



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA

Coordinador:
Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Gerardo Heinze Martín
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Carlos Lavalle Montalvo
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Rodolfo Rodríguez Carranza
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sienna Monge
Manuel Sigfrido Rangel
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XXI, NÚMERO 6 NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2012

Contenido

Control farmacológico de la migraña. Parte I	1
Mediastinitis necrosante descendente	3
Alteraciones de la citometría hemática por medicamentos	5

Control farmacológico de la migraña. Parte I

La migraña es un padecimiento de origen neurovascular, incapacitante, que se caracteriza por ataques recurrentes de cefalea pulsátil, signos de disfunción autonómica y, en algunos pacientes, por aura que involucra alteraciones neurológicas. El síntoma cardinal de la migraña es el dolor de cabeza. Se trata de un problema de salud pública que afecta a millones de personas. Su prevalencia varía del 10 al 20% y es, aproximadamente, tres veces más frecuente en la mujer que en el varón. En la mayoría de los casos se inicia en la adolescencia y es más frecuente de los 30 a los 40 años. Por su alta prevalencia y su naturaleza incapacitante, la migraña es una de las causas más importantes de ausentismo en el trabajo; es, además, una de las primeras 10 causas principales de consulta en la medicina general.

Aun cuando clínicamente se presentan varios subtipos, en general se les clasifica en migrañas con aura o clásicas, y en migrañas sin aura o comunes (Cuadro I). En el progreso del cuadro clínico de la migraña (sin tratamiento) se distinguen cuatro fases: 1) prodrómica, que ocurre

horas a días antes de la cefalea y que consiste en cambios en el estado de ánimo, conducta, apetito, y cognitivos; 2) aura, que se presenta en un 35% de los pacientes y que se manifiesta por distorsiones visuales (luces intermitentes, escotomas) o sensoriales (parestias, adormecimiento-hormigueo de los labios, dedos), que ocurren un poco antes (1 hora) que la cefalea. Otras manifestaciones son náusea, antojo de alimentos, percepciones sensoriales aumentadas, alteraciones de la conducta y/o del talante; 3) cefalea, que suele ser unilateral (60% de los casos), se inicia como un dolor sordo que progresa y se transforma en dolor pulsátil, cuya intensidad puede ir de leve a severa.

También se presenta anorexia, náusea y, en casos graves, vómito, molestia ante la luz (fotofobia) y ruido (fonofobia); así como movimientos de cabeza y cursa con cambios en el estado de ánimo; y 4) posdrómica, está frecuentemente asociada a sueño y se presenta después de la cefalea. La frecuencia de los ataques de migraña es muy variable, en la mayoría de los pacientes pueden ocurrir una a dos veces

al mes; en otros son más esporádicos (tres a cuatro veces al año). El ataque puede durar 24 a 72 h cuando no hay tratamiento o éste es ineficaz.

Los factores desencadenantes más frecuentes son: estrés, fatiga, insomnio, menstruación, algunos alimentos (en

especial los que contienen glutamato, aspartato, tiramina, chocolate), alcohol, humo de tabaco, olores desagradables.

Los mecanismos involucrados en la patogénesis de la migraña no están bien establecidos. La evidencia experimental y clínica disponible sugieren que se trata

Cuadro I.

Criterios diagnósticos para los dos grandes tipos de migraña*

Migraña sin aura

- A. Al menos cinco ataques que cumplan los criterios B-D
- B. Cefalea que persiste 4-72 horas (sin tratamiento o con tratamiento fallido)
- C. Cefalea con al menos dos de las siguientes características:
 - 1. Unilateral, 2. Pulsátil, 3. Dolor de moderado a severo, 4. Agravamiento del dolor con la actividad física rutinaria
- D. Durante la cefalea, presencia de al menos uno de las siguientes manifestaciones:
 - 1. Náusea y/o vómito, 2. Fotofobia, fonofobia
- E. No atribuible a otro padecimiento

Migraña con aura

- A. Por lo menos dos ataques que cumplan el criterio B
- B. Presencia de aura consistiendo en al menos una de las siguientes manifestaciones, pero no debilidad motora:
 - 1. Alteraciones visuales reversibles, incluyendo características positivas (parpadeo, puntos, luces) y/o negativas (pérdida de la visión).
 - 2. Alteraciones sensoriales reversibles con características positivas (piquetes) y/o negativos (adormecimiento)
 - 3. Trastornos difásicos reversibles del habla
- C. Al menos dos de las siguientes manifestaciones
 - 1. Síntomas visuales homónimos y/o síntomas sensoriales unilaterales
 - 2. Al menos un aura y/o diferentes manifestaciones de aura que se desarrollan gradualmente en ≥ 5 min y/o manifestaciones de aura que ocurren en sucesión en ≥ 5 min.
 - 3. Cada manifestación persiste por ≥ 5 y ≤ 60 min.
- D. Cefalea que cumple los criterios B-D para la migraña sin aura, comienza durante el aura o sigue al aura en los primeros 60 min.
- E. No atribuible a otro padecimiento

*The International Headache Classification (International Headache Society)

primariamente de una alteración cerebral. En gran medida, es una cefalea neurovascular; es decir, una alteración en la que los eventos neuronales dan lugar a cambios en los vasos sanguíneos cerebrales, lo que a su vez produce dolor y mayor activación neuronal. Se postula que la migraña es consecuencia de una disfunción de las áreas del tallo cerebral involucradas en la modulación de fibras aferentes vasculares y se considera que su génesis involucra tres

eventos principales: 1) antes que ocurra la cefalea, se presenta activación neuronal regional seguida de inactivación que viaja a través de la corteza cerebral; se presume que este fenómeno, denominado “depresión cortical diseminada”, es el sustrato de la migraña. Este evento se correlaciona razonablemente con las alteraciones sensoriales de la migraña durante la fase de aura y está asociado con reducción del flujo sanguíneo cerebral; 2)

liberación de productos endógenos (generados por la activación cortical inicial) que actúan sobre los vasos sanguíneos cerebrales; 3) activación y sensibilización de las aferentes del trigémino en la vasculatura dural por la liberación local de neuropéptidos. Bajo esta hipótesis, los ataques de migraña representan la manifestación aguda de excitabilidad central y periférica aumentada; la alodinia (dolor provocado por estímulos inofensivos) que se presenta en la mayor parte de los pacientes (60%) es producto de ese estado de hiperexcitabilidad neuronal.

Por su relación con el manejo farmacológico de la migraña, cabe subrayar que en el proceso intervienen numerosas sustancias endógenas, entre ellas: 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). De ellos, la serotonina parece tener el papel más importante. Se conocen al menos siete familias de receptores serotoninérgicos y se han identificado gran número de subtipos. La alteración de la actividad serotoninérgica parece explicar muchas de las

manifestaciones clínicas que caracterizan a la migraña; por ejemplo, la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} produce náusea, manifestación que responde bien a la metoclopramida, fármaco que bloquea precisamente este receptor, mientras que la activación del receptor 5-HT_{1B} produce vasoconstricción. La migraña que se presenta durante la menstruación guarda estrecha relación con la acción de los estrógenos sobre los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂. Finalmente, la activación de los receptores 5-HT_{1D} reduce la liberación de serotonina, norepinefrina, sustancia P y otros péptidos neuroinflamatorios.

Para muchos autores la susceptibilidad a la migraña es en gran medida genética. De hecho, en algunos tipos de migraña, como la familiar hemipléjica, ya identificaron mutaciones en algunas de las subunidades que conforman canales de calcio dependientes de voltaje; una consecuencia de esta mutación es la liberación aumentada de glutamato, neurotransmisor excitatorio por excelencia, en el sistema nervioso central.

Mediastinitis necrosante descendente

Los médicos de primer contacto y algunos especialistas, como los odontólogos, los cirujanos de cabeza y cuello y los otorrinolaringólogos, tratan enfermos con focos sépticos en las encías, en los lechos de las piezas dentarias, en la faringe, las amígdalas o el piso de la cavidad bucal; afortunadamente, la inmensa mayoría se resuelve con el tratamiento, que incluye antibióticos prescritos de acuerdo a la flora de esos sitios, dosificados conforme al peso y por el tiempo adecuado; la flora habitualmente es mixta, mezcla de aerobios y anaerobios (*Streptococcus* o *Staphylococcus*). Otras causas menos frecuentes son: epiglotitis, parotiditis, sinusitis, iatrogenia, trauma cervical, osteomielitis de la articulación esternoclavicular, abscesos de las vértebras cervicales y varicela.

El problema puede progresar hasta producir inflamación e infección severa de los tejidos del cuello, formando abscesos que se deslizan hacia abajo por los diferentes espacios que comunican con el mediastino, hecho favorecido por el efecto de la gravedad y la presión intratorácica negativa, conformándose un cuadro florido en el que el enfermo presenta fiebre, malestar general, odinofagia, eritema, dolor severo y aumento del diámetro del cuello, seguido de exacerbación de manifestaciones de ataque al estado general por la presencia de flora habitualmente mixta, aerobia y anaerobia. En esta etapa el manejo ya debe ser firme, con antibióticos de amplio espectro y drenaje quirúrgico amplio, para prevenir males

mayores. Si no se sospecha la posibilidad de mediastinitis necrosante descendente, como complicación de la infección del cuello, el enfermo puede agravarse en pocas horas y presentar empiema pleural, frecuentemente bilateral, pericarditis purulenta, choque séptico y muerte, de tal manera que se impone tener un alto índice de sospecha en todos aquellos pacientes cuyo problema infeccioso alveolodentario, faríngeo, o del piso de la boca no se resuelve, sino que por el contrario progresa, como fue señalado. La destrucción de los tejidos del cuello y del mediastino puede considerarse similar a la que se presenta en otras condiciones que cursan con necrosis de tejidos blandos, como la fascitis o la pancreatitis necrosante.

La sospecha diagnóstica de mediastinitis se confirma por la presencia o exacerbación de leucocitosis y neutrofilia, y con estudios de imagen. Una radiografía de tórax de calidad óptima puede mostrar, según el momento de la evolución, desde un ligero ensanchamiento de la opacidad mediotorácica superior y borramiento del seno costodiafragmático derecho o ambos, hasta la presencia de aire en los tejidos mediastinales superiores y derrame pleural derecho o bilateral en cantidad variable; la parte inferior de la opacidad mediotorácica, que corresponde al corazón y el pericardio, habitualmente no muestra variación, a pesar de que haya pericarditis aguda como parte de la mediastinitis. La tomografía computarizada contrastada, un gran avance para el diagnóstico de la mediastinitis descendente, puede

mostrar aire en los tejidos blandos del mediastino superior, cuyo volumen es mayor al habitual porque están inflamados, con densidad heterogénea y colecciones líquidas, con o sin niveles hidroaéreos, así como celulitis y miositis; el mismo estudio confirma la presencia de derrame pleural y/o pericárdico; puede haber también focos neumónicos (Figs. 1,2).

Los tejidos del cuello, que es necesario incluir en el mismo estudio, muestran mayor densidad y tamaño, aire entre los tejidos, adenomegalia, trombosis de las venas yugulares y pueden observarse colecciones líquidas en los compartimientos afectados cuando no se operó o hay lóculos residuales.



Figura 1.
Radiografía posteroanterior de tórax con inspiración incompleta, mediastino superior ancho y borramiento de ambos senos costodiafrágicos por derrame pleural.



Figura 2.
Corte axial de tomografía computarizada que muestra gas mediastinal (flechas superiores) y derrame pleural bilateral (flechas inferiores)

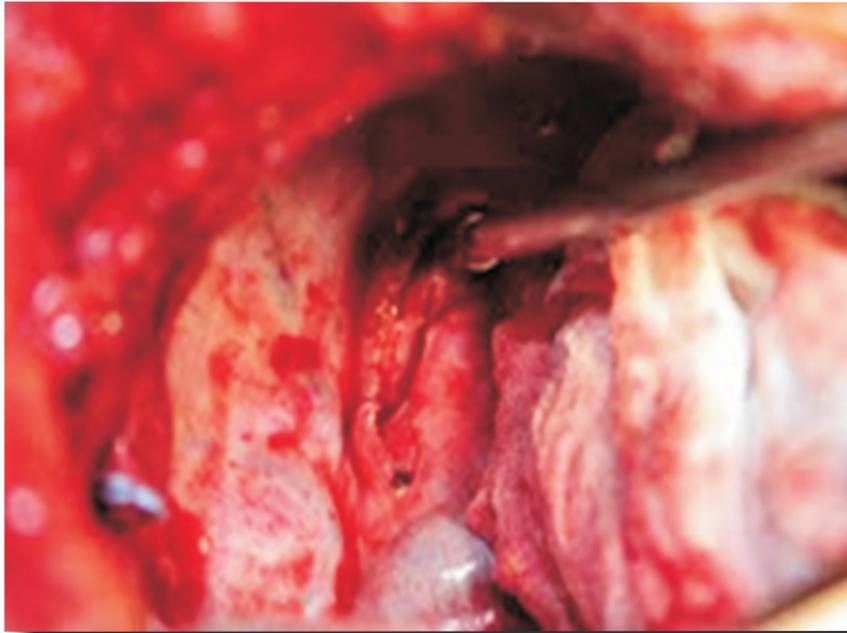


Figura 3.

Imagen transoperatoria en la que se observa corte de la pleura mediastinal posterior, que está inflamada e hipervascularizada, por delante de la columna vertebral y encima y atrás del esófago, después de aspirar el líquido purulento.

Imágenes proporcionadas por el Dr. Walid L. Dajer Fadel, R3 de Cirugía Cardiorácnica del Hospital General de México

Si lamentablemente el enfermo ya presenta mediastinitis necrosante descendente es tributario de tratamiento urgente multidisciplinario, con participación de cirugía de cabeza y cuello u otorrinolaringología y cirugía de tórax para drenar, debridar y lavar generosamente las cavidades y tejidos infectados y necrosados (Fig.3); frecuentemente también se debe realizar traqueotomía.

El enfermo debe ser tratado después en una unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica, antibióticos, nutrición parenteral, etc., a pesar de lo cual la mortalidad puede ser hasta del 40%, razón que justifica por si misma el correcto manejo de los problemas capaces de producir la mediastinitis descendente, y sospechar oportunamente su presencia antes de que ocurra esta catástrofe.

Alteraciones de la citometría hemática por medicamentos

Las alteraciones de la citometría hemática, comúnmente denominada biometría hemática o BH, obedecen a diversas causas y mecanismos, entre los cuales se encuentran los medicamentos o drogas (sustancia o preparado medicamentoso, según definición de la Real Academia Española de la Lengua). Los medicamentos pueden causar alteraciones similares a las generadas por casi cualquier enfermedad del tejido hematopoyético, tanto en los eritrocitos como en los leucocitos y las plaquetas, así como en los sistemas de la hemostasia y ocasionalmente en el linfocitario. En este trabajo, por limitaciones de espacio, se describen los trastornos o síndromes hematológicos más frecuentes o graves causados por medicamentos de empleo común.

DEFICIENCIA DE HIERRO.

Repetidamente, pacientes ancianos o con multimedicación prolongada (meses o años) por diferentes causas, tienen anemia de etiología no precisada y a pesar de tratamiento empírico con hierro, folatos y/o vitamina B12, no experimentan mejoría.

Con frecuencia se constata que tienen deficiencia de hierro, cuya causa puede ser nutricional (poca o nula ingesta de carne roja u otros alimentos con hierro y vegetales) pero también se puede deber a que reciben diversos medicamentos. Entre ellos están los antagonistas del receptor 2 de histamina (ranitidina, famotidina, cimetidina), inhibidores de la bomba de protones

(omeprazol y derivados) y antiulcerosos, como sucralfato, sales de aluminio con calcio y magnesio. Todos ellos inhiben la acidez gástrica y limitan, o interrumpen, la absorción del hierro de la dieta o suplementario. Algunos casos, además, son calificados como refractarios al tratamiento sustitutivo, y en ellos se encuentra que anemia y deficiencia de hierro se deben a que la pérdida normal de hierro por el tubo digestivo (0.2-0.5 mg de hierro/día) se intensifica levemente (sin síntomas y no visible en heces), por la ingesta crónica de aspirina o AINEs.

¿Cómo solucionar lo anterior?, comunicando al médico de cabecera del paciente la necesidad de interrumpir, de ser posible, alguno (s) de tales medicamentos. De no ser así, el suplemento de hierro se debe administrar en forma ideal (estómago vacío, hierro en escasa concentración -jarabe o solución-, en baja cantidad, antes de los alimentos, por seis meses o más). De preferencia, los medicamentos referidos se deberán tomar lo más lejos posible del hierro y la aspirina, en especial, se debe ingerir a media mañana con una buena cantidad de cualquier líquido para que flote y se deshaga en el estómago. De no mejorar con lo anterior, se puede optar por aplicar el hierro por vía intramuscular y, en último caso, por vía intravenosa, a dosis bajas y por personal experimentado.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA.

Caracterizada por macrocitosis, leucopenia con neutrófilos hipersegmentados y bandas, así como plaquetas gigantes, aisladas o en combinación, y médula ósea (MO) hipercelular con precursores hematopoyéticos de gran tamaño (megaloblastos); su causa más frecuente es la deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12 debida a ingestión o absorción inadecuada de uno u otra.

También puede ser causada por drogas que disminuyen la absorción de folatos (sulfasalazina, anticonvulsivantes [fenitoína] y anticonceptivos con estrógenos) o los que interfieren con su metabolismo (Trimetoprim a dosis altas por tiempo prolongado), así como por la ingesta crónica de alcohol (26 % son bebedores). Se sabe que los antagonistas del receptor-2 de histamina e inhibidores de la bomba de protones, luego de mucho tiempo de su empleo, dificultan la absorción de vitamina B12 y disminuyen sus niveles séricos, causando anemia megaloblástica. También se puede hallar macrocitosis sin megaloblastos por emplear drogas que interfieren con la formación del DNA, lo que ocurre hasta en 37% de los sujetos con macrocitosis; lo anterior sucede con los antimetabolitos [metotrexate], alquilantes [mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, melfalán], nitrosoureas [carmustina], alquil sulfonatos [busulfán], derivados de urea [hidroxiurea], utilizada para el control de síndromes mieloproliferativos, así como con los antinucleótidos

empleados para tratar infecciones virales [VIH] (13% de los individuos que emplean zidovudina).

ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNOLÓGICA (AHI). Obedece a destrucción prematura de eritrocitos (GR) por anticuerpos en contra de los antígenos de su membrana. Los pacientes afectados tienen anemia e ictericia, a veces esplenomegalia y en sus exámenes se aprecia disminución de la hemoglobina (Hb), aumento de reticulocitos, de bilirrubina indirecta y deshidrogenasa láctica, así como prueba de Coombs directa (CD) positiva con anticuerpos IgG o IgM. Cuando no se identifica su etiología la AHI se denomina idiopática y se considera secundaria cuando aparece durante infecciones, enfermedades autoinmunes, linfoproliferativas, o bien por empleo de medicamentos. La AHI causada por drogas puede aparecer por la formación de anticuerpos dependientes o independientes de estas; algunas de ellas sólo causan aglutinación de proteínas no inmunes sobre la membrana de los GR y, entonces, la prueba de CD es positiva pero sin hemólisis, como sucede al utilizar macrodantina.

Cuando los autoanticuerpos dependen de un medicamento, la AHI puede persistir a pesar de suspenderlo. Lo anterior se ha observado con α metil dopa, cefalosporinas, AINEs, levaquina, oxaloplatino y teicoplanina, entre otros. La globulina inmune Rh(D), utilizada para impedir la sensibilización anti Rh en mujeres primigestas Rh negativas, o bien para tratar la Trombocitopenia Inmune Primaria (TIP) produce hemólisis leve, pero en ocasiones es intensa y se complica con coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal aguda. La fludarabina, útil en el tratamiento de linfomas B y leucemia linfoide crónica, puede iniciar o exacerbar la AHI asociada con tales enfermedades.

ANEMIA HEMOLÍTICA NO INMUNOLÓGICA (AH). La causa más común de AH no inmune es la deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6FD) en los GR. Como está ligada al cromosoma X, es más común y de mayor gravedad en varones. En individuos con deficiencia de la enzima, la hemólisis puede ser precipitada por infecciones, ingestión de habas, lentejas o diversos medicamentos. La sensibilidad depende de la intensidad del déficit y del tipo de mutación que la genera; así, la hemólisis puede ocurrir con fenazopiridina, nitrofurantoína, sulfas y primaquina, entre otros muchos medicamentos. Una vez que se suspende el medicamento responsable, se autolimita, pero tal producto no debe volver a utilizarse.

Algunas otras drogas producen AH no inmunológica porque al concentrarse en el interior de los GR depletan su ATP, oxidan la membrana y causan hemólisis, como la

ribavirina, empleada en el tratamiento de la hepatitis C.

METAHEMOGLOBINEMIA.

Aproximadamente en el 3 % de la Hb corporal, el hierro ferroso del fragmento Hemo se oxida y forma pequeñas cantidades de metahemoglobina (MTHb). Esta normalmente es reducida a Hb por la enzima MTHb-reductasa. Si se forman cantidades mayores de MTHb, disminuye el transporte de O₂ y los pacientes sufren hipoxia o anoxia sin anemia, con disnea, cianosis, saturación de O₂ disminuída y la sangre arterial adquiere un aspecto café oscuro. El diagnóstico se confirma cuantificando la MTHb en la sangre arterial.

La metahemoglobinemia puede ser congénita o adquirida; esta última puede manifestarse cuando el paciente recibe fenazopiridina, dapsona, usada para tratar la lepra, la trombopenia inmune primaria y realizar la profilaxia de infecciones por *Pneumocystis carinii*), antipalúdicos como primaquina y también con benzocaína, empleada localmente para efectuar estudios endoscópicos y procedimientos de cirugía menor. Para el tratamiento de la MTHb es importante interrumpir el medicamento causante, administrar O₂ y aplicar cuidadosamente azul de metileno, cuya sobredosificación puede agravar la MTHb.

ANEMIA APLÁSICA (AA).

Esta se define por pancitopenia en la sangre periférica y médula ósea hipocelular o acelular. En adultos por lo general es adquirida e idiopática, pero se puede deber a radiaciones, infecciones, en especial virus de la hepatitis C, tóxicos en el ambiente laboral y medicamentos o drogas. La AA puede aparecer luego de la exposición directa al agente causal, pero también de manera indirecta y entonces es posible atribuir su instalación a un mecanismo inmune. Cuando se relaciona con drogas, la imposibilidad de demostrar los anticuerpos responsables sugiere que tales sustancias no actúan como haptenos simples y por ello se considera que la AA es un trastorno en cuya aparición participan linfocitos T sensibilizados por el medicamento, toxina o germen, involucrado en su instalación.

Entre los medicamentos con una correlación significativa entre su empleo y la aparición de AA se hallan: antirreumáticos, antitiroideos, antifímicos, AINEs y anticonvulsivantes y, ocasionalmente, se ha descrito su instalación luego del empleo de aspirina, clindamicina y un sinnúmero de medicamentos más. El éxito del tratamiento de la AA depende del reconocimiento oportuno de su relación con determinada droga y la interrupción inmediata de esta; de otra manera el daño inicial, por lo común leve, se acentúa y tiene los mismos

riesgos y tratamiento que las formas idiopáticas graves.

APLASIA PURA DE LA SERIE ROJA (APSR).

Sólo es evidente por la existencia de anemia arregenerativa (reducción o ausencia de reticulocitos), sin cambios en las series blanca y plaquetaria y ausencia, o casi, de precursores eritroides en la MO. Al igual que la AA, la APSR puede ser idiopática, pero también se relaciona con timomas, neoplasias linfóideas, artritis reumatoide, infecciones por parvovirus, embarazo y medicamentos; entre estos últimos se hallan inmunosupresores (azatioprina, tacrolimus, globulina anti-linfocitos humanos), antibióticos (isoniazida, linezolida, rifampicina, cloranfenicol), antivirales (interferón α , lamivudina, zidovudina), antiepilépticos (fenilhidantoína, carbamazepina, ácido valproico) y productos tales como fludarabina, cloroquina, alopurinol y sales de oro, entre otros.

Paradójicamente, la eritropoyetina α , utilizada para mejorar la calidad de vida de pacientes con anemia arregenerativa, por nefropatías, tumores, post quimioterapia u otras condiciones, puede provocar APSR luego de su empleo continuo y prolongado. El cese de su empleo y la aplicación de inmunosupresores puede revertir el mecanismo inmune responsable de su aparición.

TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA (TIP).

Obedece a sensibilización de las plaquetas por anticuerpos que se fijan a su superficie facilitando su secuestro y destrucción por el sistema de monocitos-macrófagos. La TIP puede ser idiopática, pero también ser secundaria a enfermedades autoinmunes y linfoproliferativas, exposición a bacterias o virus y medicamentos tales como quinina y similares, antibióticos (vancomicina, rifampicina, linezolida), AINEs, antidepresivos, benzodiacepinas, anticonvulsivantes y antihipertensivos. La trombocitopenia que provocan, por lo general es súbita, intensa y se acompaña de púrpura mucocutánea. Los anticuerpos responsables sólo reaccionan en presencia del medicamento sensibilizante, uniéndose a las glucoproteínas de la membrana plaquetaria (IIb/IIIa ó Ib/IX). Aunque la TIP se presenta generalmente en forma rápida, también se resuelve de inmediato, cuando cesa el empleo del medicamento que le dio origen.

Una forma de trombocitopenia particularmente grave es la provocada por cualquier variedad de heparina, independientemente de su vía de administración y dosis. Su instalación, que ocurre entre el 3 y el 6 % de todos los sujetos que reciben heparina y entre 3 y 7 días de su inicio, precede a la formación de trombos arteriales o venosos, cuya repercusión es más grave que la púrpura o el sangrado. La trombocitopenia que provocan las heparinas

obedece a la unión de la heparina con el factor-4-plaquetario, ubicado en los gránulos de las plaquetas, activándolos e iniciando las trombosis. En ocasiones la reexposición al medicamento provoca una respuesta inmune inmediata y la instalación rápida de trombosis a consecuencia de una reacción anamnésica. Por lo mencionado el diagnóstico debe ser inmediato, basado en datos clínicos, pues la demostración de los anticuerpos responsables, denominados anti HIT (Heparin Induced Thrombocytopenia) requiere varios días y el tratamiento, para ser exitoso, debe ser inmediato; éste consta en primer término, de la interrupción rápida de su aplicación en cualquiera de sus formas, vías y dosis. En su lugar se pueden emplear fondaparinux, argatrobán o bien inhibidores del factor Xa de la trombina (rivaroxaban o dabigatrán), de reciente disponibilidad en el arsenal médico. Otro medicamento que también se ha relacionado con la aparición de trombocitopenia es el Abciximab, anticuerpo monoclonal antiplaquetario, empleado en el tratamiento de síndromes coronarios.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS (MAT).

Caracterizadas por la coincidencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y manifestaciones resultantes de oclusión de la microvasculatura en diferentes órganos y tejidos, obedecen a un aumento de la agregación plaquetaria, lo que con frecuencia se relaciona con disminución de los niveles de una metaloproteasa denominada ADAMTS13, cuyo papel es dividir al factor de von Willebrand y así, facilitar la acumulación de plaquetas. Las dos condiciones mejor conocidas son el denominado Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) y la Púrpura Trombocitopénica Trombótica o PTT. Ambos trastornos pueden ser de origen genético o familiar, idiopáticos o secundarios a toxinas, embarazo, infecciones por VIH, o bien por algunas cepas de *Shigella* y *Escherichia coli*, así como por medicamentos.

Aunque la MAT relacionada con drogas está bien documentada, su mecanismo de aparición no se conoce con certeza. Se aducen factores inmunes (formación de

autoanticuerpos anti ADAMTS13) o toxicidad directa, la que se relaciona con la dosis del medicamento al que se atribuye su aparición; en numerosas ocasiones se desconoce totalmente el mecanismo causal.

Entre las drogas capaces de causar MAT se encuentran la ciclosporina A y el tacrolimus, utilizados como inmunosupresores luego del trasplante de órganos o tejidos y quizá su aparición obedece a la dosis utilizada. También se relacionan con el empleo de quimioterápicos (mitomicina C, gemcitabina, cisplatino e interferón). Las tienopiridinas, antiagregantes plaquetarios de uso muy común, como la ticlopidina y el clopidogrel, también se ha informado que pueden causar MAT. Con la ticlopidina, la microangiopatía aparece al menos transcurridas dos semanas de su empleo; se relaciona con niveles bajos de ADAMTS13, debido a la formación de autoanticuerpos en contra de este. Con el clopidogrel tienden a ocurrir también transcurridas dos semanas de su empleo; no se la relaciona con niveles bajos de ADAMTS13 ni con autoanticuerpos dirigidos en contra de este; por ello, el tratamiento con plasmaféresis o intercambio plasmático es mejor que con la ticlopidina, que precisamente por esta complicación prácticamente ha caído en desuso.

Otro producto capaz de provocar MAT es la quinina, en cuyo caso se han encontrado anticuerpos en contra de células endoteliales, linfocitos y granulocitos, así como anticuerpos dependientes de la quinina IgG o IgM, que reaccionan con las glucoproteínas plaquetarias.

En la mayoría de los casos con MAT dependientes de medicamentos, su interrupción, puede ser suficiente para que ceda el problema.

En ocasión posterior intentaremos completar el panorama de las alteraciones hematológicas atribuibles a medicamentos o drogas, cuya incidencia se desconoce, pero que cuando aparecen, pueden revestir gran intensidad y dar lugar a complicaciones que agravan la morbimortalidad relacionada con medicamentos.



Mesa Directiva 2011 - 2012

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz <i>Presidente</i>	Dr. Enrique Ruelas Barajas <i>Vicepresidente</i>
Dr. Enrique Graue Wiechers <i>Secretario General</i>	Dr. Javier Mancilla Ramírez <i>Tesorero</i>
Dr. Francisco P. Navarro Reynoso <i>Secretario Adjunto</i>	

Editor

Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y Formación

Luis Roberto Vidal Gómez

Impresión y Difusión

Germán Herrera Plata

Asistente Editorial

Enedina Cruz Jaimes

R.04-2007-062510263000-106

Boletín
I.C.T.
2012
Vol. XXI
No. 6