* y algunas cepas de *Candida* son resistentes), e Itraconazol 100-200 mg v.o. al día activo frente a *Aspergillus* pero con absorción oral irregular en pacientes con mucositis.

▲ Factores estimulantes de las colonias (G-CSF y GM-CSF):

- Acortan la duración de la neutropenia y disminuyen la frecuencia y duración de los episodios febriles después del tratamiento con quimioterapia. Está indicado en la neutropenia prolongada, si el paciente presenta infección severa, en el fallo multiorgánico por sepsis, en la agranulocitosis por fármacos (tras descartar otra etiología en el estudio de m.o.) y sobre todo si no hay respuesta al tratamiento antimicrobiano adecuado. Se utiliza G-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos), 30 millones de UI SUBC 5 µg por kilo de peso y día, s.c. o GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos) 5-10 µg por kilo de peso y día, s.c. Ambos fármacos se retiran cuando los neutrófilos se encuentren entre 500-1.000/mm³.

▲ Tratamiento empírico de las infecciones en la neutropenia (ver cap. 65):

- Todo paciente con fiebre y neutropenia severa, y aquellos con neutropenia moderada, en los que se espera descenso del número de neutrófilos, deben ser tratados con antibióticos de amplio espectro, bactericidas y a dosis máximas. Las infecciones deben ser tratadas de forma precoz, pues pueden ser fatales en poco tiempo. Se debe ser muy exhaustivo en su despistaje, buscando signos y síntomas de infección. No olvidar que puede existir infección sin fiebre.

▲ Tratamiento etiológico, según la causa desencadenante:

- Neutropenia inducida por fármacos, la medida más importante es la retirada del mismo.
- Neutropenia postinfecciosa, es relativamente frecuente tras infección vírica, suele ser autolimitada, la actuación es igual que en el resto de los neutropénicos.
- Neutropenias cíclicas o en aquellas neutropenias en las que la cifra es constantemente $< 500/\text{mm}^3$ se recomienda el uso de antibioterapia y factor G-CSF.

Cuadro 67.3: Criterios de riesgo infeccioso en la neutropenia

ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$	Neutrófilos $> 1.000/\text{mm}^3$
Recuperación medular > 7 días	Recuperación medular < 7 días
Mala situación basal	Buena situación basal
Barreras mucocutáneas alteradas	Barreras íntegras

TROMBOPENIA

CONCEPTO

Es el descenso del número de plaquetas circulantes, por debajo de $100.000 - 150.000/\text{mm}^3$. Al ser las responsables de la hemostasia primaria su principal manifestación clínica es el síndrome hemorrágico.

CLASIFICACIÓN

A. Según el recuento plaquetario:

- Más de $50.000/\text{mm}^3$, el sangrado es raro salvo en presencia de traumatismos, lesión local, trombopatía o alteraciones de la coagulación.
- De 20.000 a $50.000/\text{mm}^3$, sangrados espontáneos y leves.
- Menos de $10.000/\text{mm}^3$, sangrados espontáneos y graves, hemorragia cerebral.

B. Según su mecanismo de producción: (ver cuadro 67.4).

Un recuento bajo plaquetario puede ser debido a:

- ▲ **Pseudotrombocitopenia** o falsa trombopenia debida en general a los recuentos automáticos, uso de EDTA como anticoagulante en los tubos de extracción, y en el caso de que existan plaquetas gigantes.
- ▲ **Producción deficiente**, se suelen afectar otras series, p.ej. drogas, anticuerpos que afectan a la stem-cell o a los megacariocitos.
- ▲ **Destrucción acelerada**, es la causa más frecuente, se debe a defectos intra o extracorpúsculares.
- ▲ **Distribución anormal** del pool, p.ej. desórdenes con esplenomegalia.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA ANTE UNA TROMBOPENIA CONFIRMADA

1. **ANAMNESIS:** indagar sobre enfermedades hereditarias, infecciones, fármacos, hábitos tóxicos, transfusiones previas, embarazos, abortos de repetición, hepatopatías o antecedentes de sangrado, infección VIH, existencia de fiebre. Se suele presentar como hemorragia cutáneo- mucosa tipo púrpura, predominando gingivorragias o metrorragias. (Una hemorragia a nivel digestivo, urológico o del SNC obligan siempre a descartar un trastorno de la coagulación).



Cuadro 67.4: Clasificación de las trombopenias

CENTRALES (producción deficiente):	PERIFÉRICAS (destrucción acelerada):
<p>Aplasia / Hipoplasia de la m.o: Anemia de Fanconi Anemia aplásica Fármacos mielosupresores Radiaciones Infecciones víricas Hemoglobinuria paroxística nocturna</p> <p>Alteración de la maduración Síndromes mielodisplásicos Déficits nutricionales</p> <p>Procesos malignos Leucemias agudas Linfomas Metástasis</p>	<p>Inmune Púrpura trombopénica idiopática (PTI) Lupus eritematoso sistémico (LES) VIH Linfomas Infecciones (bacterianas, <u>virales</u>, hongos) Síndrome antifosfolípido Fármacos: heparina, quinina, sulfamidas, AINES, rifampicina, hidantoína, valproico, tiazidas, heroína, ranitidina, alfametildopa, clorpropamida, sales de oro, estrógenos, mielosupresores, carbamacepina...</p> <p>Púrpura postransfusional Síndrome de Evans (con anemia hemolítica)</p> <p>No inmune Coagulación intravascular diseminada (CID) Púrpura trombopénica trombótica (PTT) Síndrome hemolítico urémico (SHU) Preeclampsia- eclampsia Síndrome HELLP (anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombopenia)</p>

POR SECUESTRO: Hiperesplenismo. Hepatopatía. Hipotermia.

- EXPLORACIÓN FÍSICA:** examen cuidadoso de la piel y las mucosas, observando signos de sangrado. Explorar todas las zonas ganglionares y descartar megalias, signos de hepatopatía y petequias.
- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:**
 - Hemograma: permite valorar de forma cuantitativa todas las series. Nos puede ayudar en el diagnóstico el volumen plaquetario medio (VPM) que aumenta en las trombopenias periféricas y congénitas y está descendido en las de causa central y secuestros por lo general.
 - Frotis o extensión de sangre periférica, para valorar cualitativamente las células hematológicas. Permite descartar la presencia de "Pseudotrombopenia", debida a agregación plaquetaria por el uso del anticoagulante EDTA en los tubos de extracción y a la presencia de plaquetas gigantes.
 - Si se sospecha origen central, consultar con el hematólogo para realizar estudio de m.o.
 - E.C.: permite descartar coagulopatía. Solicitar productos de degradación del fibrinógeno (PDF), Dímero D, para valorar la posibilidad de CID.
 - Bioquímica con función renal y hepática.
 - Pruebas de imagen: radiología de tórax, abdomen, ecografía abdominal...

CRITERIOS DE INGRESO

- Trombopenia aguda intensa, menos de $20.000/\text{mm}^3$, valorando la causa subyacente y la situación clínica del paciente (con/sin sangrado).

Si el recuento es mayor de 20.000 se valorará cada caso individualmente (consultar con el Hematólogo).

2. Trombopenia (independiente del recuento) con manifestaciones hemorrágicas.
3. Asociada a anemias hemolíticas microangiopáticas (PTT / SHU, síndrome HELLP).
4. Asociada a coagulación intravascular diseminada.

TRATAMIENTO

Se debe iniciar tratamiento con < 20.000 plaquetas / mm^3 o con hemorragia difusa. Los demás casos se valorarán individualmente.

- Medidas generales:

- ▲ El paciente debe evitar traumatismos que puedan inducir sangrado: cepillado de dientes, afeitado con cuchilla y maniobras de valsalva, para lo cual se pauparán laxantes. No se deben usar fármacos antiagregantes ni administrar medicación intramuscular.
- ▲ Retirar fármacos sospechosos de ser su origen y aporte de vitaminas en casos de déficits.

- Transfusión de plaquetas:

La dosis habitual es 1 unidad/ 10 kilos de peso, aunque si el consumo es severo se puede aumentar la dosis o el intervalo. El rendimiento que se obtiene de cada unidad sería la elevación del recuento plaquetario entre 5.000 y 7.000/ mm^3 .

- Indicaciones terapéuticas:

1. Plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ y hemorragia grave.

- Indicaciones profilácticas:

1. Plaquetas $< 10.000/\text{mm}^3$ con una causa reversible a corto-medio plazo.
2. Plaquetas $< 20.000/\text{mm}^3$ con leucocitosis importante, fiebre de 38°C , sepsis, CID o lesión anatómica.
3. Pacientes con plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ que se vayan a someter a cirugía mayor o técnicas invasivas.
4. No se debe transfundir profilácticamente a pacientes refractarios a los tratamientos pero estables, en PTT, SHU, PTI y anemia aplásica, sobre todo si se va a hacer trasplante.

- Tratamiento farmacológico: esteroides e inmunoglobulinas. (En trombopenias de origen inmunológico-PTI):

- ▲ Los **Esteroides** suponen la primera línea de tratamiento, son esperables respuestas en 2-4 semanas cuando se administra metilprednisolona 20-150 mg/día, y como dosis de mantenimiento 2,5-15 mg/día. Otra pauta es 0,25 mg-1 mg/kg/día durante 3 semanas e iniciar pauta de descenso en la 4ª semana. Cuando se necesita una rápida recuperación del recuento plaquetario o la situación clínica lo requiere se podrán usar "las macrodosis" administrando una pauta de 1 gramo/día durante 3-5 días (1 g. diluido en 500 cc de suero a pasar en 3-6 horas).
- ▲ Las **Inmunoglobulinas** (inmunoglobulina humana polivalente) están indicadas en sangrados que comprometen la vida, PTI refractaria al tratamiento, previo a la cirugía y postransfusión de plaquetas para alargar la vida de las mismas. Se utiliza inmunoglobulina humana polivalente a dosis de 400 mg/kg/d durante 5 días, o bien 1.000 mg/kg/d durante 2 días. Es un fármaco muy caro y de efecto transitorio. Como efectos secundarios produce: cefalea, mialgias, fiebre y rash cutáneo.



- ▲ La **Esplenectomía**: ante trombopenia severa, que no responda a los otros tratamientos, rara vez se plantea como decisión en Urgencias.

Cuadro 67.5: Tratamiento de la trombopenia según patologías

	TRATAMIENTO INICIAL	FALTA DE RESPUESTA o Alternativa
<i>PTI aguda</i>	Glucocorticoides (si < 20.000-30.000 plaquetas o clínica hemorrágica)	Inmunoglobulinas (si no ha existido respuesta al tto o si la situación es grave)
<i>PTI crónica</i>	Glucocorticoides	Valorar otros tratamientos
<i>PTT</i>	Glucocorticoides y Plasmaféresis y/o Criosobrenadante	Valorar otros tratamientos

PANCITOPENIA

Se define como la asociación de anemia, leucopenia y trombopenia. El hallazgo de una pancitopenia de reciente aparición, obliga a descartar la presencia de fallo hematopoyético.

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente es el fracaso en la función de la m.o.

Cuadro 67.6: Etiología de una pancitopenia

Enfermedades Hematológicas	Enfermedades no Hematológicas
Mielodisplasias	1 <u>Hiperesplenismo</u> (Hipertensión portal y cirrosis)
Leucemias Agudas.	2 <u>Fármacos</u> : Cloranfenicol, AINES, Sales de Oro, Anticonvulsiantes, Antihistamínicos, Sulfamidas, Penicilamina, Ticlopidina y Fármacos Antineoplásicos, etc.
Linfomas	3 <u>Tóxicos</u> : Radiaciones, benceno, tolueno, insecticidas, conservantes textiles...
Síndromes Linfoproliferativos	4 <u>Infecciones</u> : Virus, brucelosis, tuberculosis, fiebre tifoidea, fiebre Q, legionella y leishmania, etc.
Anemia Aplásica.	5 <u>Infiltración medular por tumores sólidos.</u>
Anemia Megaloblástica.	
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.	
Anemia Aplásica Congénita (A.Fanconi)	
Mielofibrosis	

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

1. **ANAMNESIS**: antecedentes de hepatopatía crónica, historia de neoplasia y tratamientos recibidos (quimio y radioterapia), toma de fármacos, contacto con animales y tóxicos, infección por VIH, antecedentes de cirugía gástrica, síndrome constitucional, clínica compatible con síndrome anémico, susceptibilidad a padecer infecciones o hematomas o sangrado fácil.
2. **EXPLORACIÓN FÍSICA**: debe ser minuciosa en busca de adenopatías, visceromegalias, estigmas de hepatopatía, masas palpables, petequias, desnutrición, búsqueda de focos de infección, lesiones dermatológicas, etc.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Hemograma: valora la presencia y severidad de la pancitopenia.
- Frotis de sangre periférica: permite ver la presencia de blastos, hipersegmentación de los neutrófilos. Se puede solicitar la determinación de reticulocitos, los cuales si están elevados sugieren cuadro hemolítico, hemorragia o hipersplenismo, y si están descendidos indican hipoplasia o aplasia medular.
- Estudio de coagulación y bioquímica básica, con función hepática y renal, LDH, Br indirecta.
- Ecografía abdominal, la cual permite demostrar la presencia de hipertensión portal, hepatopatía e hipersplenismo.
- Se comentará con el hematólogo de guardia, para realizar de forma urgente o programada estudio de m.o. que revela la desaparición total o parcial del tejido hematopoyético. El aspirado de la médula nos informa de la citomorfología. La biopsia de la arquitectura y celularidad, siendo ésta última obligada en el estudio de aplasia.

CRITERIOS DE INGRESO

1. Presencia de fiebre y requerimientos transfusionales.
2. Sospecha de anemia aplásica o leucemia aguda.
3. Cualquier otra pancitopenia a estudio, que por la situación clínica del paciente, no pueda ser manejada de forma ambulatoria.

TRATAMIENTO

1. Tratamiento etiológico específico.
2. Tratamiento de soporte ante cada citopenia según lo comentado. Ante un fallo hematopoyético, si la anemia es sintomática, se transfunde concentrado de hemátiles si los niveles de hemoglobina son inferiores a 8-9 gr/dl. También se puede realizar transfusión profiláctica de plaquetas, salvo en casos intratables de mal pronóstico en cuyo caso se transfundirá sólo si hay hemorragia. Es necesaria la profilaxis y el tratamiento de las complicaciones infecciosas.

BIBLIOGRAFÍA

- ▲ Pérez de Albéniz MA, Comité hospitalario de transfusión. Recomendaciones para el manejo de hemoderivados primarios. Toledo: Complejo hospitalario, 1999.
- ▲ Martínez J, Martín ML, Díaz I. Leucopenia, trombopenia y pancitopenia. En: Acedo MS, Barrios A, Díaz R, Orche S, Sanz RM. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital 12 de Octubre. 4ª ed. Madrid: MSD. 1998. p. 695-706.
- ▲ Orientación de una trombopenia en urgencias. En: García Gil D., ed. Manual de urgencias. Hospital universitario Puerta del Mar. Cádiz: Daniel García Gil. 2000. p.555-560.
- ▲ Pancitopenia: aproximación en urgencias. En: García Gil D., ed. Manual de urgencias. Hospital universitario Puerta del Mar. Cádiz: Daniel García Gil. 2000. p. 561-563.