



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)[Índice del volumen](#)
[Volume index](#)[Comité Editorial](#)
[Editorial Board](#)[Comité Científico](#)
[Scientific Committee](#)[Normas para los autores](#)
[Instruction to Authors](#)[Derechos de autor](#)
[Copyright](#)[Contacto/Contact:](#)

Letters to the Editor / Cartas al Editor

TROMBOPENIA INDUCIDA POR GLIBENCLAMIDA DESCUBIERTA EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

M^a Victoria Cuevas Ruiz, Ignacio Martínez Sancho*,
Blanca de la Nogal Fernández**, Beatriz Cuevas Ruiz

Servicios de Hematología y Hemoterapia y ** Farmacia del Hospital General Yagüe.

*Centro de Salud Gamonal Antigua. Burgos. España.

mvcuevas@hgy.es

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2006;2:103-104.

Sr. Director:

La glibenclamida es un antidiabético oral del grupo de las sulfonilureas ampliamente utilizado en la práctica clínica en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulindendiente. Las alteraciones hematológicas descritas con su uso aparecen muy raramente (inferiores al 1%) e incluyen anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y aplasia medular¹. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló una trombocitopenia aguda tras la administración de glibenclamida con la particularidad de que fue diagnosticada en el postoperatorio inmediato de una intervención quirúrgica.

Paciente varón de 58 años diagnosticado de gonartrosis izquierda que ingresa para ser intervenido quirúrgicamente de prótesis total de rodilla. El estudio realizado en la consulta de preanestesia 66 días antes de la intervención resultó dentro de la normalidad en sus aspectos de historia clínica, exploración física y exámenes complementarios de electrocardiograma, radiografía de tórax, hemograma y estudio de coagulación; como antecedentes presentaba una diabetes mellitus por lo que había iniciado tratamiento con glibenclamida 10 días antes de acudir a esta consulta. En el intervalo de tiempo hasta la intervención había tomado de forma ocasional paracetamol, metamizol y ciclobenzapirina clorhidrato, fármacos consumidos habitualmente por el paciente.

En el estudio analítico preoperatorio presentaba el siguiente hemograma: leucocitos $6 \times 10^9/L$, hemoglobina 15 g/dl, plaquetas $137 \times 10^9/L$ y un estudio de coagulación con las siguientes cifras: tiempo de protrombina 100% y tiempo de tromboplastina parcial activado 23,6 segundos. Al ingreso el paciente recibió como profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, heparina de bajo peso molecular (bempiparina 3.500 UI) en inyección subcutánea, 12 horas antes de la intervención quirúrgica.

Se sometió al paciente a anestesia epidural a nivel de L4-L5 a través de aguja 18 G Tuohy en dirección cefálica de catéter epidural. A través de dicho catéter se administró una dosis de prueba de 3 ml de bupivacaína 0.5% C/E, seguido de 14 ml de mepivacaína 2% hasta alcanzar nivel anestésico en T10, así mismo recibió midazolam 2,5 mg vía endovenosa.

Previamente a la intervención quirúrgica no se realizó hemograma ni estudio de coagulación. En la misma se objetivó un sangrado excesivo, mayor de 2.000 ml de sangre en aspirador, e hipotensión (100/60 mm Hg) lográndose mantener las cifras de tensión arterial mediante la infusión intraoperatoria de 3.000 ml de cristaloides, 1.000 ml de polietilalmidón, y un concentrado de hematíes, así como con la administración de 2 bolos de 10 mg de efedrina. En el postoperatorio inmediato el hemograma efectuado reveló las siguientes cifras: leucocitos $6,15 \times 10^9/L$, hemoglobina 10,6 g/dl, plaquetas $4 \times 10^9/L$, con un estudio de coagulación en valores normales.

Se consultó con el Servicio de Hematología y ante la sospecha de trombopenia severa probablemente secundaria a glibenclamida se inició tratamiento de forma concomitante con gammaglobulinas endovenosas a altas dosis (1g/kg/día durante 2 días) y bolos endovenosos de hidrocortisona (500 mg/día durante 3 días), al mismo tiempo se procedió a transfundir concentrados de hematíes (precisó 10 a lo largo de su ingreso) y concentrados de plaquetas 2 veces al día, hasta conseguir una cifra hemostática suficiente para permitir la retirada del catéter epidural que tenía el paciente implantado desde la anestesia. El 5º día postintervención el recuento plaquetar fue de $59 \times 10^9/L$ y no existiendo en ningún momento sintomatología que hiciera sospechar la presencia de un hematoma epidural, se procedió a retirar el catéter epidural.

El estudio para la valoración de la trombopenia incluyó: bioquímica hepática, serología de virus B, C, VIH, CMV y Epstein-Barr, vitamina B₁₂, ácido fólico, anticuerpos anti-DNA, antinucleares, antiplaquetares, anticoagulante lúpico y anticardiolipina IgG e IgM, siendo el resultado negativo. Se solicitó un TAC toraco-abdominal, hallándose una discreta esplenomegalia y un aumento de la glándula suprarrenal izquierda en probable relación con un adenoma.

El aspirado de médula ósea efectuado a las 48 horas de la intervención reveló una médula ósea con signos morfológicos dishemopoyéticos con afectación de los precursores megacariocíticos. Se realizaron hemogramas diarios observándose un aumento progresivo de la cifra de plaquetas, con normalización de ésta a la semana de la intervención; en los controles posteriores realizados durante un año de seguimiento, la cifra de plaquetas se mantuvo en límites normales. El estudio endocrínológico reveló un adenoma suprarrenal izquierdo no funcionante.

La trombopenia inducida por fármacos (TIF) está producida por la destrucción periférica de las plaquetas debida a mecanismos inmunológicos, por el descenso de la producción de megacariocitos como consecuencia de la supresión de médula ósea o por mecanismo tóxico directo sobre las plaquetas. Así, se aceptan tres posibles mecanismos patogénicos: formación de inmunocomplejos, acción autoinmune y adsorción del

fármaco a la superficie plaquetar. Sin embargo, se postula que un mismo fármaco podría actuar a través de cualquiera de los tres mecanismos e, incluso, por los tres a la vez². En las sulfonilureas el mecanismo implicado en la trombopenia es la unión no covalente del fármaco a las glicoproteínas de la membrana plaquetaria. Esta unión puede llevar a la generación de epítopes capaces de unir anticuerpos o inducir cambios conformacionales en las glicoproteínas de membrana³.

Desde el punto de vista clínico, la manifestación característica de la TIF es la diátesis hemorrágica asociada a la trombocitopenia. Aunque en la mayoría de los pacientes se observa una relación evidente entre la administración del fármaco y la aparición de la trombocitopenia, el diagnóstico de una TIF es complejo y requiere tres criterios básicos: una historia clínica consistente, la exclusión de otras causas de trombocitopenia y la confirmación del agente causal⁴.

Es importante interrogar al enfermo en torno a los fármacos que recibe o ha estado recibiendo en el curso de los últimos meses, así como acerca de la frecuencia y dosis precisa de cada uno de ellos.

En nuestro caso el paciente refirió la toma de paracetamol, metamizol y ciclobenzapirina clorhidrato en los días previos a la intervención; estos fármacos ya habían sido ingeridos por el paciente en otras ocasiones por lo que consideramos que no están implicados en la producción de la trombopenia. Previamente a la intervención, el paciente recibió una dosis de heparina de bajo peso molecular (bemiparina 3.500 UI) como profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Prácticamente desde el descubrimiento de la heparina se conoce su capacidad para ocasionar trombocitopenia. Ésta puede ser de dos tipos: tipo I o moderada que suele presentarse en los primeros 4 días del tratamiento y está caracterizada por un descenso leve, transitorio y asintomático de la cifra de plaquetas (raramente inferior a $100 \times 10^9/L$) y la tipo II, que no suele ocurrir antes del 5º día del inicio del tratamiento con la heparina y cursa con un descenso significativo del número de plaquetas (más del 30%) pudiendo acompañarse de fenómenos trombo-hemorrágicos⁵. Dada la secuencia cronológica del tratamiento con heparina (12 horas antes de la intervención) consideramos que ésta no ha participado en la génesis de la trombocitopenia.

Deben descartarse todas las causas que puedan determinar una trombocitopenia, como las relacionadas con los procesos infecciosos, hipersplenismo, coagulopatías, neoplasias y trombocitopenias inmunes primarias o asociadas a enfermedades sistémicas; en el estudio no se evidenció ninguna de estas patologías. La confirmación del agente causal implicaría la reintroducción del fármaco sospechoso siendo, lógicamente inviable este procedimiento desde el punto de vista ético.

Cuando el paciente ya está sensibilizado al fármaco, el cuadro clínico aparece de forma inmediata (respuesta inmune secundaria) pero, si se trata del primer contacto, se requiere un periodo de 5 a 7 días (respuesta inmune primaria), para que se desarrollen las primeras manifestaciones clínicas. La aparición progresiva y la recuperación más lenta son indicativas de un mecanismo patogénico autoinmune. En nuestro caso, el paciente presentó una trombocitopenia moderada en el estudio preoperatorio (plaquetas $137 \times 10^9/L$) y llevaba 10 días de tratamiento con el antidiabético oral, cifra que nos hace sospechar ya la acción del fármaco sobre las plaquetas. La trombocitopenia se agravó posteriormente durante los días que transcurrieron hasta la intervención quirúrgica no siendo detectada ésta hasta la realización de un nuevo hemograma en el postoperatorio inmediato. Esta secuencia nos permite presumir la existencia de un mecanismo inmune por glibenclamida como responsable de la trombocitopenia aparecida en el paciente.

REFERENCIAS:

- 1.- Ficha técnica del fármaco. Disponible en <http://www.adu.org.uy/euglucon.htm>. Vista el 15/05/2006
- 2.- Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy* 2000;20:292-307.
- 3.- Rizvi MA, Shah SR, Raskob GE, George JN. Drug-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 1999;6:349-53.
- 4.- Muñiz-Díaz E. Trombocitopenias inmunes inducidas por fármacos. En.: Pujol-Moix N. Trombocitopenias. Ed. Harcourt. Barcelona. 2001;223-235.
- 5.- Aster RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: an overview of pathogenesis. *Semin Hematol* 1999; 36(1 suppl 1):2-6.

Recibido 4 de Mayo de 2006
Publicado, 20 de Mayo de 2006.