

Trombocitopenia causada por la ingestión de ácido valproico. Problema para la atención estomatológica. Informe de un caso

Dra. Aracely Treviño-Carmona,** Dr. Eduardo de la Teja-Ángeles,* Dr. Américo Durán-Gutiérrez,***
Dr. Roberto Mar-Aldana****

RESUMEN

El tratamiento médico de los niños sistémicamente comprometidos obliga al estomatólogo pediatra a identificar cualquier factor que impida o modifique los procedimientos estomatológicos. Se presenta el caso de un niño de nueve años de edad tratado con ácido valproico (AVP), que tuvo alteraciones cuantitativas y cualitativas plaquetarias. Requería terapia de reemplazo para extracción de órganos dentarios. Los pacientes bajo tratamiento con anticonvulsivos deben ser perfectamente valorados antes de realizar una intervención estomatológica con el fin de tomar las medidas preventivas necesarias. Después de realizar el tratamiento de reemplazo, se realizó el tratamiento estomatológico en el quirófano y su evolución fue satisfactoria; actualmente se encuentra bien.

Palabras clave: Ácido valproico (AVP), trombocitopenia, hemorragia, extracciones, transfusión, tratamiento estomatológico.

ABSTRACT

Any comprehensive medical treatment of systemically compromised children requires that the pediatric stomatologist identifies any factor that might hinder or modify stomatologic procedures. We report the case of a 9-year old child who was being medicated with valproic acid (VPA). The patient suffered of quantitative and qualitative platelet alterations, and therefore had to receive replacement therapy prior to extraction of dental pieces. Any patient under anticonvulsant treatment must be thoroughly studied before any stomatologic procedure, in order to take necessary preventive actions.

Key words: Valproic acid (AVP), thrombocytopeny, hemorrhage, extraction, transfusion, stomatologic treatment.

Reconocer los trastornos plaquetarios es un aspecto de vital importancia en la práctica clínica, debido a que una hemorragia debida a dicho trastorno es verdadera urgencia médica en el paciente bajo tratamiento estomatológico que re-

quiere procedimiento invasivo, ya que presenta riesgo de hemorragia debido a la gran vascularización y actividad fibrinolítica de la zona maxilofacial.

La función primordial de las plaquetas en la hemostasia es formar un tapón hemostático como respuesta a la lesión de los vasos sanguíneos para reducir la pérdida de sangre. La trombocitopenia es la causa más frecuente de hemorragia.^{1-3,6,9}

Los trastornos plaquetarios pueden ser cuantitativos o cualitativos. La manifestación clínica más característica de los pacientes con trombocitopenia es la presencia de petequias y púrpura cutánea, especialmente frecuentes en miembros inferiores y en regiones sometidas a mayor presión por prendas de vestir o pequeños traumatismos. En la mucosa oral es frecuente la gingivorragia y la hemorragia excesiva por extracción dental (Cuadros 1, 2).^{2,3,5,7-9}

Diagnóstico precoz

El estomatólogo está obligado a realizar una detallada historia clínica antes de cualquier procedimiento invasivo; para descartar o identificar un trastorno hematológico,

* Jefe y profesor titular de la especialidad Estomatología Pediátrica
** Residente 2do año Estomatología
*** Médico adscrito al Servicio de Estomatología
**** Médico adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica Centro Médico Naval.
Exresidente de Hematología Pediátrica
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Eduardo de la Teja-Ángeles. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 10 84 09 00
Recibido: agosto, 2008. Aceptado: enero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Treviño CA, de la Teja AE, Durán GA, Mar AR. Trombocitopenia causada por la ingestión de ácido valproico. Problema para la atención estomatológica. informe de un caso. Acta Pediatr Mex 2009;30(2):109-13.

Cuadro 1. Relación entre recuento plaquetario y hemorragia⁸

Recuento plaquetas ($\times 10^9/\text{mL}$ [$\times 10^9/\text{L}$])	Signos y síntomas
> 100	Ninguno
50 - 100	Mínimo (luego de traumatismo mayor y cirugías por pb hemorragia)
20 - 50	Pb. hemorragia leve (cutáneo)
5 - 20	Moderado (cutáneo y de mucosas como la púrpura húmeda)
< 5	Severo (de mucosas y del SNC)

Otras variables incluyen la función plaquetaria, defectos anatómicos y coagulopatías asociadas

como la trombocitopenia. El interrogatorio debe hacer hincapié en los siguientes aspectos: *a*) historia familiar y edad de comienzo de los síntomas, que orientarán hacia la presencia de formas infrecuentes de trombocitopenia hereditaria; *b*) localización y gravedad de las manifestaciones hemorrágicas, incluyendo el comportamiento en ocasión de extracciones dentales, de cirugía estomatológica previa, o de traumatismos dentales; *c*) perfil temporal de los síntomas (agudo, crónico, recurrente); *d*) signos o síntomas de una enfermedad asociada: neoplasias, infecciones o colagenopatías; *e*) exposición previa a fármacos y *f*) transfusiones recientes.

Trombocitopenia debida a fármacos

Cuando un paciente tiene un cuadro sugestivo de trombocitopenia, cualquier fármaco que esté tomando debe considerarse como posible responsable. Si es posible, la administración de dicho fármaco debe ser suspendida, o bien sustituido por un tratamiento alterno. Si el fármaco es el responsable, la trombocitopenia debe mejorar en un plazo acorde con el metabolismo del fármaco. Los fármacos más frecuentemente implicados son el ácido valproico, la quinidina/quinina, sulfamidas, clorotiazida, rifampicina, vancomicina, heparina y las sales de oro.^{2-4,10} (Cuadro 3)

Trombocitopenia debida a ácido valproico

El ácido valproico se presenta bajo diversas sales y derivados: sódica, magnésica, piroxil, divalproato que se emplean indistintamente en la práctica. La sal magnésica (valproato de magnesio) es la más eficaz y mejor tolerada con un menor índice de efectos secundarios en el tratamiento de la epilepsia mioclónica.¹¹

Cuadro 2. Clasificación de trombocitopenia según su etiología⁹

Aumento en la distribución o utilización

Inmunitaria

Púrpura trombocitopénica idiopática
trombocitopenia transplacentaria
Aloanticuerpos (Transfusión o embarazo)
Fármacos (ácido valproico, heparina)

No inmunitaria

Coagulación intravascular diseminada
Púrpura trombocitopénica trombótica
Síndrome urémico hemolítico

Disminución o producción ineficaz

Hipoplasia del megacariocito

Proliferación disminuída de megacariocitos
Quimioterapia y radioterapia para enfermedades malignas
Anemias aplásicas
Adquirida
Síndrome de Fanconi
Trombocitopenia con ausencia de radio
Reemplazo de médula ósea
Leucemias, preleucemias
Otras enfermedades neoplásicas
tejido fibroso o granulomatoso

Trombopoyesis ineficaz

Anemia megaloblástica

Trombocitopenia hereditaria

Síndrome de Wiscott-Aldrich
Enfermedad de Bernard-Soulier
Anomalía de May-Heggins

Aumento del secuestro esplénico

Cirrosis hepática
Linfomas
Hiperesplenismo

Dilución

Hemorragia masiva

Causas multifactoriales

Alcoholismo

Supresión de la producción de las plaquetas
Producción ineficaz de las plaquetas
Aumento de la destrucción
Esplenomegalia

Enfermedades linfoproliferativas

Deterioro de la producción
Destrucción inmunitaria
Esplenomegalia

Cirugía de derivación cardiopulmonar

Destrucción mecánica
Aumento en la utilización

La hipoprotrombinemia inducida por el ácido valproico puede aumentar la actividad de los derivados de la cumarina e indandiona, y aumentar el riesgo de hemorragias en pacientes que reciben heparina o trombolíticos y puede

Cuadro 3. Fármacos que condicionan alteraciones plaquetarias^{2,3,10}

<i>Fármaco</i>	<i>Tipo de alteración</i>	<i>Mecanismo productor de trombopenia</i>
Quidina	Cuantitativa	Adquiere capacidad antigénica al unirse con a una proteína.
Sales de oro	Cuantitativa	El fármaco actúa como hapteno, fija el complemento y provoca lisis intravascular.
Difenilhidantoina	Cuantitativa	Adquiere capacidad antigénica al unirse con a una proteína.
Ácido valproico	Cualitativa	Se forma un complejo antígeno-anticuerpo y se une a la plaqueta.
	Cuantitativa	
Heparina	Cuantitativa	Tipo 1: acción directa de la heparina (aparece en los primeros días; las plaquetas son > a $100 \times 10^9/L$).
	Cualitativa	Tipo 2: La trombopenia en inmune; aparece tras 1 o 2 días de tratamiento, puede llegar a ser un cuadro grave.
		Los anticuerpos se fijan sobre las plaquetas y en presencia de heparina se induce una agregación irreversible.
Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos	Cualitativa	Bloqueo irreversible de la ciclooxigenasa, lo que conduce a una disminución en la síntesis de TXA_2 responsable de su acción antiagregante.
Dipiridamol	Cualitativa	Inhibidor de la fosfodiesterasa que degrada el AMP_c con efecto contrario al del TXA_2
Tienopirimidias	Cualitativa	Inhibición del ADP
Abciximab	Cualitativa	Bloqueo de la $GPII_b/III_a$

aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. La administración con inhibidores de la agregación plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragias. Está demostrado que el ácido valproico causa trombocitopenia en grados variables y disminuye o altera la agregación plaquetaria.¹²

Manejo de trombocitopenia secundaria a la administración de ácido valproico

El primer paso es suspender el medicamento anticonvulsivo y sugerir un sustituto de ser posible. En caso de hemorragia activa se indica transfusión de concentrado plaquetario a la dosis de 10 a 15 mL/kg.¹³

Los niños que requieren tratamiento estomatológico y que sufren trombocitopenia causada por el ácido valproico, igual que en todo paciente sometido a procedimientos invasivos o cirugía, se debe asegurar una cuenta plaquetaria mayor a $50 \times 100,000$.¹⁴ Asimismo, si hay hemorragia debe valorarse la transfusión de plaquetas a la dosis de 1 U de concentrado plaquetario por cada 10 Kg de peso.^{15,16} tomando en cuenta que el ácido valproico altera la calidad y cantidad plaquetaria.

CASO CLÍNICO

Niño de nueve años de edad. Desde los cinco años tenía mioclonías durante el sueño y en ocasiones durante el

día. Por este problema se le administró AVP 30 mg/kg/día. Además tenía síndrome dismorfológico, hipotonía, epilepsia mioclónica, retraso mental, hipoacusia. Se ajustó la dosis de AVP a 80 mg c/8h porque tenía baja cuenta plaquetaria (88,000). Se envió al Servicio de Estomatología por presentar gran destrucción de los órganos dentarios y procesos infecciosos múltiples en la cavidad oral que le imposibilitaba una correcta alimentación.

Valoración por estomatología

Paciente no cooperador por su retraso psicomotor. Tenía hipotonía de la musculatura facial, respiración oral, sialorrea, dentición temporal completa con caries de esmalte, dentina y pulpa en 12 órganos dentarios. Se decidió realizar rehabilitación bucal bajo anestesia general. El examen de laboratorio mostró una cuenta plaquetaria bajo de 79,000. La interconsulta con el Servicio de Hematología indicó una transfusión plaquetaria antes de la rehabilitación debido a que al momento de la valoración tenía un tiempo de sangrado de 18 minutos. El Servicio de Neurología recomendó cambiar el AVP por clonacepam.

Procedimiento en quirófano

Prevía transfusión plaquetaria de 50 mL, se realizó rehabilitación bucal bajo anestesia general con impregnación de antibiótico debido a las infecciones presentes y para evitar

infección posterior de los lechos quirúrgicos. Se puso una corona de acero cromo en un canino de la dentición primaria y se hicieron 12 extracciones dentales; se colocaron puntos de sutura de Vycril 3-0 y constató la hemostasia en dichas zonas. Hubo sangrado en capa de las heridas intraorales, difíciles de cohibir durante 12 horas después de la cirugía. No fue necesaria la transfusión plaquetaria postquirúrgica debido a que el sangrado fue mínimo. El paciente egresó a las 24 horas por mejoría.

DISCUSIÓN

En la revisión de la literatura encontramos que se recomienda que para el tratamiento estomatológico quirúrgico, igual que cualquier otro procedimiento de cirugía (excepto para el que involucre sistema nervioso central y retina) una cuenta plaquetaria por encima de 50,000/L¹⁷⁻¹⁹. Se debe tomar en cuenta que el anticonvulsivo ocasiona alteración cualitativa plaquetaria, por lo que no sólo se toma en consideración la cuenta plaquetaria para indicar la transfusión.

Para otros procedimientos estomatológicos, de acuerdo a las guías para la transfusión de plaquetas, basta con una cuenta plaquetaria por encima de 50,000/L y no es necesario transfundir a los pacientes, lo que disminuye los riesgos de la transfusión.^{20,21} Wong y Murriay demostraron que incluso en neonatos prematuros no hay diferencia en riesgo de hemorragia cuando la trombocitopenia es leve: 50 a 150,000/L. Por lo anterior, algunos autores recomiendan la transfusión en cualquier procedimiento cuando la cifra de plaquetas es menor de 50,000/L y la transfusión de plaquetas entre 50 y 100,000/L se reserva para pacientes con hemorragia activa ya que no hay evidencia que sea benéfica la transfusión de plaquetas en niños sin sangrado.^{24,25}

CONCLUSIONES

En la actualidad, sospechar trombocitopenia debida a la ingestión de medicamentos es trascendental, se corrobora con una biometría hemática y el antecedente de la ingestión del anticonvulsivo. Este hecho es muy importante ya que la hemorragia es una urgencia médica para la cual hay que estar preparado.

Agradecemos el valioso apoyo de los Servicios de Hematología y Neurología del Instituto Nacional de Pediatría

REFERENCIAS

1. Schwartz KA Immune disorders of platelets. En: Gross S, Roath S, eds. Hematology, a problem-oriented approach. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 533-51.
2. Bah M S, Actuación ante las anomalías cuantitativas y cualitativas de las plaquetas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005;39(3):347-53.
3. Benito M. Manejo odontológico de pacientes con enfermedades hemorrágicas y terapia anticoagulante: Revisión bibliográfica. *Acta Odontol Venez* 2004;42(2):138-45.
4. Bernardoni C. Manejo odontológico del paciente con trastornos hemorrágicos. Una revisión. *Ciencia Odontol* 2004;1(1): 60-70.
5. Castillo R, Casals FJ Púrpuras trombopénicas y trombopáticas. En: Sans-Sabrafen J eds. Hematología clínica. 2ª ed. Barcelona: Doyma; 1988. p. 581-97.
6. Bithell TC. Qualitative disorders of platelet function. In: G.R. Lee TC, Bithell J, Foerster JW, Athens JN. Eds. Wintrobe's Clinical Hematology, 9th Ed. Lukens, Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 1390-6.
7. Warkentin TE, Trimble MS, Kelton JG. Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism. En: Hoffman R, Benz EJ, Shatill SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, eds. Hematology. Basic principles and practice. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1995. p. 1849-70.
8. Buchanan GR. Bleeding signs in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:42-6.
9. McKenzie S. Trastornos de la hemostasia primaria. Hematología Clínica. 2da Edición México: Manual Moderno; 2001. p. 643-72.
10. Murphy S. Trastornos plaquetarios: hereditarios y adquiridos. En: Mazza JJ. ed. Manual de hematología clínica. Barcelona: Salvat; 1990. p. 177-92.
11. Burns MJ, Palmer BF. Management of valproic acid intoxication. Version 13.2. UpToDate Inc. USA: Wellesley; 2005. p. 450-65.
12. Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:367-89.
13. Fernández MC, Walter FG, Kloster JC. Hemodialysis and hemoperfusion for treatment of valproic acid and gabapentin poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 1996;38(6):438-43.
14. British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122:10-23.
15. Radillo GA. Transfusión de plaquetas. Medicina Transfusional 2da. Edición. México: Ed. Prado; 2006. p. 495-509.
16. Simpson J, Kinsey S. Paediatric transfusión. *Vox Sanguinis* 2001;81:1-5.
17. Romero LD, Acosta BM, Bravo LA, et al. Transfusión en pediatría. *Bol Med Hosp Inf Mex* 2002;59:723-38.
18. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS, et al. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion*. 2002;42:1398-413.
19. Brecher ME Neonatal and pediatric transfusion practice. En: Technical manual 15a. Edition. Bethesda MD: AABB Press; 2005. p. 557-80.
20. Miyashiro AM, Dos Santos N, Guinsburg R, et al. Strict red blood guideline reduces the need for transfusions in very-low birthweight in the first 4 weeks of life: a multicenter trial. *Vox*

- Sanguinis 2005;88:107-13.
21. British Committee for Standards in Haematology. Blood transfusions Task force. Transfusion guidelines for neonates and older children. *BR J Haematol.* 2004;124:433-53.
 22. Wong ECC, Luban NLC. Intrauterine, neonatal, and pediatric transfusión. En: Mintz PD, editor. *Transfusion therapy: clinical principles and practice* 2ª. Edition. Bethesda MD: AABB Press; 2005. p. 159-201.
 23. Murray NA, Roberts IAG. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Neonatal* 2004;89:101-7.
 24. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Practice Guidelines for Blood Component Therapy.* *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
 25. Martínez-Murillo C, Quintana MS. Indicaciones clínicas de la transfusión. En: Radillo GA, editor. *Medicina Transfusional.* México DF: Ed. Prado; 1999. p. 339-65.