

Trombocitopenia inducida por fármacos

Drug-induced thrombocytopenia

Gilberto Soler Noda, Suharmi Aquino Rojas, Antonio Bencomo Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La trombocitopenia puede tener varias causas, como la utilización de determinados fármacos. Los mecanismos causantes de la trombocitopenia inducida por fármacos incluyen disminución en la producción (supresión medular) o incremento en la destrucción (por mecanismos inmunes). Adicionalmente, la seudotrombocitopenia es un efecto *in vitro*, que se distingue de una real trombocitopenia inducida por medicamentos. Los estudios epidemiológicos son pocos, difieren en la metodología utilizada y describen una incidencia de 10 casos por millón de habitantes por año. El mecanismo fundamental de la trombocitopenia inducida por fármacos no está completamente esclarecido, pero al menos se plantean seis posibles mecanismos: anticuerpos inducidos por haptenos, anticuerpos dependientes del fármaco, inhibidores del complejo GP IIb-IIIa, autoanticuerpos inducidos por la droga, complejos inmunes y trombocitopenia inducida por heparina. La diana para los anticuerpos dependientes del fármaco son las glucoproteínas de la membrana plaquetaria, como las glucoproteínas Ib/IX y GPIIb/IIIa. El diagnóstico de trombocitopenia inducida por fármacos puede consistir en la identificación de síntomas clínicos (hematomas, petequias, sangramientos), la cuidadosa evaluación de la relación causal con el fármaco sospechoso, las investigaciones generales de laboratorio (conteos en sangre total, extendidos de sangre periférica, para descartar seudotrombocitopenia) y las pruebas serológicas para plaquetas. La trombocitopenia inducida por fármacos es una reacción adversa a medicamentos relativamente raros cuyas consecuencias pueden ser graves.

Palabras clave: trombocitopenia inducida por fármacos; trombocitopenia inducida por drogas; seudotrombocitopenia; glucoproteína Ib/IX; glucoproteína IIb/IIIa.

ABSTRACT

Thrombocytopenia can have several causes, including the use of certain drugs. The mechanism behind drug-induced thrombocytopenia is either a decrease in platelet production (bone marrow suppression) or an increased destruction (immune-mediated thrombocytopenia). In addition, pseudothrombocytopenia, an *in vitro* effect, has to be distinguished from true drug-induced thrombocytopenia. A small number of epidemiological studies, differing largely in the methodology used, describe incidences in the magnitude of 10 cases per 1 000 000 inhabitants per year. The underlying mechanism of drug-induced immune thrombocytopenia is not completely clarified, but at least six different types of antibodies appear to play a role; hapten-induced antibody, drug-dependent antibody ("compound" or "conformational-dependent" antibody), GPIIb-IIIa inhibitors, drug-induced autoantibody, immune complex and heparin-induced thrombocytopenia. Targets for drug-dependent antibodies are glycoproteins on the cell membrane of the platelets, such as glycoprotein (GP) Ib/IX and GPIIb/IIIa. Diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia may consist of identifying clinical symptoms (bruising, petechiae, bleeding), a careful evaluation of the causal relationship of the suspected causative drug, general laboratory investigation, such as total blood count and peripheral blood smear (to rule out pseudothrombocytopenia), and platelet serology tests. Although drug-induced thrombocytopenia is a relatively rare adverse drug reaction, its consequences may be severe.

Keywords: Drug-induced thrombocytopenia; pseudothrombocytopenia; GP Ib/IX; GPIIb/IIIa.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inducida por fármacos (TIF), es causa común de conteos bajos de plaquetas. Fue descrita por primera vez por Vipan, en el año 1865,¹ quien notó la aparición de púrpura en pacientes tratados con quinina. Aún en estos días la quinina es causa bien descrita de trombocitopenia inducida por medicamentos;² sin embargo, la lista de fármacos involucrados es inmensa. La incidencia real de este estado patológico es desconocida, se estima que afecta al 25 % de los pacientes críticos para una incidencia anual de 10 casos por millón de habitantes. Afortunadamente afecta una pequeña proporción de pacientes expuestos a determinados medicamentos.³

Los mecanismos fisiopatológicos de la TIF son diversos, pero pueden ser agrupados en dos grandes categorías:

1. **Disminución en la producción de plaquetas vía supresión medular:** generalmente, atribuido a mielosupresión, efecto común y anticipado de la quimioterapia citotóxica; se reporta que algunos agentes quimioterapéuticos pueden inducir trombocitopenia secundario a mecanismos inmunes.⁴⁻⁶ En adición, la supresión selectiva de la producción megacariocítica mediada por diuréticos tiazídicos, etanol y tolbutamida puede conducir esporádicamente a trombocitopenia⁷ y a trombocitopenia grave secundaria a mecanismos inmunes.
 2. **Aclaramiento plaquetario periférico:** usualmente por uno o varios mecanismos inmunes. La destrucción no inmune de las plaquetas puede ser resultante de
-

tratamientos con un pequeño grupo de agentes antineoplásicos como la bleomicina, que puede provocar púrpura trombótica microangiopática en su variante de síndrome hemolítico urémico ⁷. El consumo de plaquetas por mecanismos inmunes está asociado a un gran número de fármacos y mecanismos.

El diagnóstico de TIF presenta varios desafíos. Primero, es difícil probar que la disminución en las cifras de plaquetas está relacionada con el medicamento, especialmente cuando se carece de conteos frecuentes de plaquetas que puedan conducir a una relación temporal entre la administración de la droga y la trombocitopenia. Como resultado, la TIF puede ser pasada por alto clínicamente, en esencia porque el diagnóstico diferencial puede ser extenso, especialmente en el paciente crítico. ³ Muchos pacientes son expuestos simultáneamente a varias medicaciones que pueden conducir a TIF y quizás son expuestos a transfusiones por lo que el cuadro clínico e inmunohematológico se complica. Otro desafío es la ausencia de ensayos de laboratorio rápidos para confirmar el diagnóstico, por lo que generalmente se realiza por correlación y exclusión.

El manejo clínico puede ser problemático principalmente cuando otras causas de trombocitopenia, como la coagulación intravascular diseminada, la púrpura trombocitopénica trombótica y la púrpura postransfusional, son excluidas; la revisión cuidadosa de la lista de medicamentos es esencial y la interrupción del tratamiento es necesario. ⁶

En general, la TIF se manifiesta clínicamente por petequias, hematomas, y epistaxis; sin embargo, el sangramiento puede comenzar de forma aguda por sangrados en mucosas gastrointestinal y genitourinaria o por hemorragias intracraneal o pulmonar.

La trombocitopenia se presenta de moderada a grave, con conteos plaquetarios inferiores a $50 \times 10^9/L$, incluso valores inferiores a $20 \times 10^9/L$; sin embargo, en algunos casos los conteos se encuentran extremadamente reducidos, llegando a valores de $1 \times 10^9/L$. Esta es una razón por la cual la TIF es una condición seria que requiere de pronta atención. La caída en los conteos es riesgo de hemorragias espontáneas que pueden establecerse de forma rápida. ⁹

En los últimos tiempos, la rápida y frecuente identificación de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en pacientes hospitalizados adquiere gran atención, aunque solo representa una variante de TIF, con diagnóstico e implicaciones clínicas muy diferentes a otras drogas. El mecanismo inmune detrás de la TIH resulta en activación plaquetaria más que en su consumo; como consecuencia trombosis más que hemorragias. Se observa en más del 50 % de los pacientes afectados. Por esta razón, TIH se categoriza de forma separada a otras causas de TIF y frecuentemente es excluida de investigaciones referidas a este tópico. ¹⁰

PRODUCCIÓN NORMAL DE PLAQUETAS

La producción de plaquetas comienza con los procesos de diferenciación hematopoyética en médula ósea, conocido como megacariopoyesis. La célula madre pluripotente hematopoyética sufre procesos de diferenciación que dan lugar a una línea de progenitores linfoides o a una línea de progenitores mieloides. Esta línea mieloides continúa con estos procesos y da lugar a la línea de progenitores granulocito/macrófagos o a la línea eritroide/megacariocítica. Las células de la línea megacariocítica, más que la eritroide, comienzan a expresar CD41, CD61 (integrina $\alpha IIb\beta 3$ o $\alpha IIbIIIa$), CD42 (GPIb) y GP V. ¹¹

Los megacariocitos (MK) primitivos son capaces de, bajo la acción de la trombopoyetina (TPO) y la interleucina 3 (IL-3), producir centenares de megacariocitos maduros. Otra forma de progenitores maduros, las unidades formadoras de colonias de megacariocitos (CFU-MK), produce colonias entre 3 y 50 MK, en respuesta a la TPO. Sin embargo, solo el 25 % requiere de TPO e IL-3 para generar plaquetas.¹²

La TPO y su receptor c-Mpl, se identifican como los mayores reguladores de la megacariopoyesis y la producción de plaquetas; y también son importantes en la diferenciación de la célula madre hematopoyética. Las señales TPO/c-Mpl vía Jak-STAT, Ras-Raf-MAPK y PI3K; promueven la supervivencia, proliferación y poliploidia en MK. Estudios *in vivo* muestran que la TPO induce la expresión de c-MYC, protooncogen activo en varios procesos fisiológicos y en la disregulación de la megacariopoyesis.^{13,14}

Los estadios de la trombopoyesis incluyen regulación de la transcripción, desarrollo megacariocítico, endocitosis del núcleo, maduración citoplasmática, formación de proyecciones activas procedentes del citoplasma y su exposición en la circulación y, por último, la separación y maduración en plaquetas individuales.¹³

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y PATOGÉNESIS

El diagnóstico diferencial de trombocitopenia es extenso e incluye una gran variedad de causas inmunes y no inmunes, así como la relación con medicamentos. A continuación, se ofrece una breve descripción de etiologías no relacionadas con fármacos y, posteriormente, una descripción más detallada de la patogénesis de la TIF y sus mecanismos.

SEUDOTROMBOCITOPENIA

Antes de considerar un diagnóstico de TIF, es necesario excluir *in vitro* causas de conteos bajos de plaquetas. La observación de extendidos de sangre periférica ayuda a confirmar si la trombocitopenia es real o es producida por aglutinación o satelitismo plaquetario. La aglutinación de las plaquetas es particularmente común cuando la sangre es recogida en tubos que presentan EDTA como anticoagulante que conduce a un falso decremento del conteo, especialmente si este se realiza de forma automática. Muchos pacientes presentan anticuerpos (Ac) naturales contra el complejo glucoproteico GP IIb/IIIa, el cual desarrolla una avidéz significativa por su diana en presencia de EDTA, que tiende a provocar aglutinación de las plaquetas. El satelitismo consiste en la formación de rosetas de plaquetas alrededor de neutrófilos y también asociado a EDTA y se cree que se debe a un mecanismo inmune similar. Esto se puede evitar si se utiliza citrato de sodio como anticoagulante para realizar los conteos de plaquetas.¹⁵⁻¹⁷

Trombocitopenia inmune no asociada a fármacos

La trombocitopenia inmune primaria (PTI primaria) resulta de la producción no esclarecida de autoanticuerpos (auto-Ac) antiplaquetas que median un anormal y rápido aclaramiento plaquetario y en consecuencia provocan trombocitopenia. La PTI difiere de la TIF en que la reactividad de los Ac patogénicos no depende de la droga; aunque una variante de TIF es la formación de auto-Ac antiplaquetas inducido por el medicamento; prototípicamente en respuesta a sales de oro o procainamida. En la PTI se desconoce el estímulo inicial que desencadena el proceso.¹⁸

La púrpura postransfusional (PPT) es una trombocitopenia aloinmune producida en individuos que carecen de determinados antígenos plaquetarios y son expuestos a estos por embarazo o transfusiones. El antígeno más comúnmente involucrado es el HPA-1a. La reexposición al antígeno que no se posee, en subsecuentes embarazos o transfusiones, resulta en una trombocitopenia significativa. La PPT se distingue de la TIF por la asociación temporal con la transfusión más que por el medicamento; la distinción clínica puede ser difícil en aquellos pacientes que reciben transfusiones y medicamentos comúnmente asociados a TIF.^{6,19} Los exámenes de laboratorios son útiles y se dirigen en dos vertientes; primero, la prueba directa en la que se determina la presencia de Ac contra el antígeno HPA-1a en el suero del paciente; y segundo, el paciente puede ser tipado y genotipado para determinar el antígeno plaquetario que no posee. Los hallazgos pueden soportar la posibilidad de aloinmunización contra el antígeno HPA-1a, de alta prevalencia en la población.²⁰

Trombocitopenia inducida por fármacos: mecanismo patogénico

Auto-Ac inducidos por medicamentos

Durante la exposición a ciertos medicamentos, algunos pacientes presentan, tanto Ac dependientes como independientes de la droga simultáneamente.²¹ Usualmente estos auto-Ac son transitorios y en raras ocasiones pueden persistir por largos períodos conduciendo a una púrpura trombocitopénica autoinmune crónica, como la observada durante la exposición a sales de oro.²²

El mecanismo causal de esta respuesta inmune no se conoce claramente; una posibilidad sería que la droga altere el procesamiento de las glucoproteínas en la que uno o más péptidos no ordinarios sean "vistos" por el sistema inmune como "neoantígenos". Estos péptidos pueden ser presentados a las células T en el contexto del HLA de clase II. El mecanismo para la generación de estos péptidos "crípticos", constituye un tema de investigación importante en la autoinmunidad.²³

En experimentos en ratones, se observó que los iones de metales pesados como Hg²⁺ y Au³⁺, alteran el procesamiento de proteínas lo que viabiliza la presentación de péptidos crípticos. Se especula que las reacciones de sensibilidad vistas en pacientes con artritis reumatoide tratados con sales de oro, pueden estar asociadas con este mecanismo. Sin embargo, en modelos humanos se plantean otras posibilidades como los Ac específicos a proteínas y otros ligandos que perturban el procesamiento proteico e incitan la generación de péptidos crípticos reconocidos como extraños por las células T.^{24,25}

Ac dependientes de la droga

El Ac unido a las plaquetas es el mecanismo causal. Estos Ac son heterogéneos y se dirigen contra diferentes epítomos sobre las GP de la membrana plaquetaria, principalmente los complejos GP Ib/IX, GP V, GP IIb/IIIa y el complejo plaqueta-molécula de adhesión endotelial-1 (PECAM-1); solo cuando el fármaco se encuentra en forma soluble. En casos aislados, resulta notable la alta especificidad de estos Ac por una sola GP. La quinina y la quinidina son los fármacos más frecuentes, pero muchos otros medicamentos, incluidas las sulfas y sus metabolitos están implicados en la patogénesis.²⁶

La diana para estos Ac, parece ser epítomos compuestos formados por uniones no covalentes (la droga es fácilmente dissociada de las plaquetas *in vitro* por los procedimientos de lavado, lo que demuestra que los Ac dependientes de la droga

dependen de la presencia continua del fármaco durante la reacción) hacia uno o múltiples sitios sobre la GP, o cambios conformacionales en otra parte de la molécula de GP creadas en presencia de la droga en forma soluble. Una alternativa, pero quizás la menos probable, es que el fármaco pueda reaccionar con un Ac ya existente e inducir cambios conformacionales.²

Los epítomos reconocidos por Ac procedentes de pacientes con trombocitopenia inducida por quinina y sulfonamida, son bien identificados por moléculas dianas seleccionadas. Sin embargo, la localización precisa, se lleva a cabo en un número limitado de Ac-dependientes de la quinina, donde se constata que se une a un dominio restringido de 70 aminoácidos (aa) en la porción N-terminal de la GP IIIa, resistente a la digestión por proteasas y otro sitio más alejado restringido a una secuencia de 17 aa (residuos 50-66).²⁷

El sitio de unión específico de Ac-quinina dependientes sobre la subunidad α de la GP Ib, restringe a una secuencia de 11 aa (residuos 283-293 en la GP). Además, se reporta que la Arg 110 y la Gln 115 de la GP IX son importantes en la formación del sitio de unión del Ac-quinina dependiente anti-GP IX; y se evidencia que dentro de la GP IX existe un sitio que no solo favorece a la unión del Ac a la quinina, sino también por Ac inducidos por rifampicina y ranitidina.²⁷

Los Ac inducidos por sulfonamida reaccionan exclusivamente con epítomos intactos expuestos en el complejo GP IIb/IIIa. La especificidad inmunológica no parece ser importante en la explicación o en la predisposición de la patogénesis y gravedad de la TIF.²⁸

Ac inducidos por haptenos

En la década de los años 30 del siglo pasado, Kart Landsteiner observó que moléculas pequeñas, tales como drogas, compuestos orgánicos, péptidos y oligosacáridos con peso molecular entre 2-5 kDa, no eran capaces de inducir respuestas inmunes. Contrariamente, estas pequeñas moléculas, llamadas haptenos, pueden inducir una respuesta inmune cuando se unen covalentemente a una proteína transportadora.²⁹

La penicilina y sus derivados son un ejemplo de esta categoría. Las penicilinas constituyen una larga familia de compuestos cuya base estructural es un anillo β -lactámico condensado en un anillo tiazolidínico. En presencia de grupos aminos libres en la proteína, el anillo β -lactámico se abre y el grupo peniciloilo se asocia covalentemente al grupo ϵ -amino de los residuos de lisina en la proteína. Esta unión covalente del fármaco con la proteína puede perturbar por diferentes vías el procesamiento antigénico, lo que constituye el estímulo para producir una respuesta inmune.³⁰

Aunque la trombocitopenia inducida por este mecanismo es un evento raro, la anemia hemolítica inducida por él es muy frecuente.³¹

Inhibidores del complejo GP IIb/IIIa

El *abciximab*, el *eptifibatide* y el *tirofiban* son medicamentos frecuentemente indicados en pacientes a los que se les practica angioplastia coronaria para reducir los fenómenos de trombosis por alteración en la función plaquetaria debido a interacción directa del fibrinógeno con el complejo GP IIb/IIIa. La trombocitopenia asociada a estos inhibidores es una entidad bien reconocida y mucho más frecuente con la administración oral de estos fármacos.³²⁻³⁴

El *tirofiban* y el *eptifibatide*, son compuestos sintéticos que mimetizan o contienen la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) y se unen estrechamente al sitio de reconocimiento RGD en GP IIb/IIIa, por lo que constituyen un ligando mimético de este complejo. El *abciximab* es un fragmento Fab del Ac monoclonal quimérico murino-humano 7E3 para el epítoto sobre la GP IIIa.³⁵

Se sugiere que la trombocitopenia aguda asociada a estos inhibidores es mediada por factores no inmunes. Sin embargo, se observa que es provocado por Ac específicos a sitios de unión, inducidos por el ligando y expuestos posteriormente a los cambios conformacionales en la molécula de GP IIb/IIIa. Tales Ac pueden desarrollarse previa exposición o pueden producirse de forma verdaderamente natural.

Tras la primera exposición al *abciximab* puede observarse trombocitopenia crónica grave que se atribuye a la persistencia del medicamento unido a las plaquetas varias semanas después del tratamiento, suministrando plaquetas susceptibles a destrucción por los nuevos Ac formados.³²

Se propone que Ac procedentes de pacientes aquejados de trombocitopenia inducida por *abciximab*, reconocen las mismas secuencias murinas incorporadas al *abciximab* o cambios conformacionales inducidos por este en el GP IIb/IIIa. Contrariamente, en individuos sanos se han encontrado Ac que reconocen sitios de corte enzimático en inmunoglobulinas, al parecer, incapaces de causar trombocitopenia en pacientes que reciben el fármaco.^{36,37}

Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

Están descritas dos entidades relacionadas con la TIH. La TIH de tipo 1 que es un fenómeno no inmunogénico donde la trombocitopenia es autolimitada, con normalización espontánea en las cifras de plaquetas, sin riesgo de complicaciones trombóticas ni de detener el tratamiento con la heparina; además sin efectos a largo plazo.^{38,39}

La TIH de tipo 2, es un proceso inmune activado por la administración de moléculas de heparina que se unen a la proteína específica de plaquetas llamada factor 4 (PF4). El complejo antigénico formado por la heparina-PF-4 induce una respuesta de IgG que puede unirse al antígeno y a las plaquetas, que contribuye a la trombocitopenia y trombosis. Cuando hay asociada trombosis, la entidad es llamada trombocitopenia inducida por heparina y trombosis (TIHT).^{40,41}

Una porción de la molécula de heparina es el antígeno en sí. La heparina se utiliza en dos formas: la heparina no fraccionada (HNF) que es una molécula grande con alta densidad de glucosaminoglucanos sulfatados, con cargas negativas. Existe como polímero de peso molecular entre 3-30 kDa y un rango medio de 15 kDa. Actúa como cofactor con la antitrombina III para inhibir varios factores de la coagulación, pero su efecto más potente es contra la trombina (factor II activado) y menos potente contra el factor X. Existen varios factores que afectan el metabolismo de esta molécula, especialmente la ruta de administración, la concentración de la dosis y la habilidad de unión no selectiva al endotelio; es fraccionada en la circulación y excretada por el riñón. Puede ser administrada de forma subcutánea o intravenosa con propósitos terapéuticos o profilácticos.⁴² La heparina de bajo peso molecular (HBPM), derivada de la HNF y consiste en cadenas cortas con un peso molecular entre 2-9 kDa, con un peso medio de 5 kDa y presenta gran actividad contra el factor X activado y la trombina; se administra por vía subcutánea con fines terapéuticos o preventivos. Su excreción renal es lineal y no depende de la dosis.⁴²

El tamaño de la molécula de HNF y el grado de sulfatación hacen de esta un antígeno ideal; sin embargo, "*per se*" no es antigénica ya que comparte similar estructura bioquímica que el heparan-sulfato, otro proteoglucano que se encuentra normalmente en el organismo y solo induce una respuesta de anticuerpos al unirse a la PF4. Los complejos heparina/PF4-IgG, se unen a los receptores Fcγ RIIa (CD32) en las plaquetas, son marcados para su eliminación; pero también estimulan la activación celular con liberación de PF4 adicional. La unión de estos complejos a células endoteliales y monocitos, estimula la expresión de factor tisular y acelera la coagulación y refuerza la activación plaquetaria.⁴³ En individuos "vírgenes" esta respuesta dura por un período no mayor de 14 días. Una vez que el antígeno es aclarado, la síntesis de anticuerpos se detiene, pero su actividad puede estar presente por más de 100 días. Si el antígeno no inicia una respuesta inmune al menos dos semanas después de la exposición inicial; el riesgo de TIH es mínimo.⁴⁴

Una vez que el Ag se reconoce, comienza la síntesis de Ac de los isotipos IgG, IgM e IgA, pero hasta este momento solo los Ac del isotipo IgG presentan significación clínica. Su producción comienza 5 días después de la exposición inicial y su formación se estimula mientras esté presente el Ag; su síntesis se detiene una vez que el Ag es aclarado.⁴⁵

En la HBPM, por ser de menor tamaño y poseer baja densidad de sulfatación, la habilidad para inducir respuesta de Ac está disminuida. Sin embargo, si genera una respuesta de Ac estos tienen el mismo efecto que los inducidos por la HNF. Del mismo modo los Ac inducidos por la HNF presentan reactividad cruzada con el complejo formado por HBPM-PF4. Generalmente, el Ac no es detectable después de los 100 días. Esta respuesta inmune no es anamnésica por lo que subsecuentes exposiciones a la heparina, una vez que el Ac es eliminado no genera una respuesta mayor. Entre el 20-60 % de los pacientes expuestos a la heparina desarrollan Ac contra el complejo heparina-PF4, pero un pequeño porcentaje de estos progresan a un síndrome clínico.^{46,47}

Esta entidad se desarrolla entre 1-3 % de los pacientes que reciben heparina no fraccionada o pesada, por vía intravenosa en dosis terapéuticas por un mínimo de 5 días. La prevalencia es baja en pacientes tratados exclusivamente con HBPM.^{48,49} La incidencia de TIH es alta en pacientes sometidos a *bypass* cardiopulmonar, en el que está asociado con una intensa activación plaquetaria, inflamación y daño al endotelio vascular; es baja la incidencia en niños, en mujeres embarazadas y en pacientes que reciben heparina durante los procesos de diálisis.⁵⁰ Aproximadamente el 25 % de los pacientes desarrollan trombosis arterial o venosa y puede exceder el 50 % cuando la entidad no es reconocida en los primeros estadios.⁵¹

DIAGNÓSTICO INMUNOHEMATOLÓGICO

El diagnóstico de TIF es comúnmente empírico. En pacientes expuestos solo a un medicamento, la recuperación de las cifras de plaquetas después de interrumpir el tratamiento provee de evidencia circunstancial de que la trombocitopenia fue causada por la droga. *In vitro*, la detección de inmunoglobulinas sensibilizando plaquetas en presencia de la supuesta droga brinda evidencia directa sobre la destrucción *in vivo*.⁵²

Muchos son los métodos que se utilizan para detectar la presencia de Ac drogo-dependientes, estos incluyen el marcaje radiactivo y la inmunofluorescencia (PIFT) anti-IgG para detectar inmunoglobulinas unidas a plaquetas, ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), citometría de flujo y técnicas de inmunoprecipitación-Western blott (IP-WB). Las técnicas de ELISA e IP-WB, permiten detectar la presencia y la especificidad de los anticuerpos drogo-dependientes. Puesto que la formación de la diana para estos Ac

ocurre por asociaciones no covalentes del fármaco con la proteína específica, la droga debe estar presente en cada paso del ensayo y se incluye en el *buffer* de lavado. La especificidad de la reacción es fijada al comparar la muestra de suero o plasma en presencia y en ausencia de la droga.⁵³

La citometría de flujo es una técnica rápida de alta sensibilidad para la detección de Ac reactivos contra plaquetas inducidos por varios fármacos, pero no limitado a la quinina, la quinidina y el sulfametoxazol.³ Las técnicas de ELISA facilitan la identificación de las moléculas dianas con las cuales los Ac drogo-dependientes reaccionan; en ellas se realiza la captura de antígenos con el Ac monoclonal específico para la glucoproteína de la membrana plaquetaria depositado en los pocillos de una placa. Es útil para la captura de glucoproteínas específicas del lisado plaquetario (ACE, MAIPA). Una modificación de estas técnicas de captura es aquella en que los Ac drogo-dependientes son primero incubados en presencia y ausencia del fármaco con plaquetas intactas; las células sensibilizadas con el Ac son lisadas con Triton X-100 y posteriormente enfrentadas al Ac monoclonal.⁵⁴

Algunos factores deben considerarse a la hora de demostrar la presencia de estos Ac: como la pobre solubilidad de algunos fármacos en solución acuosa, la posibilidad de que el agente sensibilizante sea una forma estructuralmente modificada de la droga como resultado del metabolismo *in vivo* y el posible requerimiento de células autólogas para el desarrollo de la técnica.⁶

CONSIDERACIONES FINALES

La TIF puede ser consecuencia de la disminución en la producción de plaquetas y de la acelerada destrucción periférica (especialmente por mecanismos inmunes). La destrucción inmune se asocia a un gran número de fármacos (tabla),^{55,56} en los que la destrucción de las plaquetas es causada por inmunoglobulinas que reconocen glucoproteínas específicas de la membrana plaquetaria solo en presencia del fármaco sensibilizante que interactúa de forma no covalente con la glucoproteína específica. En algunos casos, no es la droga *per se*, sino sus metabolitos los responsables de la respuesta inmune en los pacientes. Los Ac drogo-dependientes se unen a "neoantígenos" sobre las plaquetas vía fragmentos Fab y frecuentemente reconocen epítomos sobre los complejos GP Ib/IX, V; GP IIb/IIIa y PECAM-1. El fármaco debe estar presente para que el Ac dependiente se una a la superficie plaquetaria y cause su destrucción. Sin embargo, la controversia radica en si el Ac se une a epítomos compuestos, producto de la unión de la droga a proteínas de la membrana celular, o si la droga induce cambios conformacionales sobre la molécula diana, de este modo se crean neoepítomos sobre otras partes de la molécula.

La TIF es un efecto relativamente común de los inhibidores GPIIb/IIIa pero el mecanismo responsable difiere del mecanismo implicado en la trombocitopenia inducida por quinina y quinidina. Es imperativo una rápida identificación y la retirada del agente causal antes de la ocurrencia de sangramientos clínicamente significativos y, en el caso de la heparina, de la ocurrencia de trombosis.

Diferentes métodos se utilizan para la detección de Ac causantes de trombocitopenia. La citometría de flujo es una técnica rápida y altamente sensible para demostrar los Ac en el suero o plasma de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vipani WH. Quinine as a cause of purpura. *Lancet*. 1865;86(2184):37.
2. Acheampong P, Cooper G, Khazaeli B, Lupton DJ, White S, May MT, Thomas SH. Effects of MHRA drug safety advice on time trends of prescribing volume and indices of clinical toxicity for quinine. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;76(6):973-9. doi: 10.1111/bcp.12130.
3. Reese JA, Li X, Hauben M. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: an analysis using 3 distinct methods. *Blood*. 2010;116(12):2127-33.
4. Shannon A, Smith J, Nagel K, Levesque R, Warkentin T, Barr R. Selective thrombocytopenia in children with Wilms tumor: an immune-mediated effect of dactinomycin? *Med Pediatr Oncol*. 2003 Nov;41(5):483-5.
5. Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, Saif MW, Nabelle L, Blank J, McFarland JG, et al. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol*. 2006 Mar;81(3):193-8.
6. Majhail NS, Lichtin AE. What is the best way to determine if thrombocytopenia in a patient on multiple medications is drug-induced? *Cleve Clin J Med*. 2002 Mar;69(3):259-62.
7. Eisner EV, Crowell EB. Hydrochlorothiazide-dependent thrombocytopenia due to IgM antibody. *JAMA*. 1971 Jan;215(3):480-2.
8. Yang L, Wang L, Zhao CH, Zhu XJ, Hou Y, Jun P, et al. Contributions of TRAIL-mediated megakaryocyte apoptosis to impaired megakaryocyte and platelet production in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Nov;116(20):4307-16. doi: 10.1182/blood-2010-02-267435.
9. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;153-8. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.153.
10. Xiumei S, Hill P, Sharon L, Taylor-Pane K, Corso P, Lindsay J. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Contemporary Cardiac Surgical Practice and Experience With a Protocol for Early Identification. *Am J Cardiol*. 2016 Jan;117(2):305-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.047.
11. Hodohara K, Fujii N, Yamamoto N, Kaushansky R. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) acts together with thrombopoietin to enhance the development of megakaryocytic progenitor cell (CFU-MK). *Blood*. 2000 Feb;95(3):769-75.
12. Nakao T, Geddis AE, Barroga C, Fox NE, Kaushansky K. PI3K/Akt/FOXO-3 a pathway contributes to thrombopoietin-induced proliferation of primary megakaryocytes *in vitro* and *in vivo* via modulation of p27 (Kip-1). *Cell Cycle*. 2008 Jan;7(2):257-66.
13. Chanprasert S, Geddis AE, Barroga C, Fox NE, Kaushansky K. Thrombopoietin (TPO) induces c-MYC expression. *Cell Signal*. 2006 Aug;18(8):1212-8.
14. Battinelli EM, Hartwig JH, Italiano JE jr. Delivering new insight into the biology of megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2007 Sep;14(5):419-26.

15. Montague N, Blackwelder P, Alsayegh H, Ochoa R, Vial X, Byrne GE. Platelet satellitism and dual surface immunoglobulin light-chain expression in circulating splenic marginal zone lymphoma cells. *Ann Diagnostic Pathol.* 2013 Feb;17(1):117-22. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2011.06.001.
16. Ozcelik F, Arslan E, Serdar MA, Yiginer O, Oztosun M, Kayadibi H, et al. A Useful Method for the Detection of Ethylenediaminetetra-acetic Acid and Cold Agglutinin-Dependent Pseudothrombocytopenia. *Am J Med Sci.* 2012;344(5):357-62.
17. Ohno N, Kobayashi M, Hayakawa S, Utsunomiya A, Karakawa S. Transient pseudothrombocytopenia in a neonate: Transmission of a maternal EDTA-dependent anticoagulant. *Platelets.* 2012;23(5):399-400.
18. von Gunten S, Wehrli M, Simon HU. Cell Death in Immune Thrombocytopenia: Novel Insights and Perspectives. *Semin Hematol.* 2013;50:S109-15.
19. dos Santos Bianchi J, Andrade de Azevedo MR, Jens E, Nukui Y, Ficher D. Frequência dos antígenos plaquetários humanos (HPA) em pacientes trombocitopênicos e predisposição à incompatibilidade transfusional. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(3):202-5.
20. Curtis BR. and McFarland JG. Human platelet antigens-2013. *Vox Sang.* 2014 Feb;106 (2):93-102. doi: 10.1111/vox.12085.
21. Boggie DW, Wilker PR, Aster RH. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both "drug-dependent" and "drug-specific" antibodies. *Blood.* 2006 Aug;108(3):922-7.
22. Garner SF, Campbell K, Metcalfe P, Keidan J, Huiskes E, Dong JF, et al Glycoprotein V: the predominant target antigen in gold-induced autoimmune thrombocytopenias. *Blood.* 2002 Jul;100(1):344-6.
23. von dem Borne AE, van der Lelie H, Vos JJ, van der Plas-van Dalen CM, Risseeuw-Bogaert NJ, Ticheler MD, et al. Antibodies against cryptantigens of platelets. Characterization and significance for the serologist. *Curr Stud Hematol Blood Transfus.* 1986;(52):33-46.
24. Havarinasab S, Pollard KM, Hultman P. Gold and silver-induced murine autoimmunity requirement for cytokines and CD28 in murine heavy metal-induced autoimmunity. *Clin Exper Immunol.* 2009 Mar;155(3):567-76. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03831.x.
25. Hu H, Moller G, Abedi-Valugerdi M. Mechanism of mercury-induced autoimmunity: both T helper 1-and T helper 2-type responses are involved. *Immunology.* 1999 Mar;96(3):348-57.
26. Zhu J, Jieqing Z, Bougie DW, Aster RH, Timothy A. Structural basis for quinine-dependent antibody binding to platelet integrin α IIB β 3. *Blood.* 2015;126(18):2138-45.
27. Asvadi P, Ahmadi Z, Chong BH. Drug-induced trombocitopenia: localization of the binding site of GP IX-specific quinine-dependen antibodies. *Blood.* 2003 Sep;102(5):1670-7.
28. Dibbern Jr DA, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Feb;100(2):91-100.

29. Landsteiner K, Jacobs J. Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. *J Exp med.* 1935 Apr;61(5):643-56.
30. Lagace-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to b-lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(3):381-99.
31. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev.* 2010 Jul-Sep;24(4-5):143 -50. doi: 10.1016/j.blre.2010.06.004.
32. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN, Kelton JG. Approach to the Diagnosis and Management of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 2013;27(3):137-45.
33. Tempelhof MW, Benzuly KH, Fintel D, Krichavsky MZ. Eptifibatide-Induced Thrombocytopenia with Thrombosis and Disseminated Intravascular Coagulation Immediately after Left Main Coronary Artery Percutaneous Coronary Angioplasty. *Tex Heart Inst J.* 2012;39(1):86-91.
34. Yurtdaş M, Yaylali YT, Aladağ N, Ozdemir M, Atay MH. Acute Serious Thrombocytopenia Associated with Intracoronary Tirofiban Use f or Primary Angioplasty. *Case Rep Med.* 2014;2014:190149. doi: 10.1155/2014/190149.
35. King S, Short M, Harmon C. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: The resurgence of tirofiban. *Vascul Pharmacol.* 2016 Mar;78:10-6. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.008.
36. Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
37. Kalra K, Franzese CJ, Gesheff MG. Pharmacology of antiplatelet agents. *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(12):371.
38. Cosmi B. Current management of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol.* 2015 Dec;8(6):837-49. doi: 10.1586/17474086.2015.1087845.
39. Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: 2 new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood.* 2014;123(23):3651.
40. Pravinkumar E, Webster NR. HIT/HITT and alternative anticoagulation: current concepts. *Br J Anaesth.* 2003;90:676-85.
41. Rauova L, Poncz M, McKenzie SE, Reilly MP, Arepally G, Weisel JW, et al. Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2005 Jan;105(1):131-8.
42. Linkins L, Dans AL, Moores LK. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia; antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e495S-530S.
43. Tutwiler V, Madeeva D, Ahn HS, Andrianova I, Hayes V, Zheng XL, et al. Platelet transactivation by monocytes promotes thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2016 Jan;127(4):464-72. doi: 10.1182/blood-2013-11-539262.
44. Safraz A, Iqbal O, Tobu M. Immunobiology and pathophysiology of heparin induced thrombocytopenia/thrombosis syndrome an update. *Turk J Haematol.* 2002;19(2):127-31.

45. Sartori M, Favaretto E, Migliaccio L, Guazzaloca G, Legnani C, Palareti G, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin for superficial vein thrombosis. *Thromb Res.* 2016 Mar;139:154-7. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.004.
46. Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2012 Mar;119(10):2209-18. doi: 10.1182/blood-2011-11-376293.
47. Sachais BS, Litvinov RI, Yarovoi SV, Rauova L, Hinds JL, Rux AH, et al. Dynamic antibody-binding properties in the pathogenesis of HIT. *Blood.* 2012 Aug;120(5):1137-42. doi: 10.1182/blood-2012-01-407262.
48. Zhou A, Winkler A, Emamifar A, Gartland B, Duncan A, Antun A, et al. Is the incidence of heparin-induced thrombocytopenia affected by the increased use of heparin for the prevention of deep venous thrombosis? *Chest.* 2012 Nov;142(5):1175-8. doi: 10.1378/chest.11-2926.
49. Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia in Critically Ill Patients. *Crit Care Clin.* 2011 Oct;27(4):805-23. doi: 10.1016/j.ccc.2011.08.001.
50. Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ. Heparin-induced skin lesions. *Lancet.* 2012;380(9856):1867-79.
51. Baroletti S, Hurwitz S, Conti NA, Fanikos J, Piazza G, Goldhaber SZ. Thrombosis in suspected heparin-induced thrombocytopenia occurs more often with high antibody levels. *Am J Med.* 2012 Jan;125(1):44-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.06.025.
52. Arnold DM, Kukaswadia S, Nazi I, Esmail A, Dewar L, Smith JW, et al. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):169-76. doi: 10.1111/jth.12052.
53. Cai Z, Yarovoi SV, Zhu Z, Rauova L, Hayes V, Lebedeva T, et al. Atomic description of the immune complex involved in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat Commun.* 2015 Sep;6:8277. doi: 10.1038/ncomms9277.
54. Neunert C, Lim W, Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-207.
55. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357(6):580-7.
56. Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia. *J Pharm Pract.* 2014;27(5):430-9.

Recibido: 11 de agosto de 2016.

Aceptado: 19 de febrero de 2017.

MSc. Gilberto Soler Noda. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.
Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu