

77



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA:
"REVISION BIBLIO-HEMEROGRAFICA DE LAS
REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS QUE
ALTERAN PRUEBAS CLINICAS HEMATOLOGICAS"

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
BLANCA ESTELA TREJO CRUZ

ASESOR: BEATRIZ DE J. MAYA MONROY

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria: " Revisión Biblio-hemerográfica
de las reacciones adversas de medicamentos que alteran pruebas clínicas
hematológicas."

que presenta la pasante: Blanca Estela Trejo Cruz.
con número de cuenta: 8255812-5 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Mayo de 2002.

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I M en F.C.

Ma. Eugenia R. Posada Galarza.

II M en F.C.

Beatriz de J. Maya Monroy.

IV M en F.C.

Ricardo Oropeza Cornejo.

DEDICATORIA

A mi compañero de la vida: Agustín, por su amor, comprensión, apoyo y hacer especial este camino.

A mis hijas Zoe y Aura por dar una sonrisa, alentarme y comprender este esfuerzo y que sirva de aliento para ellas.

A mis padres por su tiempo dedicado, su comprensión, amor hacia mi familia e inigualable compañía.

A mis compañeros de trabajo que en el momento oportuno fueron mis amigos: Rocio, Lilia, Lulú, Juan. A Nicolás, Anita y familia por su apoyo, que sin él no se hubiera llevado a cabo este trabajo. Muy especial reconocimiento a Lilia quien desinteresadamente me ofreció su mano y como al lado de una gran mujer hay un gran hombre: Miguel gracias por el apoyo brindado.

A mis sobrinos: Beto, Eduardo, Alexis, Tyron, Claudia, Carlos, Teheran, Miguel, César, Tyrel, Danae, Cassandra, L. Enrique, Karen, Exchel, para que continúen sus estudios y logren sus sueños.

A mis hermanos: Toño, Rosy, Gloria, Enrique, Carmen, Anita, Judith, Víctor, Keny, gracias por todos esos momentos compartidos.

A la familia Zarate Pacheco y retoños por apoyar este trabajo y animarme a continuar.

A mis maestros: Ma. Eugenia, Ricardo, Cecilia, que me dieron la oportunidad de lograr este objetivo anhelado. En especial a Beatriz Maya, mi reconocimiento por ser una maestra muy dedicada, por su apoyo y paciencia.

A todos aquellos que no mencioné y sin embargo estuvieron conmigo en este trabajo, gracias!.

INDICE

	PAG
CONTENIDO	
INDICE DE TABLAS	3
INDICE DE FIGURAS	3
ABREVIATURAS	4
1. OBJETIVO	5
2. INTRODUCCION	6
3. GENERALIDADES	8
3.1. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (R.A.M.)	13
3.1.1. Reacciones adversas a medicamentos tipo I.	16
3.1.2. Reacciones adversas a medicamentos tipo II.	17
3.2. SISTEMA SANGUÍNEO	17
3.2.1. Serie Roja.	21
3.2.2. Serie Blanca.	24
3.2.3. Serie trombocítica (plaquetas, hemostasia)	27
4. FÁRMACOS QUE ALTERAN PRUEBAS HEMATOLÓGICAS	32
Manifestaciones hematológicas:	
4.1.1. Anemia hemolítica	36
4.1.2. Anemia hemolítica por deficiencia de glucosa-6 PDH	37

	PAG
4.1.3. Agranulocitosis	38
4.1.4. Eosinofilia	40
4.1.5. Trombocitopenia	41
4.1.6. Pancitopenia (anemia aplásica)	43
4.1.7. Transtornos de la coagulación	45
4.1.8. Aplasia eritrocitaria pura	47
5. DISCUSION.	48
6. CONCLUSION.	55
7. BIBLIOGRAFIA.	56
8. ANEXO	68

INDICE

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los medicamentos.	9
Tabla 2. Hallazgos de laboratorio en la citometría hemática.	33
Tabla 3. Manifestaciones hematológicas asociadas al uso de medicamentos.	35

INDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Esquema representativo de la hematopoyesis.	20
-----------------------------------------------------------	-----------

ABREVIATURAS

UFC-GM= Unidad (célula) formadora de colonias: granulocitos/monocitos.

UFC - M= Unidad (célula) formadora de colonias: monocitos.

UFC - G= Unidad (célula) formadora de colonias: granulocitos.

UFC-Eo= Unidad (célula) formadora de colonias: eosinófilos.

UFC - E= Unidad (célula) formadora de estallido: eritroides.

UFC - E= Unidad (célula) formadora de colonias: eritroides.

UFC-Meg= Unidad (célula) formadora de colonias: megacariocitos.

VSR= Medicamentos que se expenden sin receta.

MAIPA= Prueba de inmunoensayo usando anticuerpos monoclonales.

1. OBJETIVO

Realizar una revisión biblio-hemerográfica de las reacciones adversas de los medicamentos que alteran las pruebas clínicas hematológicas.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Determinar el efecto de las reacciones adversas de medicamentos en las pruebas clínicas hematológicas para evitar alteraciones en los resultados de laboratorio.
- Conocer las alteraciones clínicas de los medicamentos en las pruebas hematológicas.

2. INTRODUCCIÓN

Diariamente acuden al Laboratorio Clínico pacientes con la necesidad de un análisis sanguíneo, el cual ayude al médico a evaluar su estado de salud.

Diversos compuestos como, factores de crecimiento, vitaminas y minerales afectan a la sangre y a los órganos hematopoyéticos de manera directa o indirecta ¹. Cuando se realizan determinaciones clínicas en muestras de sangre de pacientes que poseen enfermedades infecciosas es necesario evaluar las reacciones adversas que alteran dichos resultados, ya que los resultados inesperados de una prueba pueden ser un indicio de enfermedad. Los resultados de varias pruebas pueden formar un criterio de cierta enfermedad, por supuesto los resultados de las pruebas no establecen el Diagnóstico, pero es útil para iniciar la hipótesis de una enfermedad en particular.

Hoy, el aumento en el uso y el abuso de una gran diversidad de medicamentos ha hecho necesario que médicos, patólogos y farmacéuticos hospitalarios, se interesen en el estudio de los efectos adversos que causan sobre las pruebas hematológicas, sin embargo el gran número y la variedad de medicamentos que se venden sin receta (VSR) hacen que al paciente o al médico les resulte imposible obtener y recordar los conocimientos que se necesitan para utilizar correctamente todos los medicamentos. Por lo tanto, es comprensible que el público utilice indebidamente muchos medicamentos sin receta y los que precisan receta sean prescritos incorrectamente por los médicos.

Por lo tanto para emitir un diagnóstico y medicación confiable es necesario contar con el historial de consumo de medicamentos de cada paciente, tomando en cuenta los medicamentos VSR, así como los que han sido prescritos, no solo para el paciente ingresado o ambulatorio, sino también para personas sanas que se sometan a pruebas o evaluaciones de salud ².

Se han descrito muchas asociaciones entre ciertos medicamentos y las reacciones específicas que provocan, pero siempre existe un "primer caso" en que se descubra una nueva asociación y cualquier medicamento es sospechoso de causar efectos adversos si la situación clínica lo apoya.

El presente trabajo tiene la finalidad de apoyar al médico y farmacéutico que desee conocer los efectos adversos de los medicamentos que provocan resultados inesperados en pruebas de laboratorio, a fin de evaluar y establecer el posible diagnóstico, terapia o profilaxis a seguir. Específicamente se analizará las hemopatías causadas por los medicamentos y posteriormente las alteraciones en las pruebas clínicas de laboratorio.

3. GENERALIDADES

Los efectos benéficos de los medicamentos se acompañan inevitablemente del riesgo de las consecuencias no deseadas. Esos efectos adversos plantean muchas veces problemas diagnósticos porque pueden afectar a todos los órganos y aparatos del cuerpo y es frecuente que se confundan con los signos de la enfermedad subyacente ¹.

En la tabla 1, se enumeran las manifestaciones clínicas en las que se han observado reacciones adversas producidas por medicamentos. En ella se citan reacciones bien conocidas y otras menos comprobadas, pero lo bastante devastadoras para que deban tomarse en cuenta; se desarrollan las manifestaciones hematológicas que son de suma importancia para nuestros fines.

Las manifestaciones de los procesos desencadenados por los medicamentos se parecen con frecuencia a las de otras enfermedades y una misma manifestación puede estar producida por medicamentos distintos. Para reconocer el papel de uno o más medicamentos en una enfermedad es necesario tener en cuenta las posibles reacciones desfavorables a los medicamentos de cualquier proceso patológico, hay que comprobar la coincidencia en el tiempo entre la administración del medicamento y la aparición de la enfermedad y es preciso haber adquirido cierta experiencia para saber reconocer las manifestaciones secundarias habituales de un medicamento.

Todos los medicamentos pueden producir efectos perjudiciales, aunque se utilicen siguiendo las normas habituales o recomendadas para su administración. Si se emplean incorrectamente, su eficacia puede ser menor, y es previsible que

sus efectos colaterales sean más frecuentes, además si se administran simultáneamente varios fármacos pueden aparecer reacciones adversas.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los medicamentos⁷.

MANIFESTACIÓN	REACCION ADVERSA
1. Generales	Anafilaxia. Enfermedad del sueño. Fiebre. Lupus eritematoso. Síndrome neuroléptico maligno. Vasculitis.
2. Endocrinas	Carcinoma vaginal. Disfunción sexual. Galactorrea. Pruebas de función tiroidea alteradas. Síndrome Addisoniano.
3. Metabólicas	Acidosis metabólica. Hiperbilirrubinemia. Hipercalcemia. Hiper e Hipoglucemia. Hiper e Hipopotasemia. Hiperuricemia.
4. Musculoesqueletica	Gota. Osteomalacia. Miopatía o mialgia.

MANIFESTACIÓN	REACCION ADVERSA
5. Dermatológicas	<p>Acné.</p> <p>Alopecia.</p> <p>Dermatitis exfoliativa.</p> <p>Eritema multiforme (Síndrome de Stevens-Johnson).</p> <p>Eritema nudoso.</p> <p>Erupciones.</p> <p>Erupciones fijas por medicamentos.</p> <p>Fotodermatitis.</p> <p>Hiperpigmentación.</p> <p>Púrpura.</p> <p>Urticaria.</p>
6. Hematológicas	<p>Anemia Hemolítica.</p> <p>Anemia Hemolítica (por déficit de G-6PDH).</p> <p>Anemia Megaloblástica.</p> <p>Aplasia Eritrocitaria pura.</p> <p>Eosinofilia.</p> <p>Leucocitosis.</p> <p>Pancitopenia (Anemia Aplásica).</p> <p>Transtornos hemorrágicos y de la coagulación.</p> <p>Trombocitopenia.</p>
7. Psiquiátricas	<p>Depresión.</p> <p>Estados alucinatorios, delirantes.</p> <p>Somnolencia.</p>

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los medicamentos⁷. Continuación

MANIFESTACIÓN	REACCION ADVERSA
8. Cardiovasculares	Arritmias. Angina exacerbada. Derrame pericardico. Dolor torácico agudo. Hipertensión. Hipotensión. Miocardiopatía. Pericarditis. Retención de líquidos o insuficiencia cardíaca. Tromboembolias.
9. Respiratorias	Congestión nasal. Depresión respiratoria. Edema pulmonar. Hipertensión pulmonar. Obstrucción de vías respiratorias. Tos.
10. Gastrointestinales	Diarrea o colitis. Estreñimiento. Hepatitis colestásica. Lesión hepatocelular difusa. Litiasis / Pseudolitiasis biliar. Malabsorción.
11. Acusticas	Sordera

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los medicamentos⁷. Continuación

MANIFESTACIÓN	REACCION ADVERSA
12. Oculares	Cataratas, dolor ocular. Edema corneal. Glaucoma. Retinopatía. Transtornos de la visión.
13. Renales	Acidosis tubular renal. Cistitis hemorrágica. Disfunción / Incontinencia vesical. Insuficiencia renal. Litiasis. Necrosis tubular. Nefropatías. Síndrome nefrótico.
14. Neurológicas	Cefalea. Convulsiones. Ictus. Meningitis aséptica. Neuropatía periférica. Miastenia (agravamiento de la). Pseudotumor cerebral. Temblor. Transtornos del sueño.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a los medicamentos⁷. Continuación

3.1 REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (R.A.M.)

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por lo tanto no buscada, con dosis adecuadas de un medicamento administrado con fines de diagnóstico, terapéuticos o profilácticos empleando una medicación correcta ³.

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) define a las reacciones adversas de medicamentos como: “cualquier respuesta nociva, involuntaria e inesperada a un fármaco que ocurra al utilizar dosis en humanos con fines profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos o para la modificación de alguna función fisiológica”.

En ocasiones, las fuentes de exposición a medicamentos pueden ser inaparentes (cosméticos, pequeños residuos de hormonas, y antibióticos presentes en los alimentos); así mismo, las RAM pueden tener su origen en algunos excipientes de los fármacos (lactosa, colorantes, antioxidantes, etc.) y no en sus principios activos ³.

La mayoría de los medicamentos provocan cambios o modificaciones funcionales a nivel de varios tejidos y órganos, algunos de estos cambios o efectos son de interés terapéutico en tanto que los otros pueden resultar inconvenientes o nocivos. Gran parte de los efectos adversos dependen de las propiedades farmacodinámicas del medicamento, ligados o no a sus indicaciones terapéuticas.

De los efectos de cada medicamento ligados a un solo mecanismo de acción uno o unos tienen interés terapéutico y los otros efectos adversos pueden ser

fácilmente previsible si se conoce su mecanismo de acción. Pero existen medicamentos que actúan en el organismo por más de un mecanismo bioquímico y que, por esta razón sus reacciones adversas resultan inesperadas. Tal es el caso del cloranfenicol utilizado como agente antimicrobiano y que puede producir entre otros efectos la agranulocitosis ⁹.

FACTORES QUE PREDISPONEN A LA APARICION DE REACCIONES ADVERSAS ⁶⁷

CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO.

- **Grado de Polaridad.** La polaridad del fármaco influye sobre la absorción distribución y metabolismo del mismo facilitando la predicción de la presencia de un efecto adverso.
- **Propiedades ácidas y básicas.** La consideración de la modificación del pH urinario por los fármacos permite controlar su excreción para evitar la presencia de reacciones adversas por interacciones medicamentosas.
- **Absorción de luz ultravioleta.** Los fármacos que absorben luz ultravioleta pueden provocar fotoalérgias.
- **Semejanzas químicas.** Algunos grupos químicos son los responsables de la presencia de reacciones adversas aún en fármacos con propiedades farmacológicas distintas.
- **Degradación del medicamento.** Algunos fármacos al degradarse producen compuestos que pueden favorecer la presencia de reacciones adversas.
- **Inequivalencia terapéutica.** Algunos medicamentos de distintos fabricantes no poseen la misma biodisponibilidad por lo que al ser administrados en pacientes que requieren un tratamiento por largo tiempo presentan diferencias terapéuticas.

- **Pureza del fármaco.** Algunas ocasiones el fármaco contiene sustancias relacionadas que pueden modificar su biodisponibilidad.
- **Vías de administración.** La administración de fármacos por vía parenteral provoca reacciones adversas más graves que la vía enteral.
- **Número de fármacos administrados.** La administración de un número elevado de fármacos aumenta la probabilidad de la aparición de interacciones medicamentosas.
- **Dosis y duración del tratamiento.** La cantidad y periodo de tiempo en que se administre un fármaco incrementa las posibilidades de que surjan reacciones adversas.
- **Sinergismo entre fármacos.** Al combinar fármacos en algunas ocasiones se presenta sinergismo para provocar reacciones adversa.
- **Combinación de fármacos con coadyuvantes.** Los coadyuvantes combinados con fármacos en ocasiones incrementan la posibilidad de sensibilización.
- **Costo del producto.** El costo elevado de un producto afecta el cumplimiento de la terapia.

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE.

- **Edad.** La edad es un factor que influye en las funciones de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos y por lo tanto en las posibilidades de presencia de reacciones adversas.
- **Peso.** El peso y el contenido de grasa corporal contribuyen de manera directa en la aparición de reacciones adversas por el cálculo posológico.
- **Sexo.** El sexo es un factor importante en el tratamiento y aparición de reacciones adversas.

- **Raza y Herencia.** Las diferencias genéticas entre individuos afectan el metabolismo de los fármacos por lo que tal vez sean responsables de la aparición de reacciones adversas.
- **Temperamento.** Las personas emotivas, sensibles y obsesivas sufren reacciones adversas con mayor facilidad.
- **Color de la piel.** La presencia de melanina protege a la piel contra la energía radiante por lo que disminuye las probabilidades de un efecto fotoalérgico.
- **Enfermedad.** Pueden predisponer a reacciones adversas en las siguientes formas:
 - Enfermedades que obligan a la administración de diversos fármacos.
 - Enfermedades que afectan los órganos de absorción, metabolismo o excreción.
 - Agravamiento de una enfermedad manifiesta o latente.
 - Reacciones adversas en sujetos con infecciones.
 - El mal manejo de las indicaciones del médico, por parte del paciente.

Los fármacos pueden provocar en general dos tipos de reacciones adversas, las cuales se mencionan a continuación ⁴:

3.1.1. REACCIONES ADVERSAS TIPO I.

Son aquellas provocadas por dosis relativamente grandes de un fármaco y consisten en cambios bioquímicos o tisulares que causan una disfunción de algún tejido, órgano, sistema o del organismo completo. Este efecto nocivo causado por

fármacos puede ser agudo, que dependerá de una administración de dosis altas produciendo efectos tan lentos que pueden producir la muerte, ó crónico, que dependerá de la administración prolongada de pequeñas pero frecuentes dosis, produciendo trastornos de leve intensidad pero progresivos ¹⁰.

3.1.2. REACCIONES ADVERSAS TIPO II.

Son aquellas que no dependen de la dosis administrada del fármaco, sino de la capacidad del organismo para reaccionar ante él con una variabilidad entre los distintos individuos produciendo efectos nocivos inesperados. Esta capacidad cuantitativamente aumentada de la reactividad frente a tal sustancia es llamada idiosincracia. El estado idiosincrásico puede ser adquirido y de carácter ocasional o de naturaleza genética y de carácter permanente ¹⁰.

Considerando que el presente trabajo estudia el efecto de los medicamentos en las pruebas químicas hematológicas es necesario conocer generalidades sobre el sistema sanguíneo.

3.2. SISTEMA SANGUINEO

La sangre es un tejido muy particular, que posee numerosas propiedades. Constituye el medio de transporte del oxígeno y otras sustancias necesarias para el metabolismo celular como las hormonas, y retira el dióxido de carbono y otros productos de desecho resultantes de dicho metabolismo. Algunos componentes ofrecen protección contra la invasión de organismos extraños. Otros preservan la integridad de los vasos sanguíneos sanos, limitan la pérdida de sangre de los vasos lesionados y mantienen la fluidez de la sangre como son las plaquetas y los factores de coagulación.

La sangre circundante está compuesta por elementos celulares suspendidos en una solución acuosa, estos elementos son: los glóbulos rojos (eritrocitos o hematíes), los glóbulos blancos (leucocitos) y las plaquetas (trombocitos). El componente líquido de la sangre se conoce como plasma y contiene , sales, proteínas y lípidos disueltos en agua⁶.

La Hematología se dedica al estudio de las células sanguíneas y de la coagulación. Comprendidos en su campo se encuentran los análisis de concentración, estructura y función de las células de la sangre, sus precursores en la médula ósea (Fig. 1), los componentes químicos del plasma o suero íntimamente unidos con la estructura y función de la célula sanguínea, y la función de las plaquetas y proteínas que intervienen en la coagulación de la sangre⁵.

El término Citometría Hemática parece ser el más adecuado para referirse a la medición de las células de la sangre (citos = célula, metros = medida; haema, haematos = sangre). El clásico término de biometría hemática (bios = vida, metros = medida) es incorrecto en tanto que el estudio no se refiera a la medida de la vida, por lo que debiera abandonarse. Otro término empleado, el de citología hemática (citos = célula, logos =tratado) es menos incorrecto si bien el de Citometría Hemática (CH) es el que mejor describe al estudio de laboratorio destinado a la sangre: este último será en adelante el único que se emplee.

La CH es probablemente el estudio de laboratorio más solicitado. La interpretación correcta de toda la información que ofrece una CH permite establecer sospechas diagnósticas definidas sobre la enfermedad que causa las

alteraciones de la misma y ahorrar al médico y al paciente tiempo, esfuerzo e incluso erogaciones económicas.

La interpretación correcta de la CH supone el análisis detallado de cada una de los datos que informa, los cuales pueden dividirse en tres grandes grupos: datos de la serie roja, de la serie blanca y de las plaquetas.

HEMATOPOYESIS

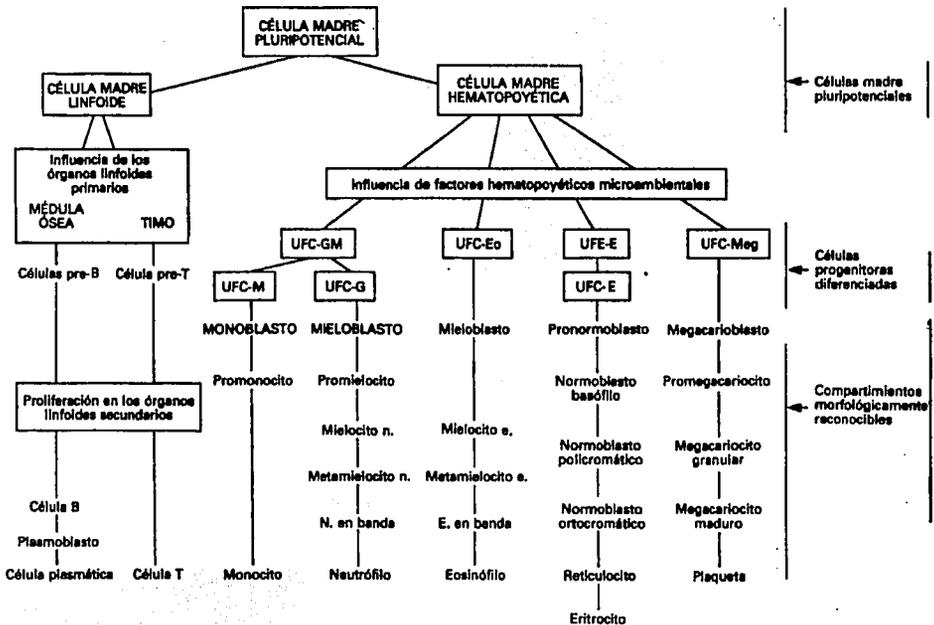


Fig. 1 Esquema representativo de la hematopoyesis ⁵.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

3.2.1 SERIE ROJA

Los datos de la CH para la serie roja son los siguientes:

- Hemoglobina (Hb)
- Hematocrito (Hto)
- Número de Glóbulos Rojos (GR)
- Volumen Corpuscular Medio (VCM)
- Reticulocitos

Hemoglobina (Hb)

La Hb, componente principal de los glóbulos rojos, es una proteína conjugada que sirve de vehículo para el transporte de oxígeno y CO₂. La masa de eritrocitos de un adulto contiene unos 600 g de Hb, capaz de transportar 800 ml de oxígeno⁵.

La Hb se mide en gramos por decilitro (g/dl) y representa la cantidad de esta proteína por unidad de volumen. Este parámetro debe ser el único a emplear para definir si hay o no anemia, es decir, sólo si las cifras de Hb son inferiores a los valores normales puede asegurarse que existe anemia. Las cifras “normales” o “de referencia” de la Hb son variables y dependen de: edad, sexo, altura del sitio de residencia, etc.

A la altura de la Ciudad de México (2240 m sobre el nivel del mar), las cifras inferiores normales de Hb en adultos sanos son de 12.5 g/dl para mujeres y de 15.5 g/dl para varones. Las cuantificaciones de Hb inferiores a las mencionadas permiten establecer el diagnóstico de anemia. Las cifras de Hb superiores a 16.6 g/dl para mujeres y 19.5 g/dl para varones permiten establecer el diagnóstico de

eritrocitosis, a la altura de la Ciudad de México. El término de policitemia debe reservarse para situaciones en la que además de eritrocitosis, hay leucocitosis o trombocitosis.

La Hb es cuantificada por diversos métodos, uno de ellos mide directamente la Hb por medio de los citómetros de flujo y es necesario establecer los valores de referencia tomando en cuenta las variables antes mencionadas ⁸.

Hematocrito (Hto)

El Hto se mide en porcentaje (%) y representa la proporción de eritrocitos en el total de la sangre. Este parámetro no debe emplearse para establecer la existencia de anemia.

Los valores “normales” del Hto dependen también de: edad, sexo, altura del sitio de residencia, etc.

A la altura de la Ciudad de México, el Hto de referencia oscila entre 46 - 56 para varones y entre 39 - 50 % para mujeres. Este porcentaje se obtiene a partir del número de eritrocitos y del volumen globular medio.

Número de Glóbulos Rojos (GR)

El GR se mide en millones por microlitro (millones/ μ l), su valor “normal” depende también de los factores señalados para los otros dos parámetros eritrocíticos (Hb y Hto).

Para la altura del altiplano mexicano los valores de referencia en adultos son: varones 5.0 - 6.3 millones/ μ l, mujeres 4.1 - 5.7 millones/ μ l.

Volumen Corpuscular Medio (VCM)

La VCM se mide en femtolitros (fl) o micras cúbicas (μ^3). Este índice eritrocítico, medido directamente con citometría de flujo, es de gran valor en el esclarecimiento de la causa de una anemia. Los valores del VCM permiten saber si una anemia es macrocítica (VCM mayor a los límites normales) o microcítica (VCM menor a los límites normales que a la altura del altiplano mexicano es de 83 - 98 fl para varones y de 78 - 103 fl para mujeres). Más del 80% de los valores de anemia en la República Mexicana está dado por anemias microcíticas (VCM bajo) y en ellas, la más frecuente la anemia por deficiencia de hierro⁶⁶.

Este índice eritrocítico (VCM) es altamente confiable cuando se utiliza la citometría de flujo y debe ser el único empleado para definir si una anemia es microcítica, normocítica o macrocítica.

Reticulocitos

Se expresa como porcentaje (%) y se refiere a la proporción de células rojas inmaduras recientemente desprovistas del núcleo, que han sido emitidas a la sangre periférica prematuramente por la médula ósea.

Se denominan reticulocitos porque al teñir los glóbulos rojos en condiciones supervitales, los restos de ácidos nucleicos se disponen en el citoplasma a manera

de una red. La cuenta corregida de reticulocitos (CCR) constituye un índice indirecto de la magnitud de la eritropoyesis en la médula ósea, cuando la velocidad en la producción de los glóbulos rojos incrementa y se envían a sangre periférica formas inmaduras de los mismos, la CCR se encuentra incrementada de manera característica.

En anemias hipoplásicas donde hay disminución absoluta del tejido hematopoyético en la médula ósea la CCR se encuentra disminuida.

3.2.2 SERIE BLANCA

Los datos que proporciona la CH son: número de glóbulos blancos, cuenta diferencial y alteraciones de los mismos.

El objetivo del estudio de los leucocitos es, primero, ayudar a establecer un diagnóstico. En ocasiones basta un examen para formular un diagnóstico específico positivo, por ejemplo en la leucemia; con más frecuencia puede apoyar a otros datos clínicos de laboratorio para poder emitir un diagnóstico confiable, otro objetivo es establecer un pronóstico, también resulta útil el estudio de los leucocitos para seguir el curso de la enfermedad.

Por estas razones, el recuento de leucocitos es una de las pruebas habituales que, según las recomendaciones de los organismos de inspección de hospitales, han de efectuarse en todo paciente que ingrese, cualquiera que sea su enfermedad ^{5,7}.

Hay tres clases de leucocitos: granulocitos, monocitos y linfocitos. Todos ellos derivan de las células indiferenciadas e inmaduras de la médula ósea, los

leucocitos son particularmente importantes en la defensa contra procesos infecciosos ⁶.

Glóbulos Blancos (GB)

El número de glóbulos blancos (GB) se mide en miles de millones por μl ($\times 10^3/\mu\text{l}$), por litro ($\times 10^9/\text{L}$).

El número de leucocitos depende de muchos factores como: edad, peso, hábito al tabaquismo, consumo de hormonas anticonceptivas, etc. En adultos los valores de referencia oscilan entre $4 - 12 \times 10^3/\mu\text{l}$. Cuando se encuentran por arriba del límite superior se habla de leucocitosis, y cuando se encuentran por debajo del límite inferior de leucopenia.

Granulocitos

Los granulocitos son leucocitos que poseen gránulos en su citoplasma. Pueden ser clasificados en Neutrófilos, Eosinófilos o Basófilos según la tinción característica de los gránulos y la forma de sus núcleos. La mayor parte de los granulocitos son Neutrófilos. Debido a que sus núcleos presentan varios lóbulos, son llamados leucocitos polimorfonucleares o polimorfos. Los granulocitos constituyen la primera línea de defensa contra los microorganismos invasores.

Los mecanismos productores de neutropenia son:

1. Reducción del paso de neutrófilos de la médula a la sangre debido a la falta de producción o ineficacia de ésta.
2. Aumento en la destrucción de neutrófilos en la sangre.

3. Destrucción alterada entre los caudales de granulocitos circulantes y marginales, o
4. Combinaciones de éstos.

Monocitos

El Monocito es la célula de mayor tamaño en la sangre normal, generalmente tiene entre dos y tres veces el diámetro de un eritrocito, aunque a veces se observan Monocitos más pequeños.

Contiene un único núcleo parcialmente lobulado o en forma de herradura, ocasionalmente puede presentar un aspecto redondeado u ovalado rodeado de citoplasma.

Son importantes en la eliminación de células u organismos que han sido recubiertos con anticuerpos.

Linfocitos

Son células mononucleadas que carecen de gránulos citoplasmáticos específicos. Los pequeños tienen aproximadamente el tamaño de un eritrocito o algo más. El Linfocito típico presenta un núcleo único bien definido, esférico rodeado por una capa fina de citoplasma. Son producidos por células de la médula ósea, pero maduran en otras áreas del organismo, tales como nódulos linfáticos, timo y bazo. Los Linfocitos trabajan en la defensa inmunológica del cuerpo.

3.2.3 SERIE TROMBOCITICA

PLAQUETAS:

Las plaquetas son pequeñas células no nucleadas, producidas por la médula ósea. Permanecen en la circulación hasta siete días aproximadamente antes de ser fagocitadas; desempeñan un papel crítico en la hemostasia mediante la formación del tapón plaquetario y por la interacción de los factores de coagulación.

Tras una lesión vascular, las plaquetas sanguíneas se adhieren rápidamente al subendotelio expuesto, esta adhesión inicial se considera dependiente del factor plasmático de von Willebrand (FvW), que primero se une al subendotelio y después experimenta una alteración estructural que permite la unión de las plaquetas al FvW por medio de la glucoproteína de membrana plaquetaria. Las plaquetas liberan varias sustancias que determina la adhesión entre sí, constituyendo un proceso llamado agregación plaquetaria; la estabilización se lleva a cabo por la activación secuencial de los factores de coagulación de las proteínas séricas, lo cual tiene como resultado la formación de una malla de fibrina alrededor del tapón plaquetario ^{5,6}.

Cuando el recuento plaquetario es bajo, o bien, si las plaquetas circulantes no funcionan normalmente, puede producirse hemorragia. Así pues, la eficacia hemostática de las plaquetas circulantes depende tanto de su número como de su capacidad funcional.

En adultos sanos se encuentra un número de plaquetas que oscilan entre 150 000 – 450 000 / μ l. Así la disminución del número de plaquetas circulantes (menor al límite inferior) recibe el nombre de trombocitopenia, mientras que el aumento de las misma (mayor al límite superior) se conoce como trombocitosis.

La función plaquetaria es inhibida tanto in vivo como in vitro por una gran variedad de medicamentos como: antibióticos (penicilina, cefalosporinas), antidepresivos (imipramina, amitriptilina), fenotiazidas, anestésicos locales, anestésicos generales, antihistamínicos, entre otros. La interpretación de los tiempos de hemorragia o las pruebas de función plaquetaria se complican de forma considerable cuando el paciente ha sido tratado recientemente con uno o varios medicamentos de los antes mencionados.

Existe una variación considerable entre los distintos medicamentos con respecto a la duración de sus efectos antiplaquetarios. En el caso del Ibuprofén, un antiinflamatorio no esteroideo, se ha demostrado que la función plaquetaria regresa a la normalidad al cabo de 24 horas tras la última administración oral.

Por el contrario en el caso del ácido acetilsalicílico, que acetila de manera irreversible la enzima ciclooxygenasa plaquetaria, deben transcurrir hasta 10 días antes de que las plaquetas circulantes afectadas sean reemplazadas por completo por plaquetas nuevas ⁵.

Algunos medicamentos como la fenitoína y sales de oro provocan trombocitopenias prolongadas, porque son medicamentos que se almacenan en el cuerpo y se eliminan con bastante lentitud de los depósitos.

La heparina es una causa frecuente de trombocitopenia en los pacientes hospitalizados, se calcula que un 10 a 15 % de los pacientes tratados con heparina la presentan, en ocasiones pueden sufrir hemorragias importantes o agregación intravascular plaquetaria con trombosis paradójicas ⁷.

Los estudios selectivos de la función plaquetaria deberían planificarse de tal forma que se minimizaran las exposiciones recientes a medicamentos, incluso retirando aquellos cuya suspensión no comprometa de manera significativa la salud o el bienestar del paciente.

HEMOSTASIA:

La hemostasia detiene la pérdida de sangre a partir de un vaso dañado. La detención de la hemorragia depende principalmente de la formación del trombo plaquetario y de la elaboración de un coágulo estable de fibrina, en la formación de éste interviene la interacción secuencial de una serie de proteínas plasmáticas que se realiza de una forma muy ordenada y compleja, y la interacción a su vez de estos complejos con las plaquetas y las sustancias liberadas de los tejidos.

Presenta tres fases globales bien definidas. En cada una intervienen los factores cuya presencia, deficiencia o ausencia, establecen una coagulación normal o retardada. Se inicia por la lesión epitelial, cuando se pierde la continuidad de la pared interna del vaso, lo cual permite que la sangre se extravase, se produce la tromboplastina; primera fase.

En la segunda se forma la trombina y en una tercera se origina la fibrina, encargada de englobar los elementos sanguíneos, aprisionarlos y formar un coágulo que taponaa e impide la salida de nuevas cantidades de sangre hacia el exterior.

El tradicional tiempo de coagulación de Lee-White es un procedimiento que informa globalmente las tres etapas de coagulación. Se considera como un dato macroscópico.

El tiempo de sangría es una de las mejores pruebas para obtener información general de la cantidad plaquetaria. Si a los anteriores se les agrega la determinación de tiempo de tromboplastina (TTP) y tiempo de protrombina (TP), se obtiene información de los factores I, II, III, V, VIII, IX, X, XI y XII, elementos suficientes para un buen estudio de coagulación. El factor XIII se investiga apareciendo el coágulo de fibrina y el tiempo que tarda en disolverse ¹⁷.

Se considera que un individuo con un TTP prolongado y un TP normal presenta un defecto en la vía de coagulación intrínseca. Se dice que un paciente con un TP prolongado y un TTP normal tiene un defecto en la vía de coagulación extrínseca, ya que la tromboplastina es extrínseca al plasma. La prolongación de ambos TTP y TP sugiere un defecto en una vía común ¹.

PRUEBA DE COOMBS ⁶⁶

En la anemia hemolítica adquirida y en la eritroblastosis fetal, existen unos anticuerpos compuestos por globulina gama que se encuentran adheridos en la membrana del eritrocito. Reciben diversos nombres, como anticuerpos incompletos, monovalentes, conglutinantes, anticuerpos de la albúmina, anticuerpos hiperinmunes.

Tienen la propiedad de aglutinar del suero antigamaglobulínico, que se prepara inyectando a conejos o a cabras globulina humana, obteniéndose un suero con anticuerpos específicos contra esa globulina.

Si un recién nacido, hijo de madre Rh negativa, está sensibilizado y padece de eritroblastosis, sus anticuerpos van revistiendo a los eritrocitos y aglutinan directamente con el suero antigamaglobulínico, obteniéndose la prueba de Coombs directa positiva. La prueba de Coombs indirecta, demuestra la presencia en el suero de anticuerpos incompletos circulante, por lo que en la inmunización materno-fetal por factor Rh, se pueden descubrir estos anticuerpos desde los primeros meses del embarazo.

Valor clínico: Directa positiva = Anemia hemolítica o Eritroblastosis.

4. FÁRMACOS QUE ALTERAN PRUEBAS HEMATOLÓGICAS

Los grandes avances logrados en la investigación, desarrollo y regulación de los fármacos se reflejan en la garantía de que esos productos en la mayoría de los casos, poseen una reacción uniforme, son eficaces y bastante inocuos y en el hecho de que se conocen y publican los riesgos que encierra su empleo; sin embargo el paciente hace uso de ellos indiscriminadamente conociendo o no las manifestaciones adversas y desconociendo aún, que pueden presentar una alteración a nivel hematológico.

Padecimientos de uso común que se presentan tras la administración de algunos fármacos:

- Anemia Hemolítica
- Anemia Hemolítica por deficiencia de G-6 PDH
- Agranulocitosis
- Eosinofilia
- Trombocitopenia
- Pancitopenia (anemia aplásica)
- Transtornos hemorrágicos y de la coagulación
- Aplasia eritrocitaria pura

Entre otras antes mencionadas.

A continuación se presentan en la tabla 2. los hallazgos de laboratorio en la citometría hemática, donde se observan alteraciones en la serie roja, leucocitos (serie blanca) y plaquetas (serie trombocítica), específicas para cada una de las manifestaciones clínicas.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

ENFERMEDAD	SERIE ROJA	LEUCOCITOS	PLAQUETAS
Anemia Hemolítica	Macrocitosis Reticulocitos ↑ Glóbulos rojos nucleados, fragmentados Microesferocitos Drepanocitos Ovalocitos, Acantocitos Megalocitos Megaloblastos	↑ Leucocitos	Normales pero frecuentemente aumentadas
Anemia Hemolítica por deficiencia de G-6 PDH	Cuerpos de Heinz-eritocitos Anisocitosis Poiquilocitosis Esferocitos	Normales	Normales
Agranulocitosis	Normales	↓ Granulocitos	Vida media corta
Anemia Aplásica	↓ Hematíes	↓ Leucocitos	↓ Plaquetas
Anemia Megaloblástica	↑ Eritocitos inmaduros Macroovalocitos Anisocitosis Poiquilocitosis	Normales	Normales
Trocitopenia	Fragmentos de eritocitos	↑ Eosinófilos Linfocitos (aguda)	↓ Plaquetas

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio en la citometría hemática.

La información para prescribir es de gran ayuda ya que debe contener las alteración en las pruebas clínicas hematológicas para que sea posible establecer si la alteración observada es provocada por el fármaco o existe otra posible causa que alteran dichas pruebas.

Los estudios epidemiológicos basados en las pruebas de laboratorio hematológicas acerca de las reacciones adversas de los medicamentos han sido útiles para determinar dichos efectos, evaluar la magnitud del problema en su conjunto, y calcular la frecuencia de las reacciones a cada medicamento en concreto.

En la tabla 3. se enlistan algunos fármacos que producen en el organismo a nivel hematológico una o varias manifestaciones específicas como efecto adverso.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Agranulocitosis	Anemia Hemolítica	Anemia Hemolítica por ↓ de G-6PDH	Eosinofilia
Beta-láctamicos I Carbimazol I Cefotaxima II Clorpromazina II Dapsona II Dipirona I Procaínamida II	Cefotetam II Nitrofurantoína II Probenecid I Rifampicina I Zidovudina I	Dapsona II Nitrofurantoína II Sulfametoxazol II	Carbenicilina I Clorpropamida II Eritromicina I Indometacina II Nitrofurantoína II Sulfadiazina II
Transtornos hemorrágicos y de la coagulación	Trombocitopenia	Pancitopenia (anemia aplásica)	Aplasia eritrocitaria pura
Anticonceptivos orales I Aspirina I Estrógenos II Isoniazida II Oxido nítrico II Piperacilina I	Acido valproico II Aspirina II Carbamazepina I Digtoxina I Dorzolamida I Heparina I Quinina II Quinidina II	Acetazolamida II Cloranfenicol II Clopidogrel I Difenilhidantoína I Perfenazina I	Isoniazida II

Tabla 3. Manifestaciones hematológicas asociadas al uso de medicamentos ⁷.

I = Reacción adversa tipo I, II = Reacción adversa tipo II.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

4.1.1. ANEMIA HEMOLÍTICA:

Abarca varios tipos de anemia, entre ellas la hemolítica por defecto intracorpúscular que corresponden a anomalías hereditarias de la membrana del eritrocito, de la hemoglobina o de las enzimas eritrocitarias, y casi todas las anemias hemolíticas por defecto extracorpúscular corresponden a procesos patológicos adquiridos.

“ La hemólisis se debe a una insuficiencia de la membrana del eritrocito para mantener su contenido normal, lo que conduce a acortamiento de la supervivencia normal del glóbulo rojo “La vida media de los eritrocitos se reduce de 120 días (normal) a 8 – 25 días .

Esta modificación en la membrana puede asociarse con ciertas enfermedades infecciosas, trastornos hereditarios de los hematíes o como respuesta a la acción de diversos medicamentos o agentes tóxicos.

Un ejemplo claro es el **Cefotetam disódico** que induce anemia hemolítica, se han reportado varios casos, y algunos de éstos han sido severos o fatales; se describe el caso de una mujer de 80 años la cual recibió tratamiento de cefotetam posterior a una cirugía por una pequeña obstrucción intestinal, ocho días después de la primera dosis la paciente desarrolló una severa anemia hemolítica identificada por un Coombs positivo mediante densitometría de flujo ⁴⁶.

Existen otros fármacos que pueden poseer reacciones adversas aún más agresivas, un caso interesante en el cual se administró **nitrofurantoína** a una mujer durante su primer trimestre de embarazo presentó efectos adversos en el recién nacido; presencia de anemia hemolítica durante las primeras horas de vida. El sistema enzimático inmaduro del neonato está expuesto a dicho efecto adverso y justifica la recomendación para no prescribir nitrofurantoína durante el embarazo ⁴⁰.

Sosler S.D., Besad O., estudiaron a un paciente que refirió tomar periódicamente probenecid, a dicho paciente se le detectó una anemia severa; se menciona que es el primer reporte de anemia hemolítica asociado con **probenecid** ²⁶. En el caso de la **rifampicina** es capaz de inducir reacciones adversas involucrando tanto al riñón como al sistema hematológico, desarrollando una anemia hemolítica transitoria ²⁹.

Luch, M., Warren K.A., presentaron el caso de un paciente con SIDA que desarrolló una severa anemia causada por **Zidovudina** un importante fármaco retroviral ²².

4.1.2. ANEMIA HEMOLÍTICA POR DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6 PDH ¹¹.

La deficiencia de G-6 PDH origina precipitación de la hemoglobina y cambios en la membrana celular del eritrocito, que pueden dar lugar a hemólisis más o menos intensa. Esto es un rasgo recesivo ligado al sexo y se transmite por medio del cromosoma X. La madre es portadora asintomática y los hijos varones tienen

latente la deficiencia, desencadenando fenómenos hemolíticos por diferentes medicamentos.

Casi todos los individuos con deficiencia de G-6 PDH son básicamente sanos y sufren crisis aguda de anemia hemolítica al ingerir ciertos alimentos como habas (favismo) o entrar en contacto con sustancias químicas que pueden o no ser medicamentos. Un paciente de 69 años de edad tras la ingesta de **nitrofurantoína** presentó deficiencia de G-6 PDH, dicha anemia se detectó por la disminución de hemoglobina, reticulocitos y algunas otras complicaciones ²⁷.

Por ejemplo la acción tóxica de la **dapsona** en la sangre consiste en la producción de hemólisis en los pacientes con déficit de G-6 PDH, en cambio no la causa en sujetos que la poseen en cantidad suficiente ⁷.

Los antibióticos no están exentos de poseer reacciones adversas, recientes estudios con **Seprim** (trimetoprim y **sulfametoxazol**) mencionan que pueden inducir hemólisis en algunos pacientes susceptibles con deficiencia de la enzima G-6 PDH ⁵³.

4.1.3. AGRANULOCITOSIS:

Alteración sanguínea caracterizada por una gran disminución del número de granulocitos (básfilos, eosinófilos y neutrófilos) que producen fiebre, malestar general, irritación faríngea y úlceras sangrantes en recto, boca y vagina, es una enfermedad aguda y puede deberse a una reacción medicamentosa.

Un estudio reportado en el Journal of Pediatric describe a dos infantes que desarrollaron neutropenia con antibióticos beta-láctamicos. El primer paciente de 9 meses (niña) se le administró **flomoxef**, el segundo paciente de 12 meses (niño) se le administró **cefotiam**, ambos infantes presentaron neutropenia 4 o 5 días después, les fue retirado el fármaco (**beta-láctamico**) inmediatamente, pero la neutropenia persistió por 1 a 3 meses⁴⁷.

El **Carbimazol** empleado en pacientes femeninas de 25 años, después de 23 días de ingesta puede producir agranulocitosis y neutropenia¹²; en tres pacientes de la tercera edad tratados con dicho medicamento se observó principalmente neutropenia¹³. Un reporte similar se presenta con la ingesta de **Cefotaxima sódica**, como todos los beta-láctamicos, puede producir neutropenia o con menor frecuencia una agranulocitosis, sobre todo en el caso de tratamientos prolongados. Se han presentado algunos casos de eosinofilia y de trombocitopenia, rápidamente reversibles al suspender el tratamiento⁵³.

Kaohsiung Journal of Medical Science reporta la descripción de un paciente con severa granulocitopenia e infección respiratoria después de recibir **clorpromazina**⁵² 50-150 mg por día a largo termino, el conteo de células blancas disminuye a niveles de 1000/mm³.

Algunos fármacos como la **dapsona** son considerados de alto riesgo ya que existe suficiente incidencia de agranulocitosis fatal, dicho fármaco fue usado como profilaxis contra la malaria; se presentó el caso de una mujer de 27 años que sufrió agranulocitosis después de tomar dapsona como tratamiento en la dermatitis herpetiforme⁴³.

Dorr V.J. y Cook J. presentan un caso de agranulocitosis atribuida al uso de la **dipirona** (Dolo-tiaminal), que el paciente obtuvo en México con marca de genérico "aspirina", la pirazolona de clase analgésico del cual la dipirona es un derivado, fue introducido en la anterior 19 centuria y se descubrió su asociación con agranulocitosis fatal. El fármaco fue prohibido por la Food and Drug Administration (FDA) en 1977, ya que induce respuesta de anticuerpos^{48,49}.

Otro caso inusual de gangrena de Fournier's después de una hemorroidectomia y agranulocitosis inducida por la **dipirona**, como la condición predisponente, el paciente presentó una severa granulocitopenia que fue atribuida al reciente uso de dipirona.

La agranulocitosis es bien conocida, pero es una complicación poco común de la terapia con **procaínamida** dicho efecto apareció después de tres meses de tratamiento en 6 de 8 pacientes tratados²⁵.

4.1.4. EOSINOFILIA:

Se habla de eosinofilia si los eosinófilos en sangre exceden $0.35 \times 10^9 /L$ cuando se cuentan grandes números de células en aparatos automatizados o recuento directo en cámara, o de $0.5 \times 10^9 /L$ cuando el recuento se calcula a partir del recuento diferencial de 100 o 200 células y del recuento leucocitario real. La función primordial de los eosinófilos es liberar el contenido de los gránulos o reactivar el oxígeno generado por las membranas celulares para lesionar al organismo diana o la célula agresora.

Existen varias causas por las cuales se puede presentar eosinofilia entre ellas diferentes tipos de medicamentos como la **clorpropamida** y la **eritromicina**.

Sesenta y tres pacientes con osteomielitis crónica por *Pseudomonas* fueron tratados con altas dosis de derivados de penicilina (**carbenicilina**) por periodos prolongados, la incidencia del efecto adverso fue significativamente alta, pero solo un 5.7 % de los casos cambió el tratamiento, las reacciones adversas incluyen rash, fiebre, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia y daño hepático³².

Mogee F., Wright J.L. observaron pneumonia eosinofílica en dos casos después de la ingesta de **nitrofurantoína**²⁸.

La **indometacina** es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo ampliamente utilizado, la Universidad de Tokio reporta que induce pneumonia eosinofílica y un aumento intratorácico linfadenopático simultáneo detectado en sangre periférica por eosinofilia. Esta respuesta es debida a una reacción de hipersensibilidad a indometacina⁶⁵.

4.1.5. TROMBOCITOPENIA:

Proceso anormal caracterizado por una marcada reducción en el número de las plaquetas.

Ko C.H., Kong C.K., investigaron el efecto del **ácido valproico** en niños tomando como parámetro el recuento plaquetario, observaron una disminución de ellas con dosis > 40 mg/kg por día²¹.

Un caso importante resulta ser la **aspirina**, fármaco que es empleado indiscriminadamente por formar parte del consumo popular o VSR. Wong K.S., Hok V., realizaron estudios en pacientes que ingresaron a un hospital regional en los años 1993 a 1998, encontrando que existe la posibilidad de padecer hemorragias o trombocitopenia por el uso frecuente de aspirina en pacientes con riesgo de enfermedad vascular²⁰.

Ishikita T., Ishiguro A., reportaron que la **carbamazepina** usada como anticonvulsivante, causa ocasionalmente serias enfermedades hematológicas. Niños de 12 años tratados por epilepsia con carbamazepina por 12 días presentaron difusas petequias y trombocitopenia^{24, 30}.

Es importante mencionar que se ha reportado un síndrome de pseudolinfoma debido a carbamazepina que se presenta como un eritema papular de todo el cuerpo y linfadenopatía generalizada, esto con el fin de evitar una quimioterapia innecesaria.

Otro fármaco que intervine notablemente en la reducción del número de plaquetas es la **Dorzolamida**, una sulfamida tópica ocular utilizada como terapia de un glaucoma por 35 años, desarrolló una severa trombocitopenia en un hombre de 83 años de edad²³.

Al hablar de problemas de coagulación la **heparina** sigue siendo el fármaco de elección a pesar de existir nuevos anticoagulantes. Los efectos clínicos de la heparina son meritorios, pero sus efectos adversos existen, puede presentar trombocitopenia asociada con osteoporosis y eosinofilia, reacciones en piel, alergia, entre otras. La trombocitopenia y los eventos trombóticos comienzan 5 o más días después de retirada la heparina; comparado con pacientes control, los

pacientes con efectos adversos que suspendieron el tratamiento presentaron títulos de anticuerpos IgG para factor A plaquetario inducidos por la heparina. Izban K.F. y Lietz H.W. realizaron estudios de comparación entre las pruebas PF₄/Heparin ELISA para diagnosticar el efecto de la trombocitopenia siendo el método de ELISA el mejor por su sensibilidad y especificidad que SRA (Prueba de liberación de serotonina)^{31, 34, 35}.

Por otra parte la **quinina** y **quinidina** pueden producir aglutinación de las plaquetas in vitro en presencia del complemento y del suero del paciente que ha presentado trombocitopenia después de consumir éstos fármacos^{7, 16}. Se realizaron análisis en 20 pacientes con tratamiento de quinidina, se encontró que induce trombocitopenia, este hallazgo se detectó por ensayos de MAIPA.

La **digitoxina** es otro fármaco que se ha considerado como causante de trombocitopenia, lo menciona Haro T. y colaboradores al observar a un paciente que recibió este tratamiento en una congestión coronaria presentando trombocitopenia y sobre todo altas concentraciones de digitoxina⁵⁹.

4.1.6. PANCITOPENIA (ANEMIA APLASICA):

Proceso anormal caracterizado por una marcada reducción en el número de todas las células de la sangre: hematíes, leucocitos y plaquetas.

Deficiencia de todos los elementos formes de la sangre debido a un fracaso de la capacidad regeneradora de la médula ósea. Puede responder a una enfermedad neoplásica de la médula o con mayor frecuencia a su destrucción por exposición

a agentes químicos tóxicos, radiaciones ionizantes o algunos medicamentos, entre ellos los antibióticos.

Se reportó un caso de aguda leucemia mieloide con progresiva macrocitosis, pancitopenia y severa displasia de médula ósea, inducida por la terapia de **acetazolamida** después de un acertado implante de un donador de médula. Lo que sugiere usarlo con precaución, especialmente en éstos casos ³⁶.

El **clopidogrel** pertenece a la clase de la tienopiridinas, se utiliza como inhibidor de la degeneración plaquetaria, Un hombre desarrolló anemia aplásica después de 5 meses de tratamiento con clopidogrel y no hubo otros factores que pudieran haberla causado ⁴⁵. A semejanza del clopidogrel la asociación entre **cloranfenicol** ocular y anemia aplásica no puede ser excluida aunque el riesgo sea bajo, solo se han reportado dos casos al respecto. La incidencia fue de 0.36 casos por millón en semanas de tratamiento ⁵⁰.

Un artículo reporta en Japón dos casos importantes al utilizar la **fenilhidantoína**, los pacientes se caracterizan por una severa anemia, reticulocitopenia, marcada hipoplasia selectiva de las células precursoras de los eritrocitos ¹⁴. Se realizó un estudio en un paciente esquizofrenico de 23 años de edad tratado con **perfenazina** encontrando el desarrollo de anemia aplásica, definida por la presencia de pancitopenia y médula ósea hipocelular, seria complicación del tratamiento antipsicótico ⁵¹.

4.1.7. TRANSTORNOS DE LA COAGULACIÓN⁷:

Los pacientes con defectos congénitos de los factores plasmáticos de la coagulación presentan habitualmente hemorragias musculares, articulares y de las cavidades corporales, horas o días después de sufrir una lesión. La mayoría de los trastornos hereditarios de la coagulación se deben a defectos de una sola proteína / factor de coagulación; dos procesos ligados al cromosoma X, los déficit de los factores VIII y IX, son los responsables de la mayoría de los trastornos congénitos de la coagulación. Estos pacientes merecen atención especial porque además de sangrar internamente pueden padecer invalidez crónica y exigir tratamiento médico especializado.

Los trastornos adquiridos de la coagulación son más frecuentes y más complejos, se deben a déficit de muchas proteínas o factores de la coagulación que afectan simultáneamente a la hemostasia primaria y secundaria. Los procesos hemorrágicos adquiridos más frecuentes son:

1. La coagulación intravascular diseminada (CID)
2. La diatesis hemorrágica de las hemopatías, y
3. El déficit de vitamina K y las complicaciones del tratamiento anticoagulante.

Soloheimo P., y colaboradores., realizaron un estudio en pacientes de entre 36 y 90 años de edad con antecedente de epistaxis. Dicho estudio concluyó que tienen mayor riesgo de padecer hemorragia intracerebral los pacientes que consumen altas dosis de **aspirina**^{19, 41}.

Los trastornos de la coagulación ocurren a diferentes niveles de la cascada de la coagulación como es el caso de una mujer de 75 años de edad con historia de

tuberculosis pulmonar y macroglobulinemia Waldenstrom's quien desarrolló un inhibidor de la coagulación factor XIII mientras era tratada con **isoniazida**. La paciente presentó hematoma subcutáneo, por lo que el fármaco fue suspendido. Este efecto es el séptimo caso reportado en la adquisición del factor XIII asociado con la ingesta de éste fármaco^{39, 41}.

Son poco frecuentes los resultados de los efectos de la **terapia hormonal** de reposición en la hemostasis y también hay pocas mujeres con enfermedades de arterias coronarias. Se observaron 118 mujeres postmenopausicas con terapia hormonal, los niveles de fibrinógeno, factor activador VII y factor antigénico VII no fueron significativamente influenciados por la terapia hormonal, pero inhibió el activador de plasminógeno tipo I a niveles significativamente bajos, por lo que se reduce los niveles de coagulación.

Sólo por mencionar un tratamiento que puede causar disfunción a nivel plaquetario se menciona al **óxido nítrico**, algunos estudios sugieren que el óxido nítrico puede causar dicho desorden a nivel hematológico, se presentó en pacientes ARDS que necesitaron este tratamiento con una alteración transitoria de la función de las plaquetas que significa prolongación en el tiempo de sangrado⁴².

Algunas otras reacciones adversas que han sido observadas y caracterizadas como trastornos de la coagulación se presentaron en un paciente de 81 años de edad admitido en el hospital con fiebre, disminución de apetito, después de ser tratado con **piperacilina sódica**, presentó trombocitopenia y colitis hemorrágica. Otro caso refiere a un hombre de 51 años de edad con desarrollo de ostiomielitis, daño renal y trombosis después de ser tratado con piperacilina. En el suero los niveles de IgE y eosinófilos mostraron incrementos significativos. Estas

observaciones sugieren que existe hipersensibilidad a dicho fármaco y que juega un papel importante en la patogénesis de trombosis. El retiro del fármaco y la terapia con anticoagulantes normalizan los efectos; este reporte describe que la piperacilina induce hipercoagulopatía ^{33, 44}.

Por otra parte en 1998 la Organización Mundial del Corazón concluyó que el usuario común de **anticonceptivos orales** tiene el riesgo de padecer trombosis venosa de 3 a 6 veces más que los no usuarios, aún con bajas dosis ¹⁸.

4.1.8. APLASIA ERITROCITARIA PURA ^{37, 38}.

La aplasia pura de células rojas (PRCA) es una rara complicación del tratamiento con isoniazida observada principalmente en adultos. Dos hermanos fueron expuestos al tratamiento con isoniazida y presentaron aplasia eritrocitaria pura, desapareciendo al suspender el tratamiento. Se consideró como un caso inexplicable de anemia durante la terapia de isonizida en niños.

Isoniazida es un fármaco de primera línea en el tratamiento de tuberculosis y su uso se ha incrementado como agente quimioprolifáctico. Es bien tolerado y raramente causa efectos adversos. Las anomalías hematológicas tales como: neutropenia, leucocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, anemia sideroblástica y anemia hemolítica autoinmune, solo han sido reportados con baja incidencia. La detección para evaluar el efecto adverso se realiza por la prueba inmunológica de linfocitos transformados.

5. DISCUSION

Después de administrar un fármaco el efecto deseado se acompaña a veces de efectos adicionales no buscados originalmente, si son dañinos o lesivos reciben el nombre de reacciones adversas a los fármacos, específicamente el presente trabajo estudió las alteraciones hematológicas causadas por el uso de diferentes fármacos, dichas alteraciones detectadas a través de pruebas de laboratorio.

En todos los fármacos se estudia la alteración de las pruebas clínicas hematológicas debido a que se debe indicar en la información para prescribir, sin embargo, una gran parte de estas alteraciones son detectadas en estudios farmacoepidemiológicos realizados después de que la molécula ya fue autorizada para comercializarse (farmacovigilancia).

El Hospital de Montepiedad en Francia describe a un paciente con artritis reumatoide al cual se le administraron bajas dosis de metotrexato desarrollando severa pancitopenia y colitis después de la administración de antibióticos en el tratamiento para una aguda pielonefritis. Este estudio sugiere que aún en bajas dosis en metotrexato puede interactuar seriamente con antibióticos provocando efectos adversos indeseables, por lo que la asociación de dichos fármacos debe ser considerada en el tratamiento contra la artritis, dicha observación debe ser mencionada en la información para prescribir, evitando así la posibilidad de poner en riesgo la salud del paciente⁶⁰.

Onofrij M. y colaboradores reportan el caso de cuatro pacientes con Enfermedad de Parkinson severa que al ser tratados con clozapina desarrollaron leucopenia con recuperación al suspender el tratamiento⁵⁴. Este estudio demuestra la

importancia de la farmacovigilancia para establecer nuevos criterios para la prescripción del medicamento.

Crofford L. J. y colaboradores administraron el tratamiento para osteoartritis y artritis reumatoide a 4 pacientes, el tratamiento consiste en la utilización de inhibidores de ciclo-oxigenasa 2 que pueden cambiar el balance hemostático predisponiendo a trombosis al paciente, por lo que sugieren sean controlados cuidadosamente por la complicación de los efectos adversos ⁵⁸.

También por estudios farmacoepidemiológicos se comprueba el efecto de la forma de administración del fármaco para presentar alteraciones de las pruebas clínicas hematológicas, a saber: Basin K.S. y cols. reportan el caso de un paciente con artritis reumatoide que desarrollo pancitopenia por tratamiento con metotrexato a bajas dosis en combinación con probenecid ⁵⁵. La forma de administración debe ser considerada para evitar que el fármaco pueda ser nocivo. Otro caso en el cual se empleo el metotrexato como tratamiento en el padecimiento ya mencionado dio lugar a controversia al mencionar que existe el riesgo de producir linfoma no Hodgkin, ya que al descontinuar el tratamiento la lesión desaparece completamente en 15 días ⁶³.

La farmacoepidemiología, permite conocer también impactos económicos de las alteraciones en las pruebas clínicas hematológicas como reacción adversa sobre el diagnóstico; ya que para emitir un diagnóstico acertado debe ser evaluado el paciente con una citometría hemática completa en el menor de los casos.

Otro aspecto importante a considerar en la prescripción de medicamentos que pueden causar alteraciones en las pruebas clínicas hematológicas, es la utilización de terapias combinadas en las que tal vez uno de los fármacos que las

constituyen no sea capaz de producir alteración alguna a nivel hematológico, sin embargo al combinarlo con otro o con otros principios activos, sea capaz de producir la reacción adversa, por potencialización del efecto ya sea por uno o por el otro. Se exponen las siguientes evidencias al respecto:

Los efectos potenciales hemolíticos de tres fármacos quimioterapéuticos en asociación con aspirina fueron evaluados in vitro mediante pruebas de estabilidad de glutatión, los estudios fueron realizados en la población de Basra, Iraq donde se tenía conocimiento de la existencia en la deficiencia de glucosa-6PDH provocada por primaquina, cloramfenicol y sulfanilamida ⁵⁶.

Reichardt P. y colaboradores muestran un estudio en donde la supresión de la médula ósea es una importante reacción adversa de los fármacos beta-lactámicos, investigaciones recientes sugieren que la piperacilina-tazobactam pueden causar toxicidad en médula ósea. Se analizaron 100 tratamientos I.V. de antibióticos en 38 pacientes con fibrosis quística con edad promedio de 14 años. Un paciente presentó definida trombocitopenia y neutropenia, dos pacientes más una disminución en leucocitos, dichas reacciones fueron producto tanto de la asociación como de las altas dosis empleadas ⁵⁷.

Yamamoto y colaboradores estudiaron a un paciente masculino de 83 años de edad con inflamación de cuello superior diagnosticada con avanzada metastasis. Después de la administración de la piperacilina sódica y tosufloxacin toclilato presentó fiebre, elevación de proteína C reactiva, niveles de neutrofilia y una infiltración pulmonar. El curso clínico y exámenes de laboratorio revelan que el síndrome de infiltración pulmonar con eosinofilia fue provocado por la asociación de los fármacos empleados en la terapia ⁶².

Esta revisión de fármacos que causan alteraciones en las pruebas clínicas hematológicas solamente muestran un breve resumen de ellos, lo más probable es que la lista sea mucho mayor debido a que a cada momento se incrementa el número de moléculas que presuntivamente causan la reacción adversa mencionada.

A lo largo de la recopilación de datos, se notó la importancia de los estudios farmacoepidemiológicos ya que la mayor parte de los fármacos presentan la evidencia de alterar las pruebas clínicas hematológicas en estudios realizados ya cuando dichas sustancias están siendo utilizadas como tratamiento en individuos enfermos, es decir, una vez que se encuentran ya en el mercado.

Un caso reportado por Reinke C. M., Thomas y Graves A. H. de aguda hemólisis asociada con la administración de trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) en una paciente con SIDA. Una precipitada disminución de células rojas, hemoglobina y hematocrito ocurrió después de que la mujer negra recibiera una dosis intravenosa de TMP/SMX, al presentar neumonía se suspende el tratamiento y tras repetidas transfusiones la paciente retorna a sus índices hematológicos normales. La hemólisis pudo ser potenciada por el incremento en la deficiencia de glucosa-6 PDH frecuentemente encontrada en la raza negra, por lo que se sugiere evaluar constantemente signos y síntomas de pacientes negros VIH positivos con tratamiento de TMP/SMX para evitar la anemia hemolítica ⁶¹.

El médico al prescribir medicamentos que producen alteraciones en las pruebas clínicas hematológicas debe tener en cuenta el factor riesgo-beneficio que pudiera afectar al paciente, esto en base a que varios, sino es que la mayoría de fármacos, poseen alteraciones hematológicas reversibles. También debe considerar antecedentes de hipersensibilidad del paciente al fármaco, presencia

de cualquier tipo de enfermedad o algún otro factor que fomente la aparición de reacciones adversas de tipo hematológico debida al tratamiento farmacológico a prescribir, ajustando, si es necesario la posología. Un ejemplo claro al respecto es el estudio realizado por Ravelli y colaboradores donde describen a un paciente con sistémica artritis juvenil idiopática que desarrolló síndrome de activación de macrófagos después de recibir metotrexato sugiriendo que este fármaco debe ser considerado como causante potencial del síndrome en niños con este padecimiento ⁶⁴.

Actualmente el médico dispone de muchos procedimientos seguros para el diagnóstico exacto de los trastornos sanguíneos y de varios fármacos para su tratamiento específico. Ya no es aceptable prescribir un fármaco sin antes determinar en lo posible, la naturaleza exacta de la anomalía. El buen tratamiento se basa en un conocimiento exacto de las propiedades farmacológicas de los principios activos hematopoyéticos a emplear.

En México la principal problemática de las reacciones adversas sobre las pruebas clínicas está determinada por la poca comunicación que existe entre el laboratorio clínico y el médico debido en gran parte a la alta demanda que existe en los hospitales públicos donde se prescribe conforme al cuadro básico de medicamentos. Las prescripciones y las solicitudes de exámenes de laboratorio se realizan conforme a formatos preestablecidos, sin tomar en cuenta las posibles alteraciones de pruebas clínicas que cause el medicamento. Por esta estructura de trabajo en México es muy difícil establecer un programa de farmacovigilancia eficaz en los hospitales públicos que constituyen una fuente importante de nuevos registros de reacciones adversas al atender a una gran parte de la población.

Todo lo anterior sugiere o confirma, cualquiera que sea el caso, la inclusión de un farmacéutico en el grupo de equipo de salud ya que es el profesional capacitado para la selección de fármacos, su administración y la terapéutica de seguimiento, ayudando para confirmar o descartar un diagnóstico, reduciendo errores de medicación. La capacidad del laboratorio para satisfacer las necesidades específicas del químico clínico se mide en función de la calidad, que exige una máxima contribución en lo que respecta al beneficio del paciente y al apoyo al médico, que debe llevarse a cabo con eficacia y economía; así, se puede obtener el mejor resultado en equipo que se pudiera desear, realizando prácticas apropiadas de las pruebas de laboratorio, es decir reduciendo al mínimo el uso de las pruebas; fundamentado en el pleno conocimiento de las posibles reacciones adversas que presenta el tratamiento empleado en cada paciente.

Además participa directamente en la evaluación de los fármacos para asegurar su eficacia, que sean menos tóxicos para incluirlos en los formularios institucionales. Los farmacéuticos comunitarios u hospitalarios tienen la responsabilidad de proveer información imparcial sobre las reacciones adversas de los medicamentos.

Otra actividad importante del farmacéutico es que puede mejorar el conocimiento del paciente sobre el régimen medicamentoso que se le prescribe.

En general la función del farmacéutico en la detección, evaluación y prevención de reacciones adversas es un aspecto primordial de las tareas cotidianas de muchos farmacéuticos que participan en la asistencia de pacientes internos y ambulatorios, por lo que esta revisión biblio-hemerográfica es para actualizar específicamente los conocimientos sobre las reacciones adversas de los

medicamentos en las pruebas clínicas hematológicas y apoyar de esta manera al médico en la prescripción de medicamentos.

Es importante resaltar la relación médico-paciente donde se debe considerar que la salud y la enfermedad no son estados que puedan definirse sobre bases físicas, sino que también de factores psicológicos y sociales para que el paciente recupere la característica de ser humano y la medicina deje de ser pura biología para convertirse en una disciplina compleja que requiere de los conocimientos de la sociología, de la psicología, de la historia, de la filosofía , se trata de tener un conocimiento tan profundo como el de la especialidad que se cultiva para apoyar al médico en la prescripción de medicamentos.

6. CONCLUSION

- Se realizó una revisión biblio-hemerográfica de las reacciones adversas de los medicamentos que alteran las pruebas clínicas hematológicas.
- Se determinó el efecto de las reacciones adversas de medicamentos en las pruebas clínicas hematológicas para evitar alteraciones en los resultados de laboratorio.
- Las penicilinas y el cloramfenicol son los fármacos que alteran más frecuentemente las pruebas clínicas hematológicas.
- La citometría hemática es la prueba de elección en el estudio de las alteraciones clínicas de los medicamentos así como la prueba de Coombs.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Goodman, A.; Goodman, L.; Gilman, A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. (1993). 8ª ed. Editorial Médica Panamericana. México, D.F. P.p. 1234
2. Rosestein Ster Emilio. Diccionario de Especialidades en Análisis Clínicos. (2000). 13ª ed. Ediciones P.L.M. P. p. 271-288
3. Pelta Fernández Roberto. Reacciones Adversas Medicamentosas. (1992). Ediciones Diaz. México. P.p. 3-21
4. American Medical Association. Drug Evaluation Annual. (1993). Dision of Drug and Toxicology. U.S.A. P.p. 39-49
5. Henry Bernard J. (1997). Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio. 9ª ed. Editorial Masson-Salvat Medicina. México. P.p. 1509
6. Kelton John G. Transfusión Sanguínea. Bases Teóricas y Aplicación Clínica. (1996). Ediciones Doyma. México. P.p. 1-10

7. Harrison, T. R. Principios de Medicina interna Vol I y II. (1998).
Editorial Interamericana. P.p. 480-488

8. Ruiz Argüelles Guillermo. Fundamentos de Hematología. (1995).
Editorial Médica Panamericana. P.p. 31-44

9. Naranjo Plutarco. Manual de Farmacología. (1997). Editorial Prensa
Médica Mexicana. P.p. 40-45

10. González Piña Miguel. Farmacia Hospitalaria y Comunitaria:
Nefrotoxicidad como reacción adversa de medicamentos. (2000).
F.E.S. Cuautitlán. U.N.A.M. P.p. 9-16

11. Dreisbach Robert. Manual de Toxicología Clínica. (1998). Editorial el
Manual Moderno. P.p. 267-450

12. Irish Journal of Medical Science. Carbimazole induced
agranulocytosis. 166 (4): 239-240,1997. Oct-Dec

13. British Journal of Haematology. Neutropenia and anemia due to
carbimazol dependt antibodies. Vol. 109 (1): 243-247, April 2000

14. Neurological Surgery. Diphenylhydantoina. Induced pure red cell aplasia after neurological surgery. 28 (8): 713-717, Aug 2000

15. Acta Bio-Medica del Ateneo Parmense. A clinical case of severe megaloblastic anemia during. Treatment with primidone. 60 (5-6): 245-248, 1999

16. Blood. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) is a target glycoprotein in drug-induced thrombocytopenia. 96: 1409-1414, 2000

17. Angel M. Gilberto. Interpretación clínica del laboratorio. (1996). Editorial Médica Internacional. P.p. 160-165

18. Journal of Medicine. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. 344 (20): 1527-1535, May 17, 2001

19. Neurology. Aspirine-associated intracerebral hemorrhage: clinical and radiologic features. 54(12): 2298-2301, 2000 Jun 27

20. Stroke. Use of aspirin, epistaxis and untreated hypertension as risk factors for primary intracerebral hemorrhage in middle-aged and elderly people. 32 (2): 399-404, 2000 Feb

21. Hong Kong Medical Journal. Valproic acid and thrombocytopenia: cross-sectional. 7(1): 15-21, 2001 Mar

22. Journal of the Louisiana State Medical Society. Transient visual loss due to severe anemia in a patient with AIDS. 15(2): 82-85, 1999 Feb

23. Journal of Glaucoma. Dorzolamide-induced immune thrombocytopenia: a case report and literature review. 10(2): 133-135, 2001 Apr

24. American Journal of Hematology. Carbamazepine-induced thrombocytopenia defined by a challenge test, 62(1):52-55, 1999 Sep

25. Clinical Immunology & Immunopathology. Procainamide-induced agranulocytosis differs serologically and clinically from procainamide-induced leukopenia. 78(2): 112-119, 1996 Feb

26. American Journal of Clinical Pathology. Immune hemolytic anemia associated with Probenecid. 83(3):391-394, 1985 Sep
27. American Journal of the Medical Sciences. Hyperlactatemia and hemolysis in G-6PD deficiency after nitrofurantoin ingestion. 272(2): 201-204, 1996 Sept-Oct
28. Histopathology. Two unusual pathological reactions to Nitrofurantoin case reports. 10(7):701-706, 1996 Jul
29. Panminerva Medica. Adverse drug reaction to Rifampim: a case with long lasting antiplatelet antibodies. 39(1):64-66, 1997 Mar
30. Journal of Dermatology. Pseudolymphoma syndrome due carbamazepine. 26 (5): 329-331, 1999 May
31. Medical Clinics of North America. Heparine induced thrombocytopenia, paradoxical thromboembolism, and other side effects of heparin therapy. 82 (3): 635-638, 1998

32. **Reviews of Infections Diseases.** Adverse reactions to prolonged treatment with high doses of carbenicillin and ureidopenicillins. 13(1): 68-72, 1991 Jan-Feb

33. **Annals of Hematology.** Thrombotic thrombocytopenia purpura caused by piperacillin successfully treated with plasma infusion. 79(10): 593-595, 2000 Oct

34. **Seminars in Thrombosis & Hemostasis.** Comparison of two PF₄/Heparin ELISA assays for the laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. 25 suppl 1:51-56, 1999

35. **Annals of Internal Medicine.** Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. 135(7): 502-506, 2000 Oct 2

36. **Bone Marrow Transplantation.** Acetazolamide-induced severe pancytopenia mimicking myelodysplasia relapse following allogeneic bone marrow transplantation. 21(3): 309-311, 1998 Feb

37. **Journal of Pediatrics.** Isoniazid-induced pure red cell aplasia in two siblings. 132 (5) 898-900, 1998 May

38. **European Journal of Medical Research. Lymphocyte transformation test for the evaluation of adverse affects of antituberculous drugs. 4(2): 67-71, 1999Feb 25**

39. **American Journal of Medicine. Hemorrhagic disorder due to an isoniazid-associated acquired factor XIII inhibitor in a patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. 90(5): 639-645, 1991 May**

40. **Archives the Pediatric. Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy. 7(7): 745-747, 2000 Jul**

41. **Thrombosis Research. The effects of hormone replacement therapy on hemostatic variables in women with angiographically verified coronary artery disease 8 results from the estrogen in woman with atherosclerosis study. 98(1): 19-27, 2000 April**

42. **Intensive Care Medicine. Anticoagulative effect of nitric oxide inhalation in ards. 24(8): 837-838, 1998 Aug**

43. Bangladesh Medical Research Council Bulletin. Agranulocytosis-a case report. 26(2): 65-68, 2000 Aug
44. Internal Medicine. Hypercoagulopathy with piperacillin administration in osteomyelitis. 39(5): 424-427, 2000 May
45. Lancet. Fatal aplastic anemia associated a clopidogrel. 357(9254): 446, 2001 Feb 10
46. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. Cefotetan-induced hemolytic anemia: a case report and review of the literature. 124(9): 344-346, 2000 Sep
47. Journal Pediatric Hematology Oncology. Two cases of autoimmune neutropenia possibly induced by beta-lactam antibiotics in infants. 22(6): 533-538, 2000 Nov-Dec
48. Southern Medical Journal. Agranulocytosis and near fatal sepsis due to "mexican aspirin". 89(6): 612-614, 1996 Jun

49. Diseases of the Colon & Rectum. Fournier gangrene after hemorrhoidectomy association with drug-induced agranulocytosis report of a case. 42(12): 1644-1648, 1999 Dec
50. British Journal of Clinical Pharmacology. Possible association between ocular chloramphenicol and aplastic anemia-the absolute risk is very low. 46(2): 181-184, 1998 Aug
51. Canadian Journal of Clinical Pharmacology. Acquired aplastic anemia secondary to perphenazine. 6(3): 169-171, 1999 Autumn
52. Kaohsiung Journal of Medical Science. Severe granulocytopenia secondary to chlorpromazine despite concurrent lithium treatment a case report. 13(10): 635-638, 1997 Oct
53. PLM – Latina. México, 2001
54. Onofrij M., Thomas A. and collaborators. Neurological Sciences. Leucopenia induced by low clozapine in Parkinson's disease recedes shortly after drug withdrawal clinical case descriptions with commentary on switch-over to clozapine. 21(4): 209-215, 2000 Aug

55. Basin K. S. and cols. *Journal of Rheumatology*. Severe pancytopenia in a patient taking low dose methotrexate and probenecid. 18(4): 609-610, 1991 Apr
56. Ali N.A. and collaborators. *Eastern Mediterranean Health Journal*. Haemolytic potential of three chemotherapeutic agents and aspirin in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. 5(3): 457-464, 1999 May
57. Reichardt P. and collaborators. Leukocytopenia, thrombocytopenia and fever related to piperacillin-tazobactam treatment-a retrospective analysis in 38 children with cystic fibrosis. 27(6): 355-356, 1999 Nov-Dec
58. Crofford L. J., Oates J. C. and collaborators. *Arthritis & Rheumatism*. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors a report of four cases. 44(4): 984, 2001 Apr

59. Haro T., Shimoike and collaborators. Japanese Circulation Journal. Severe thrombocytopenia caused by digitoxine intoxication in a patient with heart failure associated with Sjogren's syndrome. 64(4): 309-311. 2000 Apr
60. Nanke Y., Kotake S. Clinical Rheumatology. Pancytopenia and colitis with Clostridium difficile in a rheumatoid arthritis patient taking methotrexate, antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. 20(1): 73-75, 2001
61. Reinke, Thomas J. K. And Graves J. H. Journal of Pharmacy Technology. Apparent hemolysis in an aids patient receiving trimetoprim/sulfamethoxazole. 11(6): 256-262; quiz 293-295, 1996 Nov-Dec
62. Yamamoto T. and collaborators. Oral Oncology. Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE) syndrome induced by antibiotics. PIPC and TFLX during cancer treatment. 37(5): 471-475, 2001 Jul

63. Tournadre A. D'Incan M. Mayo Clinic Proceedings. Cutaneous lymphoma associated with Epstein-Barr virus infection in 2 patients treated with methotrexate. 76(8): 845-848, 2001
64. Ravelli A., Caria M. C. Buratti S. Journal of Rheumatology. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. 28(4): 865-867. 2001 Apr
65. Oishi Y., Sando Y., Tajima S. Respirology Indomethacin induced bulky lymphadenopathy and eosinophilic pneumonia. 6(1): 57-60, 2001 Mar
66. Ruíz Argüelles Guillermo. Fundamentos de Hematología. Editorial Médica Panamericana. 1998. Pp 31-42.
67. Bevan. Fundamentos de Farmacología, Introducción a los Principios de Acción de los Fármacos. Segunda Edición. Harper and Row Latinoamericana. México. 1982. Pp 63-73.

8. ANEXO

Existen algunos factores a considerar antes de emitir un diagnóstico en la interpretación de resultados:

HEMOLISIS:

La hemólisis es una de las interferencias más frecuentes que ocurren en las pruebas clínicas de laboratorio, los casos de hemólisis se producen durante y después de la extracción sanguínea por:

- Excesiva aspiración en la extracción de la sangre hacia la jeringa (especialmente a través de una aguja fina).
- Excesiva fuerza en la expulsión de la sangre desde la jeringa (especialmente a través de una aguja fina).
- Extracción de la sangre mediante tubos de vacío de gran volumen (vacutainer) debido a la fuerza con la que entra y choca contra las paredes del tubo.
- Presión negativa aplicada a la sangre ya extraída en una jeringa mientras se realiza la tentativa de relocalizar la vena cuando se ha “perdido” (es decir desde la cual la aguja ha sido inadvertidamente retirada).

- Excesivo estasis de sangre cuando la vena se ocluye durante la extracción sanguínea.
- Excesivo bombeo o presión de la extremidad para mantener el flujo sanguíneo cuando la recogida se hace directamente al tubo de muestra.
- Agitación excesiva del tubo de muestra cuando se mezcla la sangre con el anticoagulante.
- Congelación de la muestra sanguínea.
- Centrifugación de la sangre a velocidad demasiado alta y/o tiempo prolongado.
- Lipemia: un aumento en la fragilidad mecánica de los eritrocitos (relativa a cambios en la composición lipídica de la membrana eritrocitaria) causa que las muestras sanguíneas lipémicas se hemolicen tan solo por la manipulación.
- El valor de hematocrito y el recuento de eritrocitos se reducirán por la pérdida de eritrocitos.
- La hemólisis que es insuficiente para causar coloración rojiza evidente en el plasma inmediatamente después de la extracción será casi seguramente intravascular en su origen.

LIPEMIA:

Se refiere a una turbidez claramente visible (blanquecina o lechosa) causada por una elevada concentración de lípidos.

Normalmente se debe a la extracción poco después de una ingesta rica en grasas entre la media y las seis horas, pueden permanecer entre seis y doce horas.

Alternativamente, los lípidos de una muestra pueden retirarse mediante enfriamiento por doce horas y decantación de la capa clara o por varias diluciones de plasma/suero con solución salina corrigiendo los resultados midiendo con un patrón plasma/suero.

Afecta principalmente a la hemoglobina, dando un valor falsamente elevado de la CMHG.