

Trombocitopenia mediada por sulfonilúreas Descripción de un caso probable

Thrombocytopenia mediated by sulphonylureas. Description of a probable case

ANDRÉS FELIPE CARDONA, EDGAR GUILLERMO OSPINA,
LUDOVIC REVEIZ HGRAULT BOGOTÁ, D. C.

Resumen

Múltiples medicamentos han sido implicados en el desarrollo de trombocitopenia autoinmune; para algunos de ellos se ha probado la relación causal con esta entidad. El diagnóstico de trombocitopenia inducida por medicamentos puede ser soportado por la mejoría del conteo plaquetario después de la suspensión del fármaco del cual se sospecha. Hasta el momento se han descrito en la literatura cuatro casos de púrpura trombocitopénica asociada a sulfonilúreas; a continuación se describe el caso de un paciente de 62 años con diabetes y diagnóstico probable de trombocitopenia relacionada con glibenclamida. (*Acta Med Colomb 2003; 28: 57-59*)

Palabras clave: trombocitopenia, enfermedad hematológica, desorden de la coagulación sanguínea, diabetes mellitus, glibenclamida, Bogotá, Colombia.

Abstract

Many drugs have been implicated in autoimmune thrombocytopenia; few of this have been rigorously proven to cause this entity. The diagnosis of drug induced thrombocytopenia can be supported only by the resolution of platelets count after discontinuation of therapy with the suspected drug. To our knowledge, thrombocytopenic purpura associated with glibenclamide and sulphonylureas has been reported only four times previously. It is described the case of a 62 year old male patient with diabetes and probable thrombocytopenia related to treatment with glibenclamide. (*Acta Med Colomb 2003; 28: 57-59*)

Key words: thrombocytopenia, hematologic diseases, blood coagulation disorders, diabetes mellitus, chemically induced, glibenclamide, Bogotá, Colombia.

Dr. Andrés Felipe Cardona Zorrilla: Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología Universidad del Rosario. Investigación Clínica, Residente Medicina Interna Instituto Nacional de Cancerología, Pontificia Universidad Javeriana; Dr. Edgar Guillermo Ospina: Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología Universidad del Rosario, Especialista en Administración Hospitalaria y Salud, Médico Consulta Externa Clínica Colsánitas Reina Sofía; Dr. Ludovic Reveiz Hérault: Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología Universidad del Rosario. Coordinador Medicina Familiar Clínica Colsánitas Reina Sofía. Bogotá, D.C.

Se trata de un paciente de 62 años de sexo masculino con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 que asiste irregularmente a una institución de atención primaria para control de tratamiento con hipoglicemiantes orales (glibenclamida 5 mg cada ocho horas desde hacía ocho meses) y medidas de soporte nutricional. Refiere durante la evaluación clínica poliuria, polidipsia, disnea y sensación vertiginosa subjetiva que se incrementa con el decúbito. Como antecedentes de importancia se encuentra en el registro de la historia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin tratamiento secundaria al consumo de tabaco (tres paquetes de cigarrillo al día por más de 20 años), dermatosis actínica, dispepsia funcional no ulcerosa y desempeño laboral como

agricultor hasta hace cuatro años. No toma otros medicamentos.

Como hallazgos positivos al practicar el examen físico se encuentran leves signos de dificultad respiratoria, afebril al tacto, hidratado, frecuencia cardíaca: 70 z min, frecuencia respiratoria: 23 z min, tensión arterial 135/80 mmHg, múltiples lesiones hiperqueratósicas eritematosas en región frontal derecha y malar bilateral, ingurgitación yugular grado I a 45°, ruidos cardíacos con S2 reforzado en focos de la base y murmullo vesicular disminuido de manera simétrica en campos pulmonares.

Debido a la ausencia de controles regulares de glicemia se decide continuar igual tratamiento y se solicitan

paraclínicos de control en los que se encuentra durante la siguiente visita, creatinina sérica 0,97 mg/dL, colesterol total 178 mg/dL, colesterol de alta densidad (HDL) 42 mg/dL, colesterol de baja densidad (LDL) 156 mg/dL, triglicéridos 319 mg/dL, parcial de orina dentro de límites normales y cuadro hemático con 4900 leucocitos, hemoglobina 16,3 g/dL, hematocrito 46,2%, plaquetas 42.000, volumen corpuscular medio (VCM) 85, hemoglobina corpuscular media (HCM) 29,3, linfocitos 50%, neutrófilos 48%, glicemia 216 mg/dL, hemoglobina glicosilada y microalbuminuria no realizadas.

El paciente no tiene signos de sangrado o antecedentes de enfermedad hematológica previa, por lo que se solicita frotis de sangre periférica en el que se encuentra normalidad morfológica de las diferentes líneas celulares, recuento manual de 41000 plaquetas, PT y PTT normales. Debido al inadecuado control de glicemia se inicia insulino terapia NPH/cristalina con recomendaciones generales y programa regulado de dieta y ejercicio. Se solicita valoración por hematología en centro de referencia de tercer nivel donde dos semanas después se realiza mielograma, el cual se reporta como normal, por lo que se hace diagnóstico presuntivo de trombocitopenia idiopática de posible etiología autoinmune. Después de la suspensión de la glibenclamida el paciente asiste a control con cuadro hemático en el que se reporta conteo de 65000 plaquetas, tres semanas más tarde esta cifra es de 92300 plaquetas, lo que hace suponer el diagnóstico de trombocitopenia autoinmune mediada por sulfonilúreas. El paciente continúa en controles periódicos con adecuado control de la enfermedad de base y sin evidencia de alteraciones hematológicas mayores adicionales.

Discusión

Se han publicado en la literatura un sinnúmero de reportes en los que se detalla la incidencia estimada de trombocitopenia inducida por medicamentos; sin embargo, estas

series poseen validez cuestionable debido a la gran variabilidad descrita y al pobre registro de información relevante asociado con esta entidad (1). La incidencia parece ser menor al 1% (18 casos por millón de habitantes) en la población general y del 5 a 40% asociada a medicamentos como heparina (2, 3).

Algunos de los factores que limitan el diagnóstico de la trombocitopenia mediada por medicamentos son la ingesta simultánea de otros agentes posiblemente relacionados con el evento, la suspensión temprana de éstos por parte del personal sanitario y la presencia de enfermedades comórbidas que crean confusión al momento del diagnóstico (4). Debido a estos motivos la determinación de trombocitopenia mediada por medicamentos es compleja y discutible en la actualidad. Los criterios considerados según la evidencia para la definición de la alteración se encuentran descritos en la Tabla 1 (4).

Usando estos criterios se publicó recientemente una revisión sistemática de 515 casos de trombocitopenia asociada a medicamentos diferentes de la heparina, en la que se encontró que el 9% (n=33) de los pacientes con niveles I o II de evidencia presentaron sangrado secundario y el 0,8% (n=2) murieron a causa de este evento (1). El nivel de evidencia para nuestro caso particular corresponde al III, debido a que por consideraciones éticas no se reintrodujo la glibenclamida al esquema terapéutico.

Se han reportado en la literatura cuatro casos de trombocitopenia mediada por sulfonilúreas, tres de ellos en pacientes judíos mayores de 45 años que presentaron sangrado y lesiones petequiales, tres meses después de haber iniciado el tratamiento con glibenclamida. Los autores de estos reportes recomiendan realizar recuentos plaquetarios periódicos durante el período inicial de tratamiento y de manera regular (cada tres meses) después de superado este lapso de tiempo (5).

Kaufman y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles para determinar la relación entre la trombocito-

Tabla 1. Criterios diagnósticos de trombocitopenia mediada por medicamentos.

Criterio		
1	Se ha realizado un análisis para definir si cada uno de los medicamentos recibidos por el paciente fueron iniciados antes de presentarse la trombocitopenia.	
2	El medicamento causal ha sido el único iniciado antes del desarrollo de la trombocitopenia. Si han sido introducidos múltiples medicamentos antes del evento, cada uno de ellos deberá ser probado después de la mejoría del conteo plaquetario.	
3	Se descartaron otras posibles causas de trombocitopenia.	
4	Al reintroducir el medicamento al régimen terapéutico se encuentra una disminución del conteo plaquetario.	
Definición del caso	Cumplimiento de criterios	Nivel de evidencia
Definitivo	Cumple los cuatro criterios	Nivel I de evidencia
Probable	Cumple los criterios 1, 2 y 3	Nivel II de evidencia
Probable	Cumple el criterio 1	Nivel III de evidencia
No relacionado	No cumple ni siquiera el criterio 1	Nivel IV de evidencia

penia aguda y el consumo de medicamentos, usando como parámetros principales para la definición de caso, la edad mayor de 16 años, la presencia de sangrado o petequias y el conteo plaquetario menor de 30.000. Los hallazgos más relevantes fueron una media de 49 años para la edad de ocurrencia del evento, preponderancia del sexo femenino (65%), relación principal con trimetoprim sulfa, quinidina y en cinco de los casos con la ingesta de sulfonilúreas (odds ratio de 4,8 IC 95% 1,5-16), lo que permitió estimar un exeso de riesgo para este medicamento en la población general de 1,2 casos por millón (6).

La destrucción plaquetaria mediada por complejos inmunes es la causa más común de trombocitopenia relacionada con medicamentos, la cual puede presentarse durante la primera exposición al fármaco o después de largos períodos de tratamiento. Se han descrito cinco mecanismos principales para la patogénesis de esta entidad, la formación de haptenos que estimulan la producción de anticuerpos específicos contra el complejo medicamento proteína (medicamentos derivados de la penicilina), producción de anticuerpos inducida directamente por el medicamento (anticuerpos específicos contra las glicoproteínas de membrana plaquetaria IIb/IIIa y Ib/IX relacionados principalmente a quinina y sulfas), inducción de autoanticuerpos (sales de oro, procainamida y quinina), trombocitopenia inducida por heparina tipo I o II y por último la destrucción plaquetaria

mediada por cambios estructurales a nivel del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa (4, 7, 8).

El manejo actual de la trombocitopenia inducida por medicamentos está basado en el análisis de los casos reportados en la literatura. La recomendación inicial es descontinuar los medicamentos sobre los que se tiene sospecha, si existe riesgo inminente de sangrado deben realizarse transfusiones a pesar de la considerable disminución en la vida media de las plaquetas trasfundidas; este procedimiento no debe realizarse en pacientes con diagnóstico de trombocitopenia mediada por heparina tipo II (2, 4, 6)

Otras opciones terapéuticas son los esteroides que no lograron demostrar eficacia en la revisión de 309 casos realizada por Pedersen-Bjergaard y la interleuquina-11 (oprelvekin) que acelera el proceso de producción plaquetaria estimulando la megacariopoyesis y trombopoyesis; algunos estudios clínicos han demostrado la utilidad de este agente en el manejo de pacientes que reciben quimioterapia (4).

Es importante mencionar que en este caso se realizaron todos los esfuerzos posibles para determinar la presencia de otras patologías relacionadas con trombocitopenia, sin que se pudiera lograr un diagnóstico diferente al consignado anteriormente, soportado principalmente en la mejoría del conteo plaquetario observada después de la supresión de la glibenclamida.

Referencias

1. George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, et al. Drug induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;**129**:886-890.
2. Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug specific characteristics of thrombocytopenia caused by noncytotoxic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;**54**:701-706.
3. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin induced thrombocytopenia: toward consensus. *Thromb Haemost* 1998;**79**:1-7.
4. ACPE program. Drug induced thrombocytopenia: US pharmacist continuing education, 2001. Available from; URL: <http://www.uspharmacist.com/NewLoolf/CE/default.htm>
5. Israeli A. Glibenclamide causing thrombocytopenia and bleeding tendency: case reports and review of the literature. *Klin Wochenschr* 1988;**66**:223-4.
6. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, Sandler A, Harmon D, Stalley PD, et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993;**82**:2714-2718.
7. Harrigan R, Nathan MS, Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity and treatment. *Ann Emerg Med* 2001;**38**:68-78.
8. DeLoughery T. Drug hypersensitivity. Drug induced immune hematologic disease. *Im Aller Clin N Am* 1998;**18**:830-841.