



Trombocitopenia inducida por fármacos

Asist. Dr. Ángel Leal, Asist. Dra. Maite Inthamoussu

Introducción

Se define **trombocitopenia** como una reducción **del número de plaquetas circulantes en sangre por debajo de 100,000-150,000/mm³**. Según el recuento plaquetario, se clasifica en leve ($> 50,000/\text{mm}^3$), moderada ($10,000\text{-}50,000/\text{mm}^3$) o grave ($<10,000/\text{mm}^3$) ^(1,2).

Existe un amplio espectro clínico que puede desencadenar o acompañar la reducción del recuento plaquetario. Así mismo, la clasificación de las trombocitopenias es extensa y en función de la gravedad de la reducción del recuento plaquetario y considerando la función de las plaquetas en la hemostasia, se pueden observar manifestaciones clínicas que varían desde hemorragias espontáneas leves como equimosis o petequias hasta hemorragias graves como se evidencia en la **púrpura trombocitopénica** ^(1,2).

Clásicamente se clasifica en primaria (idiopática) cuando carece de asociación con alguna intercorrenencia o secundaria cuando está involucrada una patología de base o por ejemplo, exposición a fármacos ⁽³⁾. Por lo tanto, las TIF podrían considerarse una reacción adversa.

En este artículo, nos centraremos en abordar fundamentalmente las causas y abordaje terapéutico de las trombocitopenias inducidas por fármacos.

Epidemiología, clasificación y fármacos involucrados

La carga real epidemiológica de la trombocitopenia inducida por fármacos (TIF) no puede determinarse de manera sencilla, ya que la identificación de todos estos casos está claramente afectada por un diagnóstico y notificación insuficientes. Sin embargo, se ha estimado que hasta una cuarta parte de los pacientes en estado crítico tienen un riesgo aumentado de desarrollar TIF y que la incidencia mundial general es de aproximadamente 10 casos por millón de personas al año

⁽¹⁾.

Existen múltiples fármacos implicados en la TIF. Debe considerarse que no todos los pacientes tratados con fármacos potencialmente asociados se verán afectados ⁽⁴⁾. Se mencionan algunos fármacos en la tabla 1.



Tabla 1. Fármacos que se consideran como posibles causantes de trombocitopenia.

Antimicrobianos	Aciclovir, adefovir, anfotericina B, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, fluconazol, ganciclovir, gentamicina, indinavir, isoniazida, linezolid, lopinavir/ritonavir, penicilina, rifampicina, trimetoprim/sulfametoxazol y vancomicina.
Analgésicos y antiinflamatorios	Acetaminofén, ácido acetilsalicílico, diclofenaco, indometacina, naproxeno, piroxicam y sulfasalazina
Antiepilépticos	Carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina y ácido valpróico.
Psicofármacos	Clorpromazina, clozapina, diazepam, haloperidol, olanzapina y quetiapina.
Agentes cardiovasculares	Amiodarona, atenolol, captopril, digoxina, enalapril, hidralazina, nifedipino, nitroprusiato y propranolol.
Anticoagulante o antiagregantes	Abciximab, clopidogrel, heparinas, protamina, ticlopidina y tirofiban.
Quimioterápicos	Bleomicina, oxaliplatino y rituximab
Otros	Cocaína, etanol, peginterferón α -2a y sales de oro.

Cuando se hace referencia a trombocitopenia inducida por medicamentos, a su vez, esta cuenta con subclasificaciones que se pueden superponer y corresponde:

- Inmunomediadas.
- No inmunomediadas.

ó

- Supresión de la médula ósea y deterioro de los megacariocitos.
- Destrucción periférica de las plaquetas.

La **TIF no inmunomediada** se describe como un efecto citotóxico directo de las moléculas del fármaco sobre los megacariocitos y/o las plaquetas, lo que lleva a una trombopoyesis disfuncional en la médula ósea o a un aumento de la destrucción plaquetaria en la circulación, respectivamente. De los fármacos asociados, comúnmente se asocian los antineoplásicos, ya que muchos de estos compuestos son directamente tóxicos para las células madre hematopoyéticas aunque existen fármacos como oxaliplatino que puede causar trombocitopenia aguda grave mediada por anticuerpos. Otros fármacos que han demostrado mielosupresión son antimicrobianos como linezolid. Las TIF por toxicidad directa podrían considerarse como



reacciones adversas de tipo A, es decir, dosis-dependientes y relacionadas con el mecanismo de acción de los fármacos. Por lo tanto, existiría un mayor riesgo de trombocitopenia o mayor descenso del recuento plaquetario con dosis más elevadas ⁽¹⁻⁴⁾.

En la tabla 2 se describen los principales fármacos asociados a trombocitopenia secundaria a medicamentos no inmuno mediada.

Tabla 2. Fármacos asociados con trombocitopenia no inmune.	
<i>Producción de plaquetas afectada</i>	Quimioterapia, antineoplásicos, interferón alfa, linezolid, diuréticos tiazídicos, etanol y ganciclovir.
<i>Efecto pro apoptótico</i>	Tamoxifeno, metotrexato, doxorrubicina, ácido acetilsalicílico, vancomicina y cisplatino.

En cuanto a la **trombocitopenia inmunomediada inducida por fármacos (TIIF)**, más de 300 fármacos se han implicado como causales ^(1, 2). Constituyen reacciones adversas de tipo B, no relacionadas con el mecanismo de acción o la dosis. La TIF inmunomediada es quizás la forma más frecuente de trombocitopenia causada por la destrucción acelerada de plaquetas y siempre está mediada por un anticuerpo dependiente del fármaco. Los fármacos más comúnmente reportados son quinina, quinidina, trimetoprima/sulfametoxazol, vancomicina, penicilina, rifampicina, carbamazepina, ceftriaxona, ibuprofeno, mirtazapina, oxaliplatino y suramina, así como los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Sin embargo, **el fármaco más comúnmente implicado en la TIIF es heparina**, que clínicamente está asociado a hemorragias y complicaciones tromboembólicas potencialmente mortales ^(4, 5). Muchos fármacos son capaces de desencadenar trombocitopenia al reducir la celularidad de la médula ósea (de hipoplasia a aplasia grave) o al interferir con la maduración celular sin afectar la celularidad general ^(1, 2, 6). Se han asociado varios mecanismos patogénicos con la TIIF como se muestra en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3. Mecanismos involucrados en diferentes tipos de trombocitopenia inmune inducida por fármacos.		
Tipo	Mecanismo	Ejemplos
Anticuerpo inducido por hapteno	El fármaco se une a la membrana plaquetaria y promueve la respuesta de anticuerpos.	Penicilina y derivados, cefalosporinas
Anticuerpo tipo "quinina"	El fármaco se une al fragmento Fab del anticuerpo y/o a la glicoproteína (GP) de membrana, aumentando la afinidad del anticuerpo y su unión a la GP plaquetaria.	Quinidina, quinina, antibióticos (vancomicina, rifampicina, sulfametoxazol), anticonvulsivantes



Anticuerpo específico del fármaco	El anticuerpo reconoce el anticuerpo monoclonal unido a su objetivo.	Abciximab
Anticuerpo dependiente de antagonista del receptor de fibrinógeno	El fármaco se une a la GP IIb/IIIa, induciendo cambios conformacionales, luego es reconocido por el anticuerpo.	Tirofiban, eptifibatide
Inducción de autoanticuerpos	El fármaco induce la formación de autoanticuerpos que se unen únicamente a la GP plaquetaria.	Procainamida, sales de oro, L-dopa y probablemente varios anticuerpos monoclonales terapéuticos.
Complejos inmunes	El fármaco se une al factor plaquetario 4 (PF4), induciendo anticuerpos que activan plaquetas a través de los receptores FcγRIIa.	Heparina, protamina

Cabe destacar que incluso fármacos tradicionalmente considerados de bajo riesgo pueden, en ocasiones, inducir una trombocitopenia transitoria donde el mecanismo aún no está completamente comprendido. Generalmente, aparece 48 horas después del inicio del tratamiento y desaparece generalmente 48 horas tras su suspensión.

Diagnóstico

El **diagnóstico** de trombocitopenia inducida por fármacos suele ser un desafío ya que la expresión clínica puede ir desde cuadros asintomáticos a complicaciones graves. A su vez, la mayoría de los pacientes hospitalizados o en atención ambulatoria, por lo general reciben múltiples fármacos y/o presentar comorbilidades que también pueden causar trombocitopenia ⁽¹⁻³⁾.

En la tabla 4 se presentan criterios estandarizados para evaluar la evidencia de una relación causal entre el fármaco y la trombocitopenia ⁽¹⁾.

Tabla 4. Criterios estandarizados para evaluar la evidencia de una relación causal entre el fármaco y la trombocitopenia.
Criterios estandarizados
1. El fármaco sospechoso precede a la trombocitopenia y, tras la suspensión, ésta se resuelve completamente.
2. El fármaco ha sido el único administrado antes del inicio de la trombocitopenia o se ha seguido con otros fármacos tras la suspensión del mismo con un recuento de plaquetas normal.



3. Se excluyen otras etiologías de trombocitopenia.	
4. La reexposición al fármaco produce trombocitopenia.	
Niveles de evidencia	Criterios cumplidos
Definitivo	1, 2, 3 y 4
Probable	1, 2 y 3
Posible	Solo criterio 1
Improbable	No se encuentra ninguno de los criterios

El recuento sanguíneo completo y el examen del frotis de sangre periférica son pruebas rápidas que pueden proporcionar información importante sobre la presencia de trombocitopenia y también permiten excluir la pseudotrombocitopenia causada por agregación plaquetaria *in vitro* (es decir, pseudotrombocitopenia inducida por EDTA) o determinar si la trombocitopenia es aislada o está asociada con una disminución en el recuento de otras líneas celulares ⁽³⁾.

Otro aspecto significativo es la velocidad de reducción del recuento plaquetario, que puede ser gradual (por ejemplo, semanas), sugiriendo una supresión progresiva de la médula ósea, o aguda (por ejemplo, en pocos días), lo que sería más indicativo de TIF mediada por mecanismos inmunológicos. Durante el análisis automatizado del recuento sanguíneo completo y el frotis de sangre periférica, también es posible identificar plaquetas de mayor tamaño lo que podría representar una liberación temprana de plaquetas menos maduras, un hallazgo más frecuente en pacientes con TIF ⁽¹⁻³⁾.

Anticuerpos plaquetarios dependientes de fármacos

La demostración *in vitro* de la presencia de inmunoglobulinas unidas a plaquetas o específicas de plaquetas durante la exposición a un determinado fármaco es fundamental para confirmar el diagnóstico clínico de DIT inmunomediada y autoinmune. Las pruebas de laboratorio convencionalmente utilizadas incluyen pruebas indirectas de anticuerpos plaquetarios para identificar anticuerpos específicos en suero o plasma, y pruebas directas de anticuerpos plaquetarios para detectar auto anticuerpos unidos a las plaquetas del paciente ^(1-3, 6).

Se han desarrollado diversas técnicas para detectar anticuerpos dependientes de fármacos, sin embargo, pueden producirse resultados falsos negativos debido a la baja sensibilidad de algunos métodos. Además, en algunos casos, la DIT puede ser causada por un metabolito del fármaco en lugar del fármaco primario, lo que puede reducir significativamente la sensibilidad de la prueba ^{(1-3,}

⁶⁾.



Abordaje terapéutico

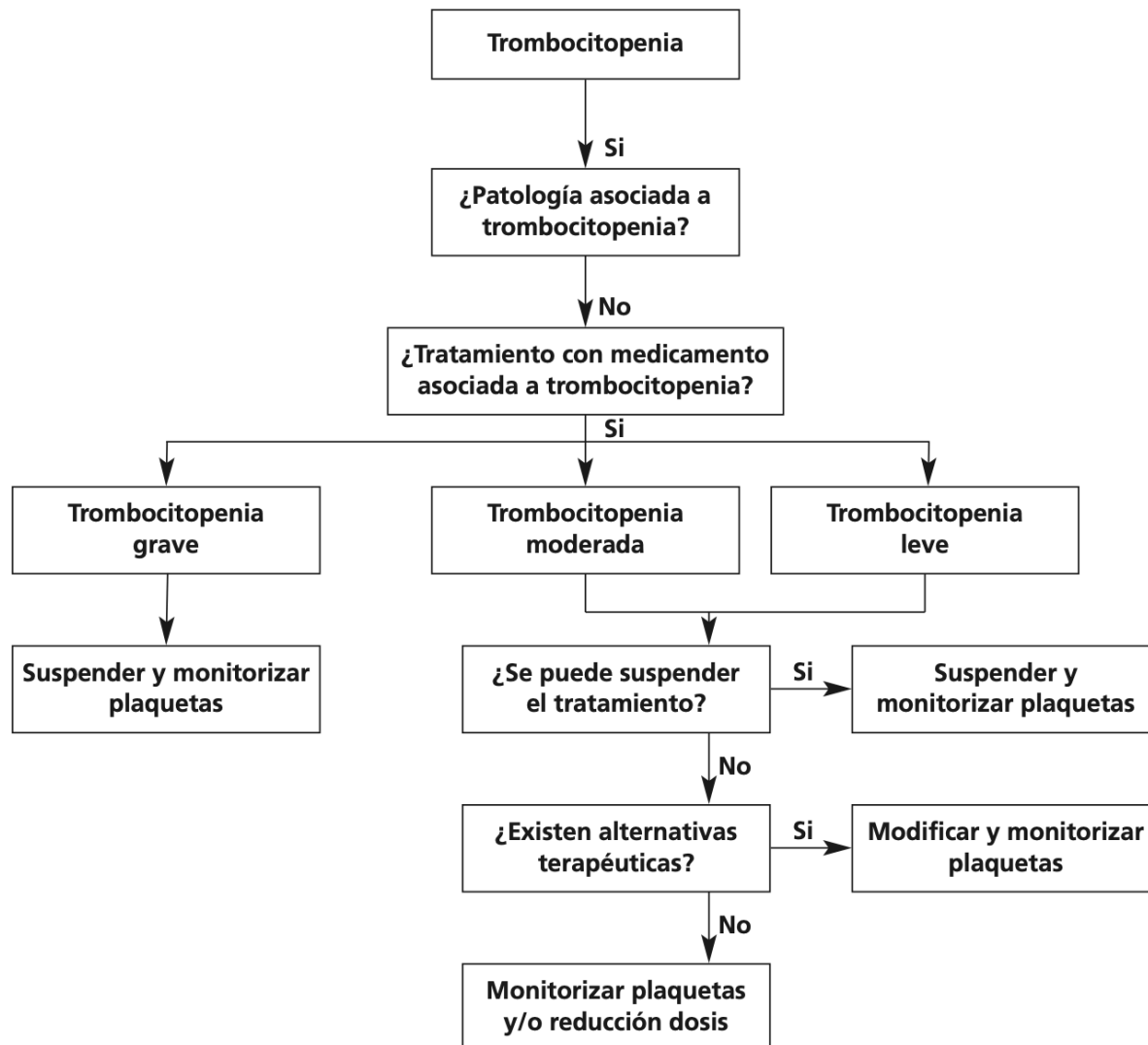
En el **manejo** de la TIF lo más importante a tener en cuenta es la gravedad de la trombocitopenia y en el caso de clasificarla como **grave** (recuento de plaquetas $<10.000 /\text{mm}^3$), la recomendación es suspender el fármaco responsable, debido al elevado riesgo de sangrado y al posible compromiso vital ⁽¹⁻³⁾.

Se recomienda realizar un recuento de plaquetas cada 24 horas hasta la normalización de las mismas o alta hospitalaria del paciente ⁽¹⁻³⁾.

En el caso de trombocitopenias **leves - moderadas**, si no hay otra alternativa terapéutica, ya sea por el fármaco o bien por las características del paciente, la actitud a seguir es mantener el tratamiento y monitorizar dado que el riesgo de sangrado es menor. En algunos casos en los que no se dispone de otra alternativa terapéutica y principalmente para las TIF no inmunomediadas, se puede valorar reducir la dosis del fármaco. Los algoritmos (Figura 1 y tabla 5) son orientativos y las decisiones clínicas se individualizan en función del balance beneficio riesgo en cada paciente ⁽¹⁾.



Figura 1. Algoritmo de manejo de trombocitopenia inducida por fármacos * ⁽¹⁾.



* Extraído de: Seco-Melantuche R, Delgado-Sánchez O, Álvarez-Arroyo L. Incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados. *Farm Hosp [Internet]*. 2013 [citado 2025 Mar 13];37(1):36-42. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v37n1/05original04.pdf>.



Tabla 5. Algoritmo para el manejo de trombocitopenia inmunomediada inducida por fármacos (TIIF)		
Pregunta	Respuesta	Acción
¿El nadir del recuento plaquetario es menor de $20 \times 10^9/L$?	No	TIIT poco probable
	Sí	Continuar con la evaluación
¿Hay sangrado?	No	TIIT poco probable
	Sí	Continuar con la evaluación
¿El recuento plaquetario disminuyó entre 5 y 10 días después del inicio de un nuevo fármaco, o dentro de las primeras horas tras la primera exposición o la reexposición a un fármaco previamente tomado?	No	TIIT poco probable
	Sí	Continuar con la evaluación
¿El fármaco ha sido previamente implicado en TIIT según criterios clínicos y de laboratorio?	No	TIIT poco probable
	Sí	Suspender el fármaco $\pm$ transfusión de plaquetas, inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y corticosteroides si hay sangrado grave. Realizar pruebas de laboratorio para detectar anticuerpos plaquetarios dependientes de fármacos durante la trombocitopenia o considerar la reexposición al fármaco bajo supervisión médica una vez resuelta la trombocitopenia. Aconsejar al paciente evitar el fármaco implicado de manera indefinida si la TIIT se confirma o es probable.

Conclusiones

Las trombocitopenias inducidas por fármacos constituyen reacciones adversas definidas por una reducción del recuento plaquetario por debajo de $100,000-150,000/mm^3$. Pueden diferir en gravedad, considerando el grado de la trombocitopenia, así como en las manifestaciones clínicas (asintomáticas o sintomáticas). A su vez, el mecanismo involucrado puede ser inmunomediado o no inmunomediado, estos últimos debido principalmente a toxicidad directa sobre la médula ósea. Según la severidad de la trombocitopenia y la presentación clínica puede ser necesaria la suspensión del tratamiento.



Como buena práctica se recomienda considerar que el hallazgo de trombocitopenia debe tener entre sus diagnósticos etiológicos diferenciales a los medicamentos, sobre todo en pacientes que están utilizados los más frecuentemente asociados a este riesgo (antibióticos, antiepilépticos). Sin embargo, no es necesario considerar la monitorización basal de rutina.

Cómo citar este artículo

Leal A, Inthamoussu M. Trombocitopenia inducida por fármacos. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2025. [Citado: año, mes] 2025; 16(1). 9 páginas.

Bibliografía

1. Seco-Melantuche R, Delgado-Sánchez O, Álvarez-Arroyo L. Incidencia de trombocitopenia inducida por fármacos en pacientes hospitalizados. Farm Hosp [Internet]. 2013 [citado 2025 Mar 13];37(1):36-42. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/fh/v37n1/05original04.pdf>.
2. Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics. Semin Thromb Hemost. 2020;46(3):264-274. doi:10.1055/s-0039-1697930
3. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):576-583. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.576. PMID: 30504360; PMCID: PMC6246020.
4. May J, Westbrook B, Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia: An illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(5):100283. Published 2023 Jun 22. doi:10.1016/j.rpth.2023.100283
5. Hvas AM, Favaloro EJ, Hellfritzsch M. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment. Expert Rev Hematol. 2021;14(4):335-346. doi:10.1080/17474086.2021.1905512
6. Vayne C, Guéry EA, Rollin J, Baglo T, Petermann R, Gruel Y. Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. J Clin Med. 2020 Jul 13;9(7):2212. doi: 10.3390/jcm9072212. PMID: 32668640; PMCID: PMC7408966.